

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК

**Научно-исследовательский институт
эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи**

НТФФ “ПОЛИСАН”

**ИММУННЫЙ ОТВЕТ
ПРИ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЯХ**

**Санкт-Петербург
1998**

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК

Научно-исследовательский институт
эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи

НТФФ “ПОЛИСАН”

**ИММУННЫЙ ОТВЕТ
ПРИ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЯХ**

РУКОВОДСТВО ДЛЯ ВРАЧЕЙ

Под редакцией М.Г.Романцова, Ф.И.Ершова

Санкт-Петербург
1998

Иммунный ответ при вирусных инфекциях: Руководство для врачей / А. Л. Коваленко, С. Ю. Голубев и др.; Под ред. Ф. И. Ершова, М. Г. Романцова. - 67 с. ISBN 5-230-08852-4.

Особое внимание широкого круга клиницистов привлекают так называемые вторичные (приобретенные) иммунодефицитные состояния. Вирусные инфекции - острые, персистирующие, врожденные, инфекции иммунной системы - составляют многочисленную группу иммунодефицитных состояний.

Представлен материал характеризующий иммунный ответ организма при вирусных инфекциях и клиническая эффективность отечественного иммунокорректора циклоферона при вирусных заболеваниях.

Адресовано врачам-клиницистам, аспирантам, студентам медицинских вузов.

Авторский коллектив:

Ю.В.Аспель, В.А.Исаков, А.Л.Коваленко, С.Ю.Голубев, К.А.Малышкин, В.П.Сухинин, М.Г.Романцов, С.Б.Рыбалкин, Ф.И.Ершов, В.А.Целиковский.

Рецензент: д-р биологических наук А.Н.Наровлянский.

ISBN 5-230-08852-4

© Коллектив авторов,
1998

Алексей Леонидович Коваленко
Сергей Юрьевич Голубев
Феликс Иванович Ершов
Михаил Григорьевич Романцов

ИММУННЫЙ ОТВЕТ ПРИ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЯХ

Руководство для врачей

Лицензия №020345 от 14.01.1997 г.

Редактор Н.Н.Мартынюк.

Подписано в печать 6.05.1998 г. Формат 60x90 1/16.

Бум. для множит. аппаратов. Ризограф.

Усл. печ. л. 4,1. Уч.-изд. л. 4,5. Тираж 50 экз. Заказ .

Калининградский государственный университет,
236041, Калининград обл., ул. А.Невского, 14.

В КАЧЕСТВЕ ВВЕДЕНИЯ: ДЕФЕКТЫ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ, КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ*

Организм здорового человека защищается от болезнетворных агентов с помощью разных физиологических механизмов. К числу таких защитных приспособлений относятся механические (кожа, слизистые оболочки) и химические (кислая среда желудка, жирные кислоты в составе пота, лизоцим в составе слезной жидкости и слюны) барьеры.

Во внутренней среде организма присутствуют клетки и молекулы, которые специализируются на защитной функции. Часть из них является механизмами врожденного иммунитета, т.е. присутствуют в организме еще до встречи с каким-либо болезнетворным микроорганизмом или чужеродной молекулой. Их называют факторами неспецифической защиты, так как они защищают организм от разных экзогенных и эндогенных агрессий и их защитные функции лишены избирательности. Среди этих факторов неспецифической защиты особое место занимают фагоцитирующие клетки крови и тканей, а также особый класс лимфоцитов, получивших название - натуральных (естественных) киллеров. Неспецифическую защиту организма обеспечивают также многочисленные молекулы, продуцируемые и секрециируемые вышеуказанными клетками, лимфоцитами, клетками печени. Среди защитных молекул, циркулирующих в крови, в последние годы описаны многочисленные цитокины: интерлейкины, интерфероны и другие (Кетлинский С.А. с соавт., 1992).

Наряду с этим внутренняя среда организма защищена от проникающих в нее чужеродных макромолекул механизмами специфического иммунного ответа. Эти механизмы приобретаются организмом после контакта с конкретным чужеродным веществом, носящим название антиген. Действие этих механизмов строго избирательно и распространяется только на конкретный антиген, который индуцировал иммунный ответ. Реализация иммунного ответа является функцией высокоспециализированной иммунной системы организма. Основные защитные функции иммунной системы - распознавание и элиминацию чужеродных макромолекул - осуществляют иммунокомпетентные клетки (лимфоциты), а также продуцируемые и секрециируемые ими макромолекулы - антитела (иммуноглобулины). Специфический иммунный ответ является одним из компонентов общей системы защиты организма, в которой все вышеперечисленные клетки и макромолекулы взаимосвязаны. Местом функциональной кооперации всех пере-

* См.: Фрейдлин И.С. Иммунная система и ее дефекты. Спб., 1998.

численных клеток и макромолекул служат органы и ткани иммунной системы организма (Ройт А., 1991).

Различные нарушения развития, дифференцировки иммунокомпетентных клеток, их функционирования, синтеза их продуктов и/или регуляции этих процессов ведут к нарушениям иммунологических функций. Эти нарушения могут оставаться бессимптомными или проявляются клинически – и по тяжести клинические проявления колеблются от мягких до фатальных. Такие нарушения могут касаться основных клеток иммунной системы: Т- и В-лимфоцитов, фагоцитов, естественных киллеров и их продуктов: белков системы комплемента, иммуноглобулинов, цитокинов.

Значительная часть нарушений связана с генетическими или приобретенными дефектами продукции иммунокомпетентных клеток и их функций. Другие случаи иммунодефицитов связаны с малигнизацией иммунокомпетентных клеток и их неконтролируемой пролиферацией, чрезмерным накоплением их продуктов. Разнообразными могут быть клинические проявления нарушений регуляции иммунологических функций: нерегулируемой активации системы комплемента, нерегулируемой продукции и рецепции цитокинов (Benjamini E. et al., 1996).

Иммунодефициты принято делить на врожденные (генетически детерминированные) и приобретенные в течение индивидуальной жизни как результаты инфекций и других повреждающих и неблагоприятных воздействий. Кроме того, различают первичные иммунодефициты, при которых именно иммунологический дефект является причиной заболевания, и вторичные иммунодефициты, когда иммунологический дефект является результатом различных заболеваний и/или лечебных воздействий. Характеристика иммунодефицита как первичного, так и вторичного обеспечивает адекватный подход к иммунокоррекции.

Тесные двусторонние связи существуют между инфекциями и иммунодефицитами. Многие инфекционные агенты способны непосредственно инфицировать иммунокомпетентные клетки, что ведет к нарушениям их пролиферации, дифференцировки их функций. В других случаях развитие иммунодефицитов является следствием повреждающего действия на иммунную систему инфекционных агентов, опосредованного нарушениями иммунорегуляции в ходе специфического иммунного ответа. С другой стороны, наиболее частыми клиническими проявлениями иммунодефицитов служат рецидивирующие, затяжные, тяжело протекающие инфекции: бактериальные, вирусные, грибковые (табл. 1).

Таблица 1

Клинические проявления основных иммунологических дефектов

Клинические проявления	Дефекты	Механизмы
Острые и хронические инфекции, вызванные бактериями, вирусами, грибами, простейшими, в том числе оппортунистические инфекции, вызванные представителями нормальной микрофлоры	Тяжелые комбинированные дефекты Т- и В-лимфоцитов, гуморального и клеточного иммунного ответов	Дефект аденоzinдезаминазы, дефект пуриннуклеозидфосфорилазы. Дефект экспрессии молекул МНС I и II классов. CD3 γ или ϵ дефицит, CD8 дефицит. Дефекты цитокинов, цитокиновых рецепторов (например, IL-2R), внутриклеточных сигнал трансдуцирующих систем
Рецидивирующие бактериальные инфекции: средний отит, хроническая пневмония, вызванные капсулльными бактериями и др.	Дефекты В-лимфоцитов, гуморального иммунного ответа	Дефекты пролиферации, дифференцировки и активации В-лимфоцитов. Дефекты продукции и секреции Ig. Дефекты Т-хелперов (TH2). Дефекты цитокинов, цитокиновых рецепторов и внутриклеточной трансдукции сигналов
Повышенная чувствительность к инфекциям, вызванным вирусами, грибами и простейшими. Рецидивирующие инфекции с наклонностью к генерализации	Дефекты Т-лимфоцитов, клеточно-опосредованного иммунного ответа	Дефекты пролиферации, дифференцировки и активации Т-лимфоцитов. Дефекты поверхностных рецепторов и антигенов: CD3, CD4 $^+$ /CD8 $^+$, CD28, IL-2R, МНС I, II кл. Дефекты цитокинов и внутриклеточной трансдукции сигналов (NF-AT, G-протеин и др.)
Генерализованные инфекции, вызванные низковирулентными бактериями, в том числе оппортунистические инфекции; инфекции, вызванные гноеродными бактериями с нарушениями процессов нагноения и заживления ран	Дефекты фагоцитоза: фагоцитирующих клеток и опсонинов.	Дефекты пролиферации и дифференцировки клеток - предшественников миеломоноцитопоэза. Дефекты функций фагоцитов: адгезии (синтеза CD18, фукозил-трансферазы), подвижности, микробицидности. Метаболические дефекты фагоцитов (G6PD, миелопероксидазы). Дефекты опсонинов: компонентов комплемента и антител. Дефекты цитокинов, цитокиновых рецепторов и внутриклеточной трансдукции сигналов

Окончание табл. 1

Клинические проявления	Дефекты	Механизмы
Вирусные инфекции с на- клонностью к рецидиви- рованию и генерализации, повышена частота злокা- чественных опухолей, лимфопролиферативных заболеваний	Дефекты естест- венных киллеров	Дефекты пролиферации, диффе- ренцировки, активации ЕК, про- дукции и рецепции цитокинов, цитотоксичности.

Не менее тесные связи существуют между иммунодефицитами и злокачественным ростом. Малигнизация иммунокомпетентных клеток, их нерегулируемая пролиферация нередко являются причинами развития иммунодефицитов. Вместе с тем одним из частых клинических проявлений иммунодефицитов являются злокачественные новообразования.

Иммунодефициты, связанные с нарушениями иммунорегуляции, приводящие к утрате механизмов контроля иммунного ответа, могут приводить к развитию аутоиммунных заболеваний на фоне утраты иммунологической толерантности к собственным антигенам.

ОБЩИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ВИРУСАХ

В соответствии с современными представлениями вирус - автономная генетическая структура, лишенная собственных белоксинтезирующих систем и способная к самостоятельной эволюции. Генетический материал вирусов крайне разнообразен: встречаются всевозможные варианты нуклеиновых кислот: одно- и двунитевые ДНК, непрерывные и фрагментарные, кольцевые и линейные с 5'-терминальными кэп-структурами и белками, 3'-терминальными поли (А) последовательностями и тРНК-подобными структурами. На вирусах природа как бы испробовала все возможные варианты генетического материала, прежде чем остановилась на канонических его формах - двунитевой ДНК и однонитевой РНК.

О происхождении вирусов высказываются разнообразные суждения: они являются потомками бактерий, претерпевшими дегенеративную эволюцию; вирусы происходят от клеточных генов; вирусы - потомки доклеточных форм жизни. По-видимому, все три гипотезы правильны, а не альтернативны.

Понятие о вирусах формировалось постепенно. В 1892 году Д.К.Ивановский открыл первый вирус - возбудитель мозаичной болезни табака. Вскоре был открыт первый вирус животных - вирус ящура (Loeffler F., 1896), затем опухолеродный вирус (Rous P., 1911) и вирус бактерий - бактериофаг (d'Herelle, 1916). Долгое время вирусология животных, растений и бактерий развивалась независимо, и только в середине тридцатых

годов стало ясно, что эти три направления являются разделами одной и той же науки - вирусологии.

Есть основания полагать, что вирусы оспы - потомки бактерий. Микоплазмы отличаются от обычных бактерий тем, что утратили клеточную стенку, риккетсии - уменьшились в размерах и упростили свою организацию. Хламидии - потеряли митохондрии. Возможно, вирус оспы является дальнейшей стадией дегенеративной эволюции бактерий: они потеряли рибосомные системы синтеза белка, но полностью сохранили систему репликации и транскрипции ДНК, будучи способными размножаться в бактериальных клетках. Этим они отличаются от всех других крупных вирусов (герпесвирусов, иридовирусов, бакуловирусов и др.) и именно поэтому в отличие от всех других ДНК-содержащих вирусов они размножаются не в ядрах, а в цитоплазме.

Происхождение РНК-содержащих автономных генетических структур (вироидов и вирусоидов - сателлитных РНК) от клеточных инtronов почти несомненно, так как в их составе обнаружили целые блоки, тождественные инtronам. Столь же вероятно происхождение плазмид либо от групп клеточных генов (в частности, это относится к плазмидам множественной устойчивости к антибиотикам), либо от бактериофагов (в частности, это относится к плазмидам - носителям генов токсинов), с большой долей вероятности ретровирусы происходят от клеточных генов. Все они могут быть отнесены к мобильным генетическим элементам (транспозонам), да и сами вирусы, особенно эндогенные, в сущности, являются своеобразными транспозонами.

Таким образом, вирусы являются сборной группой, имеющей полифилетическое происхождение. В зависимости от природы хозяев вирусы принято подразделять на вирусы растений, вирусы животных и вирусы бактерий (бактериофаги).

Вирусам принадлежит важная роль в эволюции органического мира. Наряду с такими процессами, как мутации, рекомбинации, амплификации генов и геномов, функционирование транспозонов, вирусы, перенося отдельные гены или группы генов в филогенетически далекие группы, выражаясь образно, служат распространителями "передового опыта" в биосфере.

Вирусы являются генетическими паразитами, и в этом отношении им нет равных среди микроорганизмов. Генетические паразиты они потому, что взаимодействие вируса и клетки - всегда взаимодействие двух геномов: вирусного и клеточного. После проникновения в клетку стратегия вирусного генома направлена на создание вирусспецифических белков и дочерних вирусных геномов.

Экспрессия генов ДНК-содержащих вирусов происходит в соответствии с центральной догмой молекулярной биологии: ДНК - мРНК - белок. В процессе транскрипции участвуют вирусные и клеточные ферменты, как правило, неструктурные белки. По локализации синтезов ДНК-вирусы разделяются на ядерные (герпес-вирусы, адено-вирусы, папова-вирусы) и цитоплазматические (вирус оспы). У некоторых из ядерных ДНК-вирусов (паповавирусы, герпес-вирусы) возможна интеграция генома в клеточные хромосомы. У крупных ДНК-вирусов сначала синтезируется полицистронная РНК, которая затем нарезается и процессируется. У цитоплазматических ДНК-вирусов транскрипция осуществляется вирусными РНК-полимеразами.

У РНК-содержащих ретровирусов сначала происходит обратная транскрипция генома в ДНК, затем интеграция ее в клеточные хромосомы и лишь после этого транскрипция генов.

Цитопатические эффекты при вирусных инфекциях разнообразны, они определяются как вирусом, так и клеткой и сводятся в основном к трем типам: разрушение клетки (цитолитический эффект), существование вируса и клетки без гибели последней (латентная и персистирующая инфекции) и трансформация клетки.

Несмотря на значительные различия цитолитического действия разных вирусов, в общем они сходны: подавление синтеза клеточных макромолекул (нуклеиновых кислот и белков), истощение энергетических ресурсов клетки приводят к гибели клетки. При этом может происходить повреждающее механическое действие накопившихся частиц на клеточные органеллы, в том числе лизосомы, приводящее к лизису клеток. Так протекает большинство острых (продуктивных) вирусных инфекций, независимо от того является ли вирус большим и сложно устроенным (вирусы оспы, герпеса) или мелким (адено-вирусы, вирус табачной мозаики). Повреждение клеток вирусами, их отмирание к распаду переносят виральную инфекцию с уровня клеточного на уровень органов и организма в целом. Степень вовлеченности организма в инфекционный процесс зависит от ряда обстоятельств - количества погибших клеток, токсичности вирусов и продуктов распада клеток, от ответных реакций организма, начиная от рефлекторных, включая воспалительные и иммунный ответ. Количество погибших клеток влияет на тяжесть инфекционного процесса. Например, будут ли поражены при гриппе только клетки носа и трахеи или вирус поразит клетки эпителия альвеол, зависит тяжесть течения болезни и ее исход. При вирусном гепатите степень поражения печеночной паренхимы прямо влияет на тяжесть течения болезни - от бессимптомной инфекции до острой желтой атрофии печени с летальным исходом.

Хотя вирусы и не образуют типичных токсинов, однако и вирионы, и вирусные компоненты, накапливающиеся в пораженных тканях, выходя в кровоток, оказывают токсическое действие. Неменьшим токсическим действием обладают и продукты распада клеток. В этом случае действие вирусной инфекции столь же неспецифично, как и действие патогенных организмов, убивающих клетки и вызывающих их аутолиз. Поступление токсинов в кровь вызывает ответную реакцию организма - лихорадку, воспаление, иммунный ответ. Лихорадка является преимущественно рефлекторным ответом на поступление в кровь и воздействие на ЦНС токсических веществ.

Если лихорадка - общий ответ организма на вирусную инфекцию, то воспаление - это местная многокомпонентная реакция. При воспалении происходит инфильтрация пораженных тканей макрофагами, утилизация продуктов распада, репарация и регенерация. Одновременно развиваются иммунные реакции - реакции клеточного и гуморального иммунитета. На ранних стадиях инфекции действуют неспецифические киллеры и антитела класса IgM. Затем вступают в действие основные факторы гуморального и клеточного иммунитета. Однако гораздо раньше их, уже в первые часы после заражения, начинает действовать система интерфера. Семейство индуцируемых секреторных белков, вырабатываемых клетками организма в ответ на вирусы и другие стимулы (Dawson M., 1998). Термин введен в 1957 году Isaacs и Lindenman. Этой системе принадлежит главная роль в выздоровлении от вирусных инфекций, выражаясь в защите соседних с зараженными клеток от инвазии их вирусами.

Описанные явления относятся к так называемой острой репродуктивной вирусной инфекции. Кроме того, взаимодействие вируса и клеток может происходить, как отмечалось ранее, без гибели последних. В этом случае говорят о латентной, т.е. бессимптомной или персистирующей - хронической вирусной инфекции. Эти понятия приобрели важное практическое значение при изучении ВИЧ-инфекции. Латентный период продолжается годами (3-6 и более лет). В этой стадии происходит заражение чувствительных к вирусу клеток (макрофагов и Т4-лимфоцитов), в которых происходит обратная транскрипция вирусного генома и его интеграция. Дальнейшая экспрессия вируса, образование вирусспецифических белков и вирионов вызывает синтез антител, на этой стадии латентная инфекция переходит в персистирующую и появляются первые признаки болезни.

Во всех случаях основным процессом является взаимодействие вирусных и клеточных геномов, которое может быть явным (интеграция) или неявным (острая инфекция, персистенция). Поэтому, говоря о типах вирусных инфекций, необходимо обозначить стратегию вирусных геномов (Baltimore D., 1974; Букринская А.Г., Жданов В.М., 1991).

У вирусов, геном которых представляет собой двунитевую ДНК, стратегия генома может быть выражена следующим образом: у герпесвирусов синтез ДНК в значительной степени зависит от клеточных систем репликации ДНК, хотя значительный вклад вносят сами вирусы, имеющие ряд ферментов синтеза ДНК. Поэтому локализация репликации вирусной ДНК ядерная, клеточный синтез при этом выключаются, но не полностью (Baltimore D., 1974).

Репродукция вируса в клетках сопровождается развитием цитопатических процессов, последние специфичны для разных вирусов и для разных типов инфекционных процессов. Цитопатические процессы при вирусных инфекциях разнообразны, они определяются как вирусом, так и клетками, причем специфика их больше “задается” клеткой, нежели вирусом, и сводится в основном к трем типам: разрушение клеток, существование вируса и клеток без гибели последних и трансформация клеток. Несмотря на значительные различия цитоцидного действия разных вирусов, в общем они сходны. Подавление синтеза клеточных макромолекул - нуклеиновых кислот и белков, а также истощение энергетических ресурсов клетки ведут к необратимым процессам, заканчивающимся гибелью пораженной клетки (Феннер Ф., 1977; Альштейн А.Д., 1982; Букринская А.Г., 1986).

Повреждение клеток вирусами, их отмирание и распад переносят вирусную инфекцию с уровня клеточного на уровень организма в целом. Это зависит от количества погибших клеток, токсичности вирусов, их компонентов и продуктов распада клеток, от ответных реакций организма, начиная от рефлекторных, включая воспалительные и кончая иммунным ответом - развитием иммунных реакций клеточного и гуморального типа.

Таблица 2

Иммунологические последствия вирусных инфекций

Феномен	Эффект	Механизм	Примеры
Вирусная репликация в лимфоцитах - иммуносупрессия как результат прямого действия на функцию лимфоцитов	Прямой	Деструкция и повреждение клеточной стенки лимфоцитов; снижение специфических функций лимфоцитов, прямой эффект на эфекторную и хелперносупрессорную функцию Т-клеток, а также на способность В-клеток к продукции антител; влияние на продукцию и активацию растворимых медиаторов; поликлональная активация В-клеток	HIV, EBV, CMV, HSV

Окончание табл. 2

Феномен	Эффект	Механизм	Примеры
---------	--------	----------	---------

Вирусная репликация в макрофагах - иммуносупрессия как результат функциональных изменений макрофагов	Прямой	Снижение ответа на хемотактические стимулы; влияние на формирование лизосом - фагосом; воздействие на антиген-представляющую и антиген-распознающую активность	HSV, CMV, HIV
Индукция Т-клеток супрессоров и макрофагов	Опосредованный	Иммуносупрессия как результат воздействия вируса и дисбаланс в иммунорегуляции, а также супрессия клеточной регуляции, снижение уровня циркулирующих CD4 ⁺ /CD8 ⁺ лимфоцитов; индукция супрессорных Т-клеток и макрофагов	HIV, EBV, CMV, носительство HVS

На ранних стадиях инфекции (α/β - γ) действуют неспецифические киллеры и антитела класса ИГ-М; образование комплексов антиген - антитело является источником иммунопатологических реакций, затем в действие вступают основные факторы гуморального и клеточного иммунитета; однако в первые часы после заражения вступает в действие система интерферона, которой принадлежит главная роль в выздоровлении от вирусной инфекции, выражаясь в защите соседних с зараженными клеток от инвазии их вирусами (Букринская А.Г.).

В норме основные типы интерферона α/β - γ синтезируются в строгой пропорциональной зависимости. Нарушение продукции одного из типов интерферона свидетельствует о развитии патологического процесса, выраженность которого определяется уровнем продукции данного типа интерферона. У больных с вирусассоциированными инфекциями обнаружено заметное подавление синтеза интерферона, играющего важную роль в поддержании гомеостаза на уровне нейроиммунноэндокринных взаимодействий (Ершов Ф.И., 1996).

ВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ И ИНТЕРФЕРОН

При встрече организма с вирусной инфекцией именно продукция интерферона (растворимого фактора, вырабатываемого вирус-инфицированными клетками, способного индуцировать антивирусный статус в неинфицированных клетках) является наиболее быстрой ответной реакцией на заражение (Hall M. et al, 1992). Интерферон формирует защитный барьер на пути вирусов намного раньше специфических защитных реакций иммунитета, стимулируя клеточную резистентность, - делая клетки непригодными для размножения вирусов.

Продукция и секреция цитокинов ИФН α/β , ИЛ-1, ФНО, ИЛ-6, 8) относится к самым ранним событиям, сопутствующим взаимодействию микробов с макрофагами; этот ранний неспецифический ответ на инфекцию важен по нескольким причинам: он развивается очень быстро, поскольку не связан с необходимостью накопления клона клеток, отвечающих на конкретный антиген; вместе с тем ранний цитокиновый ответ влияет на последующий специфический иммунный ответ (Фрейдлин И. С., 1995, 1997).

Интерферон активирует макрофаги и ЕК-клетки, которые затем синтезируют гамма-ИФН, ИЛ-1, 2, 4, 6, ФНО, в результате макрофаги и ЕК-клетки приобретают способность лизировать вирус-инфицированные клетки (Lorenzen J. et al., 1991).

Интерферон-гамма является специализированным индуктором активации макрофагов, который способен индуцировать экспрессию более 100 разных генов в геноме макрофага, продуктами этой молекулы являются активированные Т-лимфоциты (ТН1) и естественные киллеры (ЕК = NK-клетки). ИФН-гамма индуцирует и стимулирует продукцию провоспалительных монокинов (ФНО, ИЛ-1, 6), экспрессию на мембранах макрофагов, антигенов МНС II; ИФН-гамма резко усиливает антимикробную и противовоспалительную активность за счет повышения продукции клетками супероксидных радикалов, а усиление иммунного фагоцитоза и антител-опосредованной цитотоксичности макрофагов под влиянием ИФН-гамма связаны с усилением экспрессии Fc-рецепторов для иммуноглобулина G. Активирующее действие ИФН-гамма на макрофаги опосредовано индукцией секреции этими клетками ФНО- α . Рекомбинантный препарат ФНО- α , как и ИФН- γ , вызывает усиление бактерицидности макрофагов и повышение продукции супероксидных радикалов (Фрейдлин И. С., 1995).

Взаимодействие цитокина с клеткой определяется универсальной биологической системой, специфическим механизмом которой является рецепторный аппарат, связанный с восприятием метаболического кода. Для проявления биологической активности цитокина необходимо присутствие на поверхности чувствительных клеток специфических рецепторов, которые могут экспрессироваться параллельно с синтезом цитокина (Потапнев М. П., 1994). Рецепторы цитокинов представляют собой мультицепевидные комплексы, состоящие из двух и более рецепторных молекул, которые объединяются на мембране клетки-мишени и образуют высокоаффинный рецепторный комплекс. Большинство рецепторов состоят из отдельных молекул, связывающих цитокины, которые ассоциируются после связывания лиганда с сигналпередающим рецепторным компонентом; часть рецепторов существует как растворимые изоформы и могут связывать и растворять цитокины, а часть - функционирует как многокомпонентные блоки.

ки; механизм комплексирования субъединиц рецепторов объясняет плейотропные и дублирующие эффекты цитокинов (Cheng L. et al., 1994), имеющих большое структурное подобие между собой: рецепторы ИЛ-10 имеют гомологию рецепторов ИФН, и подобно ИФН ИЛ-10 индуцирует экспрессию в моноцитах гена Fc- γ рецептора (Finbom D.S. et al., 1995).

Таблица 3

Функции интерферонов и отношение к антивирусной и противоопухолевой активности (Цит. по: Грачева Л.А., 1996)

Действие	Антивирусная активность	Противоопухолевая активность
Активация генов:		
олигоаденилатсинтетазы	+++	+
рибонуклеазы L	++	+
протеинкиназы Р1	++	-
ГКГС 1 и ГКГС П	+++	++
β 2-микроглобулина	+++	++
Влияние на рост клеток - цитостатический / цитотоксический эффект:		
ингибиция ЦТ, антитрополиферативный эффект	-	++
индуциция дифференцировки	-	+
ингибиция экспрессии онкогенов	-	++
Модуляция клеток иммунной системы:		
МН/МФ взаимодействия (усиление фагоцитоза и цитотоксичности МН/МФ)	++	++
ЕК - клеток активация	++	+
влияние на Т-клетки (ингибиция пролиферации АГ - стимулированных Т-клеток, усиление цитотоксичности Т-клеток, активация Т-супрессоров)	++	++
влияние на В - клетки (снижение продукции Ig) под влиянием высоких доз ИФН)	+	+
снижение секреции медиаторов тучными клетками	+	+

Для полного функционирования цитокиновой системы необходимо повышение уровня цитокина в ответ на инфект и экспрессия нормального количества рецепторов к ним на клетках. Изменение рецепторов после их связывания с цитокином заключается в интернализации комплексов цитокин - рецептор внутрь клетки. На поверхности клеток рецептор появляется заново, постепенно синтезируясь в течение 24 - 36 часов (время появления

рецепторов ИФН- α). В этот период клетки остаются анергичными к последующим дозам цитокина, этим объясняется эффективность прерывистых доз препаратов интерферона и их индукторов (три раза в неделю) (Hall M. et al., 1991).

Пик продукции цитокинов (Потапнев М. П., 1994; Кондратенко И. В., 1992; Covaillon J., 1985; Cozzolino F. et al., 1986) после стимуляции макрофагов наблюдается через 1-2,6,18-48 часов, а пик продукции ИФН-гамма наступает через 20 часов после первого выхода цитокина из клетки, этот пик наблюдается совместно с TNF α и β ; максимум продукции ИЛ-4 выражен через 24-48 часов с момента активации клеток, при этом ИЛ-4 рассматривается как цитокин, ограничивающий иммуновоспалительные реакции и снижающий ответ организма на инфекцию, угнетая при этом экспрессию ИФН-гамма (Hughes P. et al., 1992; Lee J.D. et al., 1995).

Согласно исследованиям Д.В. Печковского (1993), ИФН-гамма ин витро усиливает фагоцитарную активность нейтрофилов, что обусловлено усилением экспрессии Fc-рецепторов и поверхностных белков семейства интегринов на нейтрофилы, что позволяет нейтрофилам осуществлять цитостатические, цитотоксические функции и фагоцитоз, являясь основными эффекторными клетками воспалительного процесса, выполняющими элиминацию инфекта из организма (Грачева Л.А., 1996; Щепеткин И.А., 1994). Поскольку ИФН-гамма ингибирует миелопоэз, то нормализация числа нейтрофилов после элиминации инфекта связана с функционированием ИФН - ГКСФ-системы, регулирующей нейтропоэз (Щепеткин И.А., 1994).

После стимуляции ИФН-альфа через 6 часов для выполнения своих функций ЕК-ЛФ (активность которых регулируется ИЛ-1, 4, 2) производят ИФН-гамма, в результате чего происходит лизис инфицированных клеток (Lewis C. et al., 1990; Lorenzen J. et al., 1991). По мнению (Azzoni E. et al., 1995; Maune B. et al., 1991), интерферон α/β и гамма - является стимулятором функций ЕК-NK-клеток. Параллельно с выработкой цитокина на клетках, чувствительных к его влиянию, экспрессируются рецепторы к цитокинам, появляются они либо в начале, либо на пике продукции цитокина (Кондратенко И.В., 1992; Кулаков В.В., 1995).

Интерес к событиям, развивающимся в клетке после взаимодействия с цитокином (ИФН), обусловлен влиянием последнего на геном клеток. Функции клеток и передачу сигналов в ядро регулируют и осуществляют три системы: Са-РР 1 - кальций мобилизирующая полифосфоинозитидная сигнальная система, которая находится в функциональном единстве с тирозин-киназной системой, воспринимающей сигналы цитокинов. Аденилатциклазная система тормозит пролиферацию и инициирует дифференцировку клеток, находясь в реципрокных взаимоотношениях с Са-РР 1 и тирозинкиназной системами.

При антигенной стимуляции клеток трансдукция сигнала с активированного рецептора на генетический аппарат осуществляется с помощью внутриклеточных регуляторных систем, компоненты которых (белки мембран, ферментов, хроматина) связываются с чувствительными к ним последовательностями ДНК. После связывания цитокина (ИФН) с поверхностными клеточными мембранными рецепторами происходит активация ферментов протеинкиназы-С (ПКС), тирозинкиназы, ц-АМФ зависимой протеинкиназы, серин-треонинкиназы (Новикова В. М., 1995; Finnstrom et al., 1995; Miyazaki T. et al., 1994). ИФН α/β активирует tyk 2 и jak 1-киназы, а ИФН-гамма активирует jak 1 и 2-киназы, далее активируются транскрипционные факторы: NF-кБ, AP-1, G-белки; факторы транскрипции перемещаются в ядро клетки и связывают гены раннего ответа (Новикова В. М., 1995; Minami J., 1994).

Первый ответ клеток на цитокин - это быстрая индукция генов раннего ответа ("immediate early" генов), в число которых входит ген ИФН-гамма (Azzoni L. et al., 1995; Frame M.C. et al., 1994). Стимуляция экспрессии этих генов важна для выхода клеток из G_0 -стадии и перехода в G_i -стадию и дальнейшей прогрессии клеточного цикла. Их индукция происходит после активации рецепторов роста на клеточной мембране и активации протеинкиназной системы. Гены раннего ответа являются ключевыми регуляторами клеточной пролиферации и дифференцировки, кодируют белки, регулирующие репликацию ДНК.

Биологический смысл транскрипционных факторов заключается в соединении сигнала с периферии клетки с экспрессией генов в ядре клетки.

Таким образом, при активации клеток происходит стимуляция генов раннего ответа, что ассоциируется с переходом клетки из G_0 в G_i -фазу клеточного цикла и дальнейшей его прогрессией (Minami J., 1994).

Установлено, что процесс дифференцировки клеток сопровождается снижением продукции ряда цитокинов (Heike T. et al., 1994) - ИЛ-3, 4; ИФН- α/β , а цитокины (ФНО, ИФН-гамма) негативного контроля, вызывающие также дифференцировку клеток, ведут к апоптозу всех типов клеток (Trubiali O. et al., 1994; Zola H. et al., 1993).

Таким образом, цитокины влияют на пролиферацию, дифференцировку, функции, апоптоз и трансформацию клеток. Цитокины могут передавать сигнал не только через системы внутриклеточной сигнальной трансдукции, но и напрямую в геном клетки, взаимодействуя с ДНК в ядре клетки.

СПЕЦИФИЧЕСКИЙ КЛЕТОЧНО-ОПОСРЕДОВАННЫЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ

Основная протективная роль в иммунном ответе, направленном против внутриклеточных паразитов (грибы, простейшие, вирусы, микобактерии

туберкулеза), принадлежит клеточным механизмам. Способность перечисленных возбудителей переживать и размножаться внутри клеток делает их защищенными от действия антител и системы комплемента. Резистентность к антимикробным факторам макрофагов позволяет им длительно переживать внутри этих клеток. Для элиминации возбудителя необходим специфический клеточно-опосредованный ответ. Специфичность его определяется антиген-распознающими СД8-Т-лимфоцитами, которые пролиферируют, активируются и формируют клон эффекторных цитотоксических лимфоцитов - CTL (Halpen M., 1991) (табл. 4).

Таблица 4

Взаимосвязь функций лимфоцитов с активностью вирусов

Лимфоциты	Функции лимфоцитов
В-лимфоциты	
Количество в периферической крови	↑↓
Экспрессия рецепторов Ig	↓
Спонтанная пролиферация	↑
Индуцированная пролиферация	↓
Синтез Ig	↑↓
Формирование антител	↓
Т-лимфоциты	
Количество в периферической крови	↑↓
Экспрессия Thy-антитела	↑↓
Спонтанная пролиферация	↑↓
Продукция лимфоцитов	↓
Цитотоксичность	↓
Антитело-зависимый цитолиз	↓
Активность В-клеток	↓
Супрессорная клеточная активность	↑↓
НК-клетки и их активность	
Способность к цитолизу клеток-мишений	↑↓
Антитело-зависимый цитолиз	↓
Продукция интерферонов	↓
Ответ продукцией цитокинов	↓

Решающий момент специфического иммунного ответа - это ответ СД4⁺-Т-лимфоцитов с хелперной направленностью на распознавание антигена. На этом этапе определяется форма иммунного ответа: с преобладанием антител (гуморального) или с преобладанием клеточных реакций (ГЗТ). Направление дифференцировки СД4⁺-лимфоцитов, от которого зависит форма специфического иммунного ответа, контролируется цитокинами,

образующимися в ходе воспалительной реакции. Так, в присутствии интерлейкина-12 и интерферона-гамма СД4⁺-лимфоциты дифференцируются в воспалительные ТН 1-клетки, начинают продуцировать и секретировать интерлейкин-2, интерферон-гамма, TNF и определяют клеточный характер специфического иммунного ответа. Присутствие ИЛ-12 обеспечивается его продукцией макрофагами, а интерферон-гамма - естественными киллерами, активированными в раннюю фазу ответа на внутриклеточно паразитирующие бактерии и вирусы. В отличие от этого, в присутствии ИЛ-4 СД4⁺-лимфоциты дифференцируются в хелперы ТН 2, которые начинают продуцировать и секретировать ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, TNF и запускают гуморальный иммунный ответ, т.е. синтез специфических антител - иммуноглобулинов. Воспалительные ТН 1-лимфоциты нужны для борьбы с внутриклеточными паразитами, а ТН 2 хелперы нужны для элективной защиты против внеклеточных паразитов (Jušus M., Maroun C. et al 1993).

Интеграционная вирусная инфекция возникает в результате включения вирусного генома в состав клеточного генома. При этой форме инфекции вирусный геном реплицируется и функционирует как составная часть клеточного генома. Для интеграции с клеточным геномом (в соответствии с моделью Кембелла) необходима кольцевая форма двунитчатой вирусной ДНК. Эта молекула ДНК прикреплена к клеточной ДНК; в месте прикрепления обе молекулы разрезаются и образовавшиеся концы сшиваются, образуя комплекс. Интеграционная вирусная инфекция характерна для ДНК-геномных вирусов (герпес-вирус, гепатит В и ряд других) и является обязательной для РНК-геномных вирусов - ретровирусов (Гипсов Н.П., 1994).

Вирусная инфекция может вызывать быстрое подавление экспрессии ряда клеточных генов (из которых наиболее изучены интерфероновые гены и гены, кодирующие дс-РНК-зависимые ферменты -2,5-ОАС и ПК-дс), принимающих участие в антивирусном действии. Специальные исследования механизма антивирусного действия интерферонов и дс-РНК в клеточных и бесклеточных системах показали ключевую роль в этом процессе вышеуказанных ферментов. ПК-дс, взаимодействуя с дс-РНК, фосфорилируется и в активной форме фосфорилирует регуляторные факторы транскрипции и трансляции, из которых наиболее изучен инициирующий фактор трансляции (eIF2), (Samuel C.E., 1993; 1991; Соколова Т.М. и др., 1997).

ПК-дс выполняет регуляторную роль в системе клеточной пролиферации на уровне факторов трансляции и активации ряда генов цитокинов. Вероятно, существует связь между подавлением транскрипции мРНК и ПК-дс, угнетением общего синтеза клеточного белка при вирусных инфекциях и накоплением в ядрах клеток белка нуклеокапсида и белка NSP2.

Фрагментация клеточных хромосом, наблюдающаяся на ранних сроках вирусной инфекции, может быть одной из причин подавления экспрессии генов, участвующих в противовирусном ответе (Lewis J., et al. 1996).

Есть основания, по мнению Chebath J., Witt A. (1993), предполагать участие белков С и NSP2 в регуляции активности генов цитокинов - низкомолекулярных белковых регуляторных веществ, продуцируемых клетками и способных модулировать их функциональную активность (Грачева А.А., 1996). Нарушения в системе цитокинов приводят к нарушению кооперативных взаимодействий иммuno-компетентных клеток и нарушению иммунного гомеостаза.

В последние годы показано, что интерлейкин 12, относящийся к провоспалительным цитокинам, является ключевым для усиления клеточно-опосредованного иммунного ответа и инициации эффективной противоинфекционной защиты против вирусов, бактерий, простейших (Biron Ch. et. al., 1995).

Основными клетками-мишениями ИЛ-12 являются естественные киллеры и Т-лимфоциты. Цитокин активирует дифференцировку Т-лимфоцитов, повышает их цитотоксическую активность, усиливает пролиферацию ЕК и Т-лимфоцитов. Главный эффект - индукция синтеза ИФН-гамма, который потенцирует индукцию синтеза ИЛ-12 макрофагами. Покоящиеся ЕК экспрессируют рецепторы для ИЛ-12 и являются его мишениями, отвечающими на действие ИЛ-12 продукцией ИФН-гамма, стимулирующего эффекторные функции макрофагов. Для ЕК характерен транзиторный синтез ИФН-гамма, предназначенный для контроля развития инфекции в ранней стадии. Другие провоспалительные цитокины, секретируемые макрофагами в ответ на индукцию (ИЛ-1, TNF), являются синергистами с ИЛ-12 в индукции синтеза ИФН-гамма естественными киллерами (Baron S. et al., 1991).

Характер течения и исход многих инфекций зависит от способности возбудителя, его компонентов и продуктов индуцировать синтез ИЛ-12.

Вирус иммунодефицита человека ингибитирует синтез ИЛ-12, с чем связаны многие дефекты клеточной защиты при СПИДе. Лейшмании, способные ингибировать синтез ИЛ-12, вызывают хроническую инфекцию. Селективная ингибиция синтеза ИЛ-12, даже при сохранении продукции других провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, TNF), позволяет возбудителям длительно персистировать в организме хозяина (Juñus M., Maroum C. et al., 1993).

Неконтролируемый синтез ИЛ-12 может вызвать чрезмерную активацию клеточно-опосредованного иммунного ответа с развитием аутоим-

мунной патологии. Физиологическим ингибитором синтеза ИЛ-12 является ИЛ-10 - типичный противовоспалительный цитокин, ингибирующий продукцию ИФН-гамма (Gearing A. et al., 1993).

Частным случаем инфекционного процесса являются заболевания, вызываемые герпес-вирусами, которые контролируются иммунной системой (Хахалин Л.Н., 1997) (табл. 5,6) и остаются серьезной проблемой для клинической медицины (Баринский И.Ф., 1993; Шубин В.М., 1989; Pillay D. et al, 1992; Кузенкова А.В., 1996; Rubin R.N., 1990).

Клиническое значение инфекций, вызванных герпес-вирусами, возрастает по мере того, как растет число больных, получавших иммуносупрессивную терапию, а также число больных, принимающих цитостатические препараты (Глинских Н.П., 1997).

Таблица 5

Вирусы, вызывающие иммуносупрессивный эффект на лимфоцитах

Вирус	Эффект на функции			
	Т-клеток	В-клеток	NK-клеток	макрофагов
CMV	+	+	+	+
EBV	+	+		
HS	+			
HTLV-I	+	±		
HTLV-II	+			+

Таблица 6

Основные эффекты вирусов на клетки иммунной системы

Вирус	Клеточный гуморальный иммунитет	Типы клеток		
		Макрофаги	T-клетки	B-клетки
CMV	+	+		+
EBV	+		+	
HBV	+	+	+	
HS	+	+	+	+(±)
Ретровирус	+	+	+	+
Varicella-Zoster	+	+	+	+

РОЛЬ ВИРУСОВ ГЕРПЕСА В ПАТОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА

Изучение роли герпес-вирусов в инфекционной патологии человека началось в первой четверти нашего столетия. Первым заболеванием, герпес-вирусная природа которого была доказана, явился герпетический кератит.

Вирусы простого герпеса (ВПГ) являются повсеместно распространеными паразитами. Разделение этих вирусов на два серотипа первично было произведено на основе изучения особенностей патогенности этих агентов, путей их передачи, динамики накопления в куриных эмбрионах, деталей строения вириона и антигенной структуры. Они играют решающую роль в этиопатогенезе целого ряда самых разнообразных патологических процессов, поражают кожу, слизистые, внутренние органы, центральную нервную систему. Одно время преобладало мнение, что ВПГ-1 вызывает поражение преимущественно верхней половины тела, ВПГ-2 - поражение нижней половины тела, являясь причиной genitalного герпеса и герпеса новорожденных в результате внутриутробной инфекции. Вместе с тем такое разграничение весьма условно. В настоящее время установлено, что около 16% genitalного герпеса вызвано первым типом ВИГ, а при изучении герпетического поражения ЦНС выявлена связь менингоэнцефалита с герпесом второго типа. Важнейшим элементом патогенеза инфекции, вызванной вирусом простого герпеса, является развитие инфекции в чувствительных ганглиях. Именно поэтому возникают повторные поражения на одних и тех же местах, провоцирующиеся различными внешними стимулами.

Существуют разнообразные клинические формы герпетической инфекции: поражение кожи, полости рта, глаз, центральной нервной системы, герпетические ОРЗ, genitalный герпес, герпес новорожденных, а также висцеральные формы (пневмония, гепатит и др.). Наиболее распространенным является кожный герпес (во всем многообразии своих проявлений) - от небольшого по площади везикулеза, преимущественно в области границы кожи и каймы губ, до распространенных поражений с выраженным регионарным лимфаденитом, интоксикацией, сопровождающей генерализованные формы инфекции, которые возникают на фоне иммунодефицитного состояния.

Genitalный герпес относится к наиболее распространенным формам герпетической инфекции. Своевобразие клинического течения с периодическими обострениями, не сопровождающимися выработкой длительного и прочного иммунитета, побуждает многих исследователей рассматривать genitalный герпес как серьезную патологию. В подавляющем большинстве случаев при genitalном герпесе инфицирующим агентом является ВПГ-2, однако в 10 - 26% случаев genitalный герпес вызван ВПГ-1, что объясняют бытовым и орогенитальным путем заражения.

Как уже отмечалось, вирусы герпеса могут поражать самые разнообразные органы и ткани. Так, до 16% вирусных ОРЗ связаны с вирусами герпеса как этиологическими факторами. Показано участие вирусов герпеса в генезе эзофагитов, являющихся частой причиной геморрагий верхних отделов пищеварительного тракта.

Весьма часты герпетические поражения нервной системы, такие как энцефалиты, менингоэнцефалиты.

Вирусы простого герпеса могут поражать печень, вызывая герпетические гепатиты у новорожденных детей и детей до трех лет, а также у пожилых людей, что можно диагностировать прижизненно с помощью биопсии или посмертно.

Герпес-вирусы связаны также с рядом онкологических заболеваний. ВПГ-2 может выступать (возможно, в ассоциации с цитомегало-вирусом, хламидиями и микоплазмами) в качестве кофактора канцерогенеза, индуцируя развитие дисплазии и поддерживая ее в состоянии стабилизации. Особенно тщательно должны обследоваться и наблюдать женщины, у которых определяются признаки инфицированности ВПГ-2 в сочетании с вирусом папиломы человека. Такие пациентки имеют повышенный риск возникновения дисплазии и ее прогрессирования в рак шейки матки. Вирус Эпштейн-Барра способен вызывать лимфому Беркитта и назофарингеальную карциному.

Герпес-вирусы являются кофакторами активации и прогрессирования ВИЧ-инфекции и СПИДа.

В последние годы появились многочисленные сообщения, указывающие на связь герпетической инфекции с таким, казалось бы, “неинфекционным” заболеванием, как атеросклероз.

Герпес-вирусы. Классификация и свойства

Принадлежность к семейству Herpesviridae определяется присутствием в составе вириона двухцепочной линейной ДНК, икосадельтаэдрического капсида из 162 капсомеров, сборка которого происходит в ядре и оболочке, образующейся из ядерной мембранны.

Известно около 80 в той или иной степени охарактеризованных герпес-вирусов: пять из них выделены от человека - HSV-1; HSV-2-вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типа; цитомегаловирус (CMV); вирус ветряной оспы (опоясывающего лишая - VZV); вирус Эпштейн-Барра (EBV).

Наиболее изученные вирусы и их свойства представлены в таблице 7.

Таблица 7

Вирусы человека семейства Herpesviridae (по Ройzman Б., Багтерсон У., 1989)

Вирус	Общепринятое название (синонимы)	G + C мол. %	Свойства генома, мол. масса 10^6
Герпес-вирус человека 1	Вирус простого герпеса 1	67	E (96)
Герпес-вирус человека 2	Вирус простого герпеса 2	69	E (96)

Герпес-вирус человека 3	Вирус ветряной оспы (опоясывающего лишая)	46	Д (100)
Герпес-вирус человека 4	Вирус Эпштейн-Барра	59	С (114)
Герпес-вирус человека 5	Цитомегаловирус	57	Е (145)

Вирус простого герпеса (ВПГ) один из наиболее изученных. Установлено, что только пять ВПГ способны вызывать заболевания у людей - это вирус простого герпеса, вирус ветряной оспы - опоясывающего лишая (VHZ), цитомегаловирус, вирус Эпштейн-Барра, обуславливающий инфекционный мононуклеоз, и вирус В (герпес-вирус обезьян Старого Света). Среди них особая роль принадлежит ВПГ, который ответственен за значительную долю инфекционной патологии человека вообще. ВПГ (вирус *herpes simplex*), к которому по морфологическим, антигенным и физико-химическим свойствам близок ВПГ 2-го типа: их геном включает линейную двунитчатую ДНК молекулярной массой в 92 - 102 мегадальтон и коэффициентом седиментации 55 S. Вирион размером 160 - 180 нм имеет сложное строение и состоит из внешней оболочки, происходящей из мембран клеток, с отростками на поверхности, икосаэдрического капсида в форме двадцатигранника из 162 частично полых капсомеров и внутреннего нуклеолида, представленного ДНК в комплексе с белком. Помимо ДНК и белка, в структуре вирионов обнаружены спермин, спермидин, липиды, глико- и липопротеиды. При центрифугировании в градиенте плотности хлорида цезия плавучая плотность вириуса достигает 1,27 - 1,29 г/см³, капсида - 1,305 г/см³.

ВПГ относится к термолабильным, при температуре 50 - 52° С он инактивируется через 30 минут, способен сохраняться в течение 1 месяца, при температуре - 70° С - в течение 3 - 4 месяцев. Устойчивость вириуса к воздействию температурных факторов возрастает при добавлении в вирусосодержащую суспензию ионов натрия, аминокислот, белка и доведении рН среды до 6,5 - 6,9. Вирионы проявляют достаточную устойчивость к ультразвуку, повторному замораживанию и оттаиванию; чувствительны к воздействию эфира и УФ-облучению.

На основе изучения антигенной структуры ВПГ разделены на вириусы 1-го и 2-го типов, характеризующиеся тропностью к коже и слизистым оболочкам и поражающие соответственно кожу, половые органы, слизистые оболочки.

Проникновение вириона в клетку осуществляется путем пиноцитоза с довольно медленным (2 - 3 часа) образованием вакуоли, посредством которой он попадает в цитоплазму. В пиноцитической вакуоли происходит дезинтеграция вириона с освобождением нуклеиновой кислоты от окружающих ее белковых оболочек. Период репродукции ВПГ достигает 10 часов, при этом его белковые структуры синтезируются в цитоплазме инфицированной клетки уже через 2 - 3 часа после заражения, а максимума этот про-

цесс достигает спустя 7 - 10 часов. Образование вирусной ДНК начинается к концу 2 - 3-го часа с момента проникновения вириона в клетку и достигает максимальной интенсивности через 7 часов, формирование вириона до стадии нуклеокапсида, покрытого внутренним слоем внешней оболочки, завершается в ядре. При выходе из ядра образуется внешняя оболочка наружной мембранны за счет внутренней пластинки перинуклеарной оболочки, чем завершается формирование вириона, после чего он по каналам эндоплазматического ретикулума транспортируется к поверхности клетки, Только в таком виде вирион обладает инфекционными свойствами. "Голые" вирусные частицы неинфекционны или это свойство у них выражено слабо. Свободные инфекционные вирионы определяются через 10, а максимальные их количества определяются через 15 часов после заражения.

Для ВПГ характерно выраженное влияние на хромосомный аппарат, приводящее к задержке митотического процесса и появлению хромосомных аберраций, связанных с X-хромосомой и 7-м участком 1-й хромосомы человека.

В связи с интенсивным изучением вируса иммунодефицита человека в последние годы появились неизвестные ранее экзогенные ретро-вирусы человека. Работы различных исследователей позволили охарактеризовать их как В-лимфотропные ретровирусы человека (HBLV). Последующие исследования послужили основанием назвать новые вирусы вирусами герпеса 6-го и 7-го типа (Furukawa M. et al., 1986; 1994).

Вирус герпеса-6 имеет суперкапсидную липидсодержащую оболочку и электронно-плотный икосаэдрический нуклеокапсид размером 95 и 105 нм, состоящий из 162 капсомеров, содержащий геном вируса, представленный двунитевой ДНК. Вирус имеет размер от 160 до 200 нм и состоит из 25 - 29 полипептидов с молекулярной массой от 19 до 200 КД, часть из которых представлена клеточными белками (Harnett G. et al., 1994).

Рестрикционный анализ ДНК ВГЧ-6 установил вариабельность генома различных изолятов вируса, что обусловливает некоторые различия их биологических свойств. Сравнение первичной структуры геномов ВГ-6 ЦМВ обнаружило их определенное сходство (Frenkel N., Agut H., 1939; 1989), что свидетельствует о тесной связи геномов этих двух вирусов.

Изучение биологических свойств ВГЧ-6 показало, что он инфицирует широкий спектр клеток. Созревание вирионов происходит в ядрах инфицированных клеток, а их выход осуществляется путем экзоцитоза при деструкции клеток. Тропизм ВГЧ-6 не только к В-клеткам, но и Т-клеткам ($CD2^+$, $CD4^+$, $CD5^+$, $CD7^+$, $CD8^+$, $CD15^+$, $CD19^+$, $CD20^+$, $CD38^+$), а также к глиальным клеткам подтверждает гипотезу о важной роли вируса в усилении гибели $CD4^+$ -Т-клеток при ВИЧ-инфекции за счет киллерного (литического) действия на них. Особый интерес обусловлен тем, что ВГЧ-6 поражает те же клетки, что и ВИЧ, и у большинства больных ВИЧ-инфекцией

отмечается активная инфекция ВГЧ-6 (Harbett G., Barr T., 1990). В 1990 году в процессе изучения ВИЧ-1 было отмечено, что в 13-дневных культурах неинфицированных активированных СД4+- Т-клеток, полученных от здорового 26-летнего обследуемого, развивается спонтанный цитопатический эффект, при этом клетки свободны от ВИЧ, что подтверждалось отсутствием p24ВИЧ и ревертазной активности. При дальнейших исследованиях данный изолят охарактеризован и обозначен как НН7-ВГЧ-7 (Chou S., Scott K., 1990).

Обследуемый, от которого был изолирован вирус НН7-БГЧ-7, оставался здоровым в течение года и до этого не имел проявлений инфекции, за исключением опоясывающего лишая, перенесенного четыре года назад; он был негативным в отношении гепатита В и ВИЧ-инфекции. Позднее вирус с аналогичными характеристиками был выделен и другими учеными. Z. Berneman (1992) изолировал ВГЧ-7 от больного с синдромом хронической усталости, причем вирус обладал способностью инфицировать СД4+ и СД8+-лимфоциты и незрелые Т-клетки. Z. Jasufumi (1993) сообщил о выделении ВГЧ-7 из слюны 87% взрослых здоровых (персонал лабораторий) и 70% детей старше года, посещающих детские отделения больниц, тогда как у детей 1 года вирус не выделялся. В крови доноров ДНК ВГЧ-7 выявлена у 97,3% обследованных лиц. Носительство генома ВГЧ-7 продолжалось до 53 недель (Kondo K., 1990).

Одним из наиболее характерных свойств герпес-вирусов является их способность оставаться в латентном состоянии в “хозяине”, в котором он размножается. Механизм, обеспечивающий латентность, определяется действием специальных вирусных генов, а также ассоциаций вирусов с клетками (Gravell M., 1971; Roizman B., 1973).

Представители семейства Herpesviridae разбиты на основе их биологических свойств на три подсемейства - α , β и γ (альфа, бетта и гамма-вирусы; Matthews R., 1982).

Альфа-герпес-вирусы характеризуются широким спектром “хозяев”, относительно коротким репродуктивным циклом, быстрым распространением по клеточной культуре, элективным разрушением зараженных клеток и способностью существовать в латентной форме, преимущественно в ганглиях. В подсемейство входят HSV-1 и -2.

Бетта-герпес-вирусы - для этого подсемейства характерен ограниченный спектр “хозяев”. Репродуктивный цикл идет долго и заражение распространяется по культуре клеток медленно, при этом наблюдается цитомегалия, легко возникает и поддерживается персистентная инфекция в культуре. Вирус поддерживается в латентной форме в секреторных железах, лимфоретикулярных клетках, почках. В состав этого подсемейства входят CMV.

Гамма-герпес-вирусы - все вирусы этого подсемейства реплицируются в лимфобластоидных клетках, вызывают литическую инфекцию в эпителиоидных клетках и фибробластах. Вирусы этой группы специфичны к Т- и В-лимфоцитам. Входят в подсемейство EBV, MDV.

Герпес-вирусы не удается группировать ни по морфологии вириона, ни по общим признакам, характерным для их репродуктивного цикла. Различия между ними обнаруживаются и при анализе структуры их генома, и специфических особенностей репродуктивного цикла действия вирусов на клетки.

Интерес к герпес-вирусам связан с их способностью вызывать опасные инфекции. Объектами интенсивного изучения служат многие герпес-вирусы человека, но больше всего работ проведено на альфа-герпес-вирусах (HSV-1, HSV-2, PSV, EHV-1 и т.д.).

Основными компонентами всех вирусов являются нуклеиновая кислота и белок, причем каждый вирион (частица зрелого инфекционного вируса) содержит один вид нуклеиновой кислоты - ДНК или РНК. Все вирионы имеют белковую оболочку (капсид), а некоторые - еще и дополнительную внешнюю липопротеиновую оболочку (пеплос) с выступами (пепломерами) из вирусспецифических гликопротеидов. Капсид предохраняет нуклеиновую кислоту от воздействия факторов среды, обеспечивает адсорбцию вируса на клетке, состоит из морфологических субъединиц - капсомеров, с ними связаны антигенные и иммуногенные свойства вируса. Комплекс, состоящий из капсида и заключенной в нем нуклеиновой кислоты, носит название нуклеокапсида.

Несмотря на разнообразие существующих механизмов передачи: воздушно-капельный, кишечно-оральный, через кожный покров и слизистые, также с помощью членистоногих переносчиков, путем механического переноса или развития вируса в теле переносчика, также возможно заражение и при внутриутробном развитии (Жданов В.М., 1966). В последние годы описан околоурогенитальный путь (Бароян О.В., Шаткин А.А., 1969; Майчук Ю.Ф., 1981). Заражение вирусом осуществляется прежде всего на клеточном уровне. Существуют два основных типа взаимодействия системы "вирус - клетка". Все не опухолеродные вирусы вызывают цитодальную реакцию, т.е. быструю дегенерацию и гибель пораженных клеток. Для опухолеродных вирусов характерна длительная связь с клеткой-хозяином. В результате в клетке резко изменяются биологические свойства и возрастает способность к росту. Адсорбция вирионов на клетке основана на взаимодействии его рецепторов с так называемыми комплементарными рецепторами клетки. При этом вирусы герпеса адсорбируются на липопротеиновых рецепторах. Последовательность процессов, ведущих к образованию вирусов, выглядит следующим образом: синтез вирусного белка, "созревание" белка, связывание белка с вновь образовавшейся вирусной

РНК (ДНК), образование полных частиц. Освобождение из клетки созревших вирионов происходит разными путями: герпес-вирусный нуклеокапсид постепенно “выталкивается” сначала из ядра клетки, а затем из ее цитоплазмы. При этом происходит формирование наружной оболочки за счет мембранных компонентов ядра и цитоплазмы клетки-хозяина. Размножение вирионов ведет к изменению внешнего вида клеток. В отдельных участках клетки - цитоплазме или ядре - образуются скопления включений вирусов, видимые в световой микроскоп; изменение клеток или наличие в них включений имеет большое диагностическое значение.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ГЕРПЕС-ВИРУСНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА ФОНЕ ИММУНОДЕФИЦИТА

Герпетические инфекции у больных с иммунодефицитами представляют серьезную проблему в связи с частотой их реактивации к тяжестию течения. Наибольшее клиническое значение имеют инфекции, вызываемые вирусами простого и опоясывающего герпеса, а также цитомегаловирусом.

Решающая роль в противовирусной резистентности организма отводится специальному клеточному иммунитету. У больных, имеющих комбинированный иммунодефицит лимфоидного типа, рецидивирующие герпетические инфекции развиваются в несколько раз чаще. Подавляющее большинство инфекций, вызываемых герпес-вирусами, являются результатом реактивации латентной инфекции, хотя риск развития первичной инфекции также увеличен.

Нарушения клеточного иммунитета могут возникнуть вследствие различных причин. Во-первых, это может быть следствием самих заболеваний (онкологические больные и больные с ВИЧ-инфекцией). Во-вторых, иммуносупрессивная терапия, используемая для предотвращения отторжения трансплантатов, цитостатическая терапия, лучевая терапия; кортикостероиды также приводят к существенным изменениям в иммунной системе.

Современная противоопухолевая терапия значительно увеличила возможности лечения онкологических заболеваний. Расширение арсенала цитостатиков; высокодозная химиотерапия с последующей трансплантацией костного мозга; лучевая терапия, комбинированное лечение, сочетающее химиотерапию с лучевой терапией, позволили достичь определенных успехов в лечении онкологических больных. Однако одновременно с этим приходится констатировать факт увеличения частоты инфекционных осложнений, в том числе и герпетических инфекций.

Среди онкологических больных, особенно перенесших массивные операции, получавших химиотерапевтическое или лучевое лечение, количество пораженных герпетическими инфекциями приближается к 50%.

Наиболее часто реактивация герпетической инфекции наблюдается у больных, страдающих лимфогранулематозом, миеломной болезнью, неходжкинскими лимфомами разной степени зрелости, различными вариантами лейкозов, а также у больных, перенесших трансплантацию костного мозга. Больные гемобластозами составляют до 90% всех онкологических больных, перенесших герпетическую инфекцию.

Клиническое течение герпетических инфекций, вызываемых вирусами простого герпеса (ВПГ), у больных с иммунодефицитами отличается выраженным разнообразием. Это обусловлено политропизмом ВПГ в отношении широкого спектра органов и тканей-мишеней. Проявления герпетической инфекции весьма разнообразны: поражения кожи, слизистой оболочки рта и половых органов до тяжелых поражений ЦНС, проявляющихся энцефалитами, менингоэнцефалитами и миелитами, а также поражений внутренних органов. ВПГ могут приводить к развитию пневмонии, гепатита, эзофагита, энтерита (табл. 8).

Таблица 8

Клинические проявления ВПГ-инфекции у больных с иммунодефицитами

Спектр инфекции	Мукозит, проктит, кожно-слизистые язвы, поражения внутренних органов
Локализация поражений	Периоральная, перинеальная, периназальная, перианальная
Поражение внутренних органов нервной системы	Эзофагит, гепатит, пневмония, энцефалит / менингит

Частота и тяжесть реактивации герпетической инфекции в значительной степени зависят от причин, вызвавших иммуносупрессию. Наиболее часто реактивация ВПГ-инфекции отмечается у больных, перенесших трансплантацию костного мозга (ТКМ), почки, а также у больных лимфомами и лейкозами.

У серопозитивных реципиентов трансплантата костного мозга реактивация ВПГ с клинически выраженным проявлением достигает 80%. До введения противовирусной химиотерапии летальность от герпетической инфекции у таких больных достигала 10%.

Факторами, нарушающими сложную систему противовирусной защиты и способствующими развитию тяжелой герпетической инфекции у больных после ТКМ и при острых лейкозах, являются: длительная цитостатическая терапия и развитие болезни “трансплантат против хозяина” при ТКМ.

Частота реактивации ВПГ у больных после трансплантации почки и при острых лейкозах приблизительно одинакова. Однако тяжелые клини-

ческие формы герпетической инфекции значительно чаще встречаются в группе больных острыми лейкозами. Практически у 100% больных лейкозами развиваются тяжелые формы герпетической инфекции и только у 1/3 больных после трансплантации почки. Различия в формировании герпетических поражений, выявленные в этих двух группах больных с иммуносупрессией, очевидно, свидетельствуют о том, что в основе реактивации ВПГ и формирования поражений могут лежать различные механизмы.

Развитие ВПГ-инфекции происходит, как правило, в течение первого месяца после ТКМ, и медиана составляет 17 дней после начала химиотерапии или тотального облучения тела, и 8 дней - после трансплантации. Медиана развития ВПГ-инфекции при острых лейкозах составляет 17 - 20 дней после начала химиотерапии.

Реактивация ВПГ-инфекции происходит более чем у 66% больных неходжкинскими лимфомами, при этом у 2/3 больных она имеет выраженные клинические проявления. Вероятность развития ВПГ-инфекции у больных со злокачественными новообразованиями увеличивается при проведении цитостатической или лучевой терапии, и это происходит в основном или во время проведения лечения, или на протяжении первых недель после его окончания.

Течение герпетической инфекции, вызываемой ВПГ, у больных с иммунодефицитами имеет ряд особенностей.

Во-первых, часто встречаются атипичные формы болезни. Так, если у пациентов с нормальными иммунными функциями рецидив ВПГ-инфекции обычно ограничивается высыпаниями на губах, в области крыльев носа и реже вовлекает слизистую рта, то у больных с иммунодефицитами наиболее частым проявлением ВПГ-инфекции является стоматит, который может иметь язвенно-некротический характер и поражать слизистую оболочку языка и десен. Нередко ВПГ-инфекция распространяется на лицо, глотку, пищевод. Герпетические поражения могут также возникать в промежности и перианальной области, приводить к развитию проктита, поражению гениталий.

К атипичным герпетическим проявлениям поражения кожи, вызванным ВПГ, относятся зостероподобная инфекция и генерализованное поражение кожи. Клинически отличить опоясывающий герпес от зостероподобной ВПГ-инфекции чрезвычайно трудно. При дифференциальной диагностике, в случае сомнения в диагнозе, необходимо учитывать результаты вирусологических методов исследования.

Во-вторых, герпетическая инфекция обычно протекает более тяжело. Основными элементами сыпи при герпесе являются везикула и эрозия на эритематозно-отечной коже. Но у больных с иммунодефицитами возможно развитие язвенно-некротического поражения как слизистых оболочек, так

и кожи. Поражения более обширные могут сопровождаться интенсивной болью, период их заживления длиннее, чем у иммунокомпетентных пациентов.

При иммунодефицитах возможна диссеминация ВПГ-инфекции на внутренние органы. Висцеральная диссеминация не зависит от локализации и тяжести начальных проявлений болезни и формы инфекции. Герпетическое поражение внутренних органов и нервной системы у больных с иммунодефицитами проявляется интерстициальной пневмонией, энцефалитом, гепатитом, надпочечниковой недостаточностью. Несмотря на то, что висцеральные поражения и поражения нервной системы встречаются не часто, они протекают тяжело и обусловливают высокую летальность при отсутствии своевременной противовирусной терапии. Так, в случае развития герпетических энцефалитов летальность составляет от 50 до 85%. Высокая летальность регистрируется также при развитии герпетической пневмонии и гепатита.

В-третьих, развитие ВПГ-инфекции у иммунодефицитных больных часто сопровождается присоединением вторичной инфекции: бактериальной и/или грибковой.

В настоящее время для лечения заболеваний, вызываемых ВПГ, широко используется ацикллический синтетический аналог природного гуанозина - зовиракс (ацикловир). Существуют два направления использования зовиракса у больных с иммунодефицитами: для лечения активной герпетической инфекции и для профилактики герпетической инфекции.

Об эффективности ацикловира при лечении ВПГ-инфекций у больных с иммунодефицитами свидетельствуют многочисленные исследования (табл. 9).

Таблица 9

Эффект лечения зовираксом ВПГ-инфекции у больных с иммунодефицитами (по Meyers J.D., 1982)

Клинические проявления	Количество больных	Длительность лечения, дни		
		Зовиракс	Плацебо	P
Вирусные высыпания	86	2,8	16,8	0,0002
Боль	82	8,9	13,1	0,01
Образование корок	87	9,3	13,5	0,004
Выздоровление	94	13,7	20,1	0,004

Для лечения герпетических инфекций кожи и слизистых оболочек, вызванных ВПГ, зовиракс назначают по 400 мг 5 раз в день перорально или 5 мг/кг внутривенно каждые 8 ч в течение 7 дней. В таких же дозах препарат назначают больным с генитальным герпесом.

При лечении герпетических энцефалитов и висцеральных проявлений инфекции рекомендуется внутривенное введение зовиракса по 10 мг/кг каждые 8 ч в течение 10 дней (табл. 10).

Таблица 10

Рекомендуемые дозы зовиракса и режимы введения при лечении ВПГ-инфекций у иммунодефицитных больных (по Saral R., 1991)

Заболевание	Форма препарата	Доза	Режим введения
ВПГ-инфекция	Таблетки	200 - 400 мг	5 раз в день 5 - 7 дней
	Инъекции	5 мг/кг	Каждые 8 часов 7 дней
ВПГ-энцефалиты	Инъекции	10 мг/кг	Каждые 8 часов 10 дней
	Таблетки	800 мг	5 раз в день 7 - 10 дней
Опоясывающий лишай	Инъекции	10 мг/кг	Каждые 8 часов 7 - 10 дней

В литературе имеются также данные об эффективности зовиракса, вводимого перорально по 400 мг 5 раз в день для лечения кожно-слизистой ВПГ-инфекции у реципиентов трансплантата костного мозга.

В настоящее время ацикловир широко используется при лечении ВПГ-инфекций у больных с иммунодефицитами как для лечения кожно-слизистых вариантов болезни, так и для лечения вирусных ВПГ-энцефалитов и висцеральных проявлений болезни, таких как пневмония, эзофагит.

Дозы зовиракса зависят от локализации и характера герпетических поражений. Обычно больным с иммунодефицитами требуется более длительная терапия, чем больным с сохраненным иммунитетом.

Частота реактивации ВПГ-инфекции и тяжесть ее течения привели исследователей к мысли о необходимости проведения профилактики герпетических инфекций во время трансплантации органов и постцитостатической цитопении, развивающейся в процессе проведения полихимиотерапии у больных острыми лейкозами.

Мультицентровые исследования, проведенные в последующие годы, также подтвердили, что ацикловир, назначаемый больным гемобластозами, после интенсивной химиотерапии или трансплантации костного мозга предотвращает реактивацию ВПГ-инфекции.

С профилактической целью зовиракс назначают перорально по 400 мг 4 раза в сутки или по 200 мг 5 раз в сутки, а также внутривенно по 5 мг/кг каждые 8 ч в период наиболее выраженной иммуносупрессии. Зовиракс получают за неделю до ТКМ и затем на протяжении более 6 месяцев. Прекращение приема зовиракса в более ранние сроки после выполнения ТКМ приводит к реактивации герпетической инфекции.

Таким образом, учитывая часто тяжелое течение ВПГ-инфекций у больных с иммунодефицитами, возможность диссеминации заболевания, сопровождающейся относительно высокой летальностью, противогерпетическую терапию зовираксом необходимо начинать своевременно и в адекватных дозах.

Особенности клинического течения инфекции, вызываемой вирусами варicелла зостер, у больных с иммунодефицитами

Второй герпетической инфекцией, присоединение которой у больных иммунодефицитами представляет серьезную проблему, является инфекция, вызываемая ВВЗ.

Опоясывающий герпес - заболевание, поражающее главным образом пожилых людей и пациентов со сниженным иммунитетом. Значительное увеличение заболеваемости опоясывающим герпесом у людей старше 50 лет связывают со снижением противовирусной защиты. В последние десятилетия отмечается увеличение численности людей пожилого возраста. Растет количество ВИЧ-инфицированных пациентов, у которых ОГ часто оказывается первым проявлением ВИЧ-инфекции. Кроме того, отмечается увеличение популяции лиц с иммуносупрессией, обусловленной использованием химиотерапии для лечения онкологических заболеваний, а также с глубокой иммунодепрессией, сопровождающей трансплантацию костного мозга и органов. Наиболее высока заболеваемость ОГ больных острым лейкозом, перенесших трансплантацию костного мозга. Частота реактивации ВВЗ в этой группе больных может достигать 50%. В отличие от герпетической инфекции, вызываемой ВПГ, ВВЗ-инфекция развивается наиболее часто, спустя 4 - 6,5 месяцев после трансплантации.

У онкологических больных ОГ наиболее часто встречается при лимфопролиферативных заболеваниях: лимфогрануломатозе, неходжкинских лимфомах, хроническом лимфолейкозе, миеломной болезни. Частота развития герпеса зависит от интенсивности проводимой терапии. Особенно высок риск реактивации герпетической инфекции у пациентов, получающих комбинированную терапию: химиотерапию и лучевую терапию. Так, согласно данным литературы, риск развития герпеса зостера после проведения комбинированной терапии по поводу лимфогрануломатоза составляет 27%, что значительно выше, чем после лучевой (11%) и химиотерапии (13%).

У онкологических больных ОГ может развиваться в том же дерматоме, где расположена опухоль или в области проведения лучевой терапии.

Наиболее частым осложнением ОГ у иммунодефицитных больных, так же как и у здорового населения, является “постгерпетическая невралгия”, частота которой, по данным различных авторов, колеблется от 10 до 70%.

Течение опоясывающего герпеса при иммунодефицитах отличается рядом особенностей. Во-первых, поражение кожи характеризуется частым образованием некрозов, рубцов, струпа. Отмечается замедленное заживление первичных поражений кожи. Если у здоровых пациентов атака ОГ продолжается в среднем до 14 дней, то у больных с иммунодефицитами кожные высыпания часто сохраняются более 4 недель, а иногда до 6 месяцев. Герпетическое поражение кожи нередко осложняется присоединением бактериальной инфекции.

Во-вторых, часто отмечается кожная диссеминация. У иммунокомпетентных больных кожные высыпания практически всегда односторонние и обычно ограничены областью, иннервируемой одним чувствительным ганглием (дерматом). При иммунодефицитах кожные поражения гораздо чаще выходят за пределы дерматоза и приобретают диссеминированный характер. Кожные высыпания, определяемые за пределами дерматома, могут напоминать таковые при ветряной оспе.

При отсутствии своевременно начатой противовирусной терапии кожная диссеминация развивается у 20 - 50% больных лимфогрануломатозом и реципиентов костного мозга.

В-третьих, важной особенностью течения ВВЗ-инфекции является развитие висцеральной диссеминации. Так, примерно у 10% больных с иммунодефицитами наблюдается дальнейшее распространение инфекции с вовлечением внутренних органов: легких, печени, желудочно-кишечного тракта и мочевого пузыря.

Очень серьезной проблемой является ВВЗ-инфекция у детей с острым лимфобластным лейкозом. Частота развития пневмонии, вызванной ВВЗ, составляет в этой группе больных до 32%. При отсутствии адекватной и своевременной противогерпетической терапии 31% детей умирают от герпетической пневмонии, вызванной ВВЗ. При других гемобластозах у детей (неходжкинские лимфомы, лимфогрануломатоз, острый миелобластный лейкоз) частота развития герпетических пневмоний составляет 19% и значительно ниже летальность.

Таким образом, присоединение герпетической инфекции, вызываемой ВВЗ, у больных с иммунодефицитами представляет серьезную проблему.

При лечении ОГ у больных с иммунодефицитами успешно используется зовиракс, который предотвращает дальнейшую кожную и висцеральную диссеминацию ВВЗ.

Как правило, при ОГ необходимы более высокие дозы зовиракса, чем при терапии ВПГ-инфекции, так как в отличие от вирусов простого герпеса

уровень вирусной тимидинкиназы ВВ3 ниже. Зовиракс назначают по 800 мг 5 раз в сутки перорально или по 10 мг/кг внутривенно каждые 8 ч в течение 7 - 10 дней. При лечении осложнений ВВ3-инфекции - герпетической пневмонии, энцефалита, менингоэнцефалита и др. - зовиракс необходимо вводить парентерально.

Эффективны при лечении ОГ также и другие аналоги нуклеозидов: фамцикловир и валтрекс. Своевременное назначение этих препаратов (в течение 72 ч после появления сыпи) также способствует заживлению внешних проявлений ОГ, уменьшает боль.

Менее изучено влияние противовирусных препаратов на предотвращение постгерпетической невралгии (ПНГ). Тем не менее показано, что по сравнению с плацебо зовиракс на 42% уменьшает развитие ПНГ.

Сравнительные исследования по изучению влияния валтрекса и зовиракса на боль, связанную с развитием ОГ, показали, что валтрекс более эффективно уменьшал боль, а процент больных, у которых боль сохранялась в течение 6 месяцев, при лечении валтрексом был меньше (19% в сравнении с 26%) при лечении зовираксом. Учитывая определенные преимущества, которые имеет валтрекс по сравнению с зовираксом при лечении ОГ, вероятно, в ближайшие годы он станет одним из основных препаратов в лечении ВВ3-инфекций в целом и при ОГ в особенности.

Таким образом, учитывая более тяжелое течение инфекции, вызываемой ВВ3, у больных с иммунодефицитами по сравнению с иммунокомпетентными пациентами, дозы вводимого зовиракса должны быть выше, чем при лечении ВПГ-инфекции.

Профилактика ВВ3-инфекций у больных с иммунодефицитами

В настоящее время существуют три направления профилактической терапии ВВ3-инфекций у больных с иммунодефицитами: 1) назначение противовирусной химиотерапии аналогами нуклеозидов (зовиракс, фамцикловир, валтрекс); 2) проведение вакцинации - активной иммунотерапии; 3) пассивная иммунизация высокоспецифичными иммуноглобулинами. Проведение активной и пассивной иммунизации против ВВ3-инфекции в настоящее время является предметом изучения различных научно-исследовательских центров мира, в которых наблюдаются больные гемобластозами после агрессивной химиотерапии и ТКМ, а также больные после трансплантации органов.

Результаты первых исследований по оценке эффективности вакцины Ока являются обнадеживающими. Обсуждается возможность ее использования у детей с лейкозом, длительность ремиссии у которых составляет 9

месяцев или больше. Согласно данным одного из исследований, иммунизация 2 дозами вакцины с интервалом в 3 месяца приводила к сероконверсии у 95% пациентов. У 75% реципиентов антитела сохранялись до 10 лет. Хотя у привитых детей количество антител со временем уменьшалось, только в 5% случаев потребовалась противовирусная терапия.

В другом исследовании было показано, что из 102 детей с лейкозом, привитых вакциной Ока, только у 13% развилась ВВЗ-инфекция. Выбор времени проведения прививки у детей с лейкозом труден, так как химиотерапия может влиять на образование антител. Вакцинацию можно проводить, по крайней мере, за неделю до химиотерапии или через неделю после ее прекращения. Результаты первых исследований по оценке эффективности вакцины Ока обнадеживают. Однако потребуются десятилетия, чтобы понять, насколько стойким является иммунный ответ на введение вакцины и останется ли низкой частота последующей экзогенной реинфекции или реактивации вируса на протяжении всей жизни.

К настоящему времени проведено также несколько небольших исследований, показавших, что живая ослабленная вакцина варцицеллы-зостер может быть также эффективной и хорошо переносимой реципиентами трансплантата почек.

Полученные данные по оценке эффективности пассивной иммунизации у иммунокомпромиссных больных свидетельствуют об успешном применении варцицелла-зостер иммуноглобулина (ВЗИГ) у детей, перенесших трансплантацию почки или печени, а также у больных с лейкозом или солидными опухолями. Назначаемый в течение 96 ч после заражения ВЗИГ уменьшает частоту осложнений и тяжесть течения болезни и увеличивает число пациентов, у которых инфекция протекала субклинически. В одном крупном исследовании ВЗИГ был назначен 2412 детям с различными заболеваниями, включая лейкозы, неходжкинские липомы, лимфогрануломатоз в пределах 4 дней после заражения ВВЗ. В результате введения ВЗИГ в 10 раз уменьшилась частота пневмоний, энцефалита и летальности от ВВЗ-инфекции у детей с иммунодефицитами и увеличилась частота субклинических форм.

Как и при инфекциях, вызванных ВПГ, адьювантная противовирусная терапия аналогами нуклеозидов целесообразна в группах пациентов с высоким риском развития ВВЗ. Прежде всего это группы больных, которым планируется ТКМ. Так, было показано, что назначение зовиракса за 3 недели до ТКМ, а затем в течение 6 месяцев с профилактической целью полностью предотвратило реактивацию ВВЗ-инфекции у 82 реципиентов аллогенного трансплантата костного мозга. Однако после отмены супрессивной противовирусной терапии число ВВЗ-реактиваций сравнивалось с контрольной группой.

Таким образом, необходимо отметить следующее: активная супрессивная терапия зовираксом практически полностью предотвращает развитие ВВЗ-инфекции у больных с иммунодефицитами, ее длительность в течение 6 месяцев недостаточна для восстановления противовирусной защиты организма и требуется или же более длительная противовирусная терапия или необходима терапия, направленная на восстановление противовирусной защиты организма.

Необходимость профилактики ВВЗ-инфекций у больных с иммунодефицитами не вызывает сомнения. Особенно это касается больных с острыми лейкозами и больных, которым планируется проведение ТКМ, среди которых ВВЗ-инфекция развивается наиболее часто и протекает тяжело. С превентивной целью в этих группах больных целесообразно назначение противовирусных препаратов.

ЦМФ-инфекция и особенности ее течения при иммунодефицитах

Проблема диагностики, профилактики и лечения цитомегаловирусной инфекции возникла после того, как в середине 60-х годов стала интенсивно развиваться трансплантация органов и тканей. С 80-х годов появилась еще одна группа больных ЦМВ-инфекцией. Этими больными оказались ВИЧ-инфицированные пациенты. ЦМВ-инфекции у больных с иммунодефицитами часто имеют тяжелое, а подчас фатальное течение: при развитии ЦМВ-пневмонии после ТКМ летальность составляет 80 - 85%.

Инфицирование ЦМВ происходит различными путями: воздушно-капельным и контактным способами. Важной проблемой является инфицирование больных при трансплантации органов и трансфузиях компонентов крови.

Так же как и при других герпетических инфекциях, после первичного инфицирования ЦМВ может оставаться в латентном состоянии в различных тканях. У иммунодефицитных больных ЦМВ-заболевание чаще развивается в результате реактивации латентной инфекции, но может быть и первичной, а также следствием реинфекции.

Риск развития ЦМВ-заболевания у больных с иммунодефицитами возрастает при сочетании ряда факторов: серологического статуса реципиента и донора, степени иммуносупрессии, наличия или отсутствия виремии, количества выявляемого ЦМВ.

Одним из решающих факторов является ЦМВ-инфицированность донора и реципиента. Так, частота ЦМВ-инфекции составляет 40 - 70% при трансплантации почек серопозитивному реципиенту или при трансплантации почки от серопозитивного донора. В этом случае частота ЦМВ-

инфекции составляет около 20%. Число реципиентов с облитеративным бронхиолитом, получивших трансплантат (легкие, сердце-легкие) от серопозитивного по ЦМВ донора, значительно возрастает.

Важной является также степень иммуносупрессии. Так, при аллогенной трансплантации костного мозга частота пневмоний, вызванных ЦМВ, составляет 30%, а при аутологичной трансплантации ЦМВ-пневмонии встречаются у 4% больных.

ЦМВ-виреmia ассоциируется с высокой частотой развития ЦМВ-заболевания. При этом важным фактором являются количество вирионов ЦМВ в единице объема, выявляемого при исследованиях. Так, в группах больных, которым проводилась пересадка легких или трансплантата сердце-легкие, в случае выявления ЦМВ в культуре клеток, ЦМВ-заболевание развилось в 90% случаев.

У иммунокомпетентных взрослых первичная ЦМВ-инфекция протекает обычно бессимптомно, но может клинически напоминать инфекционный мононуклеоз. При этом отмечаются недомогание, лимфаденопатия, фарингит, лихорадка, миалгии, нарушение функции печени и лимфоцитоз. Инфекция протекает обычно легко, но в отдельных случаях может длительно сохраняться высокая лихорадка.

Клинические проявления ЦМВ-инфекции у иммунокомпрометированных обусловлены политропизмом вируса к многочисленным органам и тканям. В зависимости от органа-мишени ЦМВ-заболевание может протекать как пневмония, гепатит, ретинит, поражение желудочно-кишечного тракта, нервной системы (энцефалит, менингоэнцефалит, миелит, полинейропатия) (табл. 11).

Таблица 11

**Клинические проявления ЦМВ-заболеваний
у больных с иммунодефицитами**

Проявления ЦМВ	Частота проявлений ЦМВ-инфекции, %	
	Реципиенты трансплантаций	ВИЧ-инфицированные
Заболеваемость ЦМВ (по данным аутопсии)	20 - 40	50 - 70
Пневмония	5 - 15	?
Лихорадка	20 - 30	?
Поражения желудочно-кишечного тракта	10 - 20	5 - 15
Гепатит	10 - 50	5 - 7
Ретинит	более 1	15 - 40
Поражения ЦНС	более 1	10 - 15

Цитомегаловирусная пневмония протекает как интерстициальная с вовлечением легочной ткани и бронхов. Клинически она проявляется умеренно выраженной одышкой смешанного типа, сильным приступообразным сухим кашлем. При рентгенологическом исследовании можно выявить инфильтрацию корней легких или мелкоочаговые тени в легочной ткани.

Поражение желудочно-кишечного тракта цитомегаловирусом протекает с клинической картиной эзофагита, гастрита, энтерита, колита, нередко с язвенными поражениями слизистой.

Течение ЦМВ-гепатита, как правило, подострое и сопровождается повышением уровня трансамина, щелочной фосфатазы.

Симптомы ЦМВ-ретинита неспецифичны. Развитие ретинита сопровождается ухудшением зрения, “пеленой перед глазами”, изменением поля зрения. При офтальмоскопии выявляют прогрессирующие желто-белые поражения сетчатки с вовлечением сосудов и геморрагиями. Поражение нервной системы может протекать с клинической картиной энцефалита, менингоэнцефалита, миелита, полинейропатии. ЦМВ-инфекция может вызывать депрессию кроветворения, в первую очередь тромбоцитопению, а также моноцитоз.

В различных группах больных с иммунодефицитами клиническое течение ЦМВ-заболевания имеет свои особенности. Так, ретиниты редко встречаются у пациентов при трансплантации, но являются частым проявлением ЦМВ-инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов. При трансплантации органов (за исключением трансплантации сердца и легких) чаще всего происходит поражение желудочно-кишечного тракта, развивается лейкопения и тромбоцитопения. ЦМВ-пневмонии являются серьезной проблемой при трансплантации костного мозга, сердца и легких.

По данным литературы, одной из причин смерти больных острым лейкозом, погибших в ремиссии, является генерализованная цитомегалия. У этих больных обнаруживаются цитомегалические клетки в легких, печени и других органах. Развивается ЦМВ-инфекция, как правило, в первые 3 - 4 месяца.

Учитывая неудовлетворительные результаты лечения ЦМВ-заболеваний, важное значение придается профилактике ЦМВ-инфекции. Исследования проводятся по трем направлениям: противовирусная профилактика, вакцинопрофилактика, профилактическое использование противо-ЦМВ-иммуноглобулина.

До настоящего времени не разработано ни одной вакцины, позволяющей предотвратить развитие ЦМВ-инфекции. Профилактическое назначение противо-ЦМВ-иммуноглобулина также оказалось не эффективно.

Ведущим направлением в профилактике ЦМВ-инфекции в трансплантологии является использование противовирусных препаратов.

Однозначных рекомендаций по выбору метода профилактики ЦМВ-инфекции в тех или иных группах больных пока нет. Этот выбор в первую очередь зависит от факторов риска развития ЦМВ-заболевания. Так, при ТКМ в случае инфицированности ЦМВ донора или реципиента, или в случае пересадки костного мозга от неродственного донора однозначно необходима профилактика ганцикловиром или фоскарнетом. Если же вероятность развития ЦМВ-заболеваний меньше, может быть рекомендовано назначение зовиракса. При трансплантации органов для профилактики развития ЦМВ-заболеваний могут быть также использованы зовиракс и ганцикловир в зависимости от риска их развития.

ИНДУКТИВНАЯ ИНТЕРФЕРОНОКОРЕКЦИЯ

Четвертьвековой опыт клинического использования ИФН позволил установить эффективность данных препаратов, особенно для лечения вирусных и онкологических заболеваний. Вместе с тем многолетние исследования интерферонов выявили некоторые серьезные недостатки и ограничения, лимитирующие в ряде случаев их использование.

Как оказалось, при лечении длительно протекающих заболеваний, таких как гепатиты, герпес, злокачественные новообразования и другие, когда интерфероны вводятся в организм длительно и в больших концентрациях, формируются антиинтерфероновые антитела, которые нейтрализуют вновь вводимые препараты интерферона и сводят эффект лечения на нет. Другое ограничение связано с наличием нежелательных побочных эффектов, наблюдавшихся при применении интерферона. Наконец, многомесячные курсы лечения интерферонами до сих пор остаются очень дорогими и далеко не всем доступными.

Вместе с тем изначально существовал альтернативный путь, лишенный перечисленных недостатков, сущность которого сводилась к “включению” в организме собственной системы интерферона (позже этот метод получил название “эндогенной интерферонизации”). Иными словами, любой организм обладает своей собственной системой интерферонов. Из этого следовало, что если научиться в нужный момент “включать” собственную систему интерферона, то можно легко обойтись без введения дорогостоящих препаратов интерферона.

Как известно, в природе система интерферона “включается” в ответ на внедрение в организм вирусов, которые являются классическими естественными индукторами интерферона. Поэтому первоначально задача

“включения” системы интерферона решалась путем создания “искусственных” вирусных нуклеиновых кислот - синтетических полинуклеотидов, имитирующих в организме своеобразную abortивную вирусную инфекцию. Классическим препаратом такого типа стал комплекс полиинозиновой и полицитидиловой кислот - (поли(И) поли(Ц)), широкое экспериментальное использование которого позволило во многом расшифровать закономерности индукции интерферонов и сформулировать требования к клинически пригодным “идеальным” индукторам (Ершов Ф.И., 1996).

Развернутый затем скрининг индукторов интерферона позволил выявить препараты этого типа, однако лишь единичные из них могли рассматриваться как пригодные для медицинского использования, так как давляющее их большинство, по тем или иным параметрам не соответствовало требованиям, предъявляемым к “идеальным” индукторам.

Изучение эффективности отобранных индукторов интерферона при различных экспериментальных вирусных инфекциях выявило спектр активности этих препаратов и позволило наметить основные пути их дальнейшего клинического применения. Полученные результаты обнаружили универсально широкий диапазон противовирусной активности, однако эти препараты обладают также иммунокорригирующим действием, что определяет их эффективность в отношении широкого спектра заболеваний.

В результате многолетнего целенаправленного скрининга среди высоко- и низкомолекулярных соединений природного и синтетического происхождения (флуореноны, акриданоны, аналоги госсипола, синтетические полинуклеотиды, природные двусpirальные РНК) выявлены несколько весьма перспективных индукторов интерферона (табл. 12), имеющих достаточно высокий химиотерапевтический индекс и пригодных для профилактики и лечения ряда заболеваний.

Среди синтетических препаратов это прежде всего амиксин, относящийся к классу флуоренонов, а также циклоферон, принадлежащий к акриданонам, а и из полинуклеотидов - полудан и полигуацил.

Из природных соединений к числу изученных и представляющих наибольшую перспективную значимость следует отнести производные госсипола (кагоцел и рагосин) и двусpirальные РНК (ларифан и ридостин). Эти индукторы ИФН наряду с низкой токсичностью обладают высокой способностью индуцировать ИФН в организме животных и человека.

Отобранные индукторы ИФН стимулируют синтез антигенных типов ИФН в разных пропорциях, а широкий диапазон их антимикробного действия одно из преимуществ этих препаратов перед другими известными противовирусными средствами.

Таблица 12

**Основные свойства индукторов интерферона,
пригодных для клинического использования**

Индукторы ИФН	Клетки-продуценты	Тип ИФН	Специфическая активность
---------------	-------------------	---------	--------------------------

1. Двусpirальные РНК

1.1. Полинуклеотиды: ПОЛИГУАЦИЛ ПОЛУДАН	Т-лимфоциты (в присутствии макрофагов (МФ)), МФ, моноциты, фибробласты	Альфа	Противовирусная, иммуномодулирующая
1.2. ДсРНК природного происхождения: ЛАРИФАН	Т-лимфоциты (в присутствии МФ), нейтрофилы, гранулоциты, фибробласты	Альфа	Противовирусная, иммуномодулирующая, антибактериальная, радиопротективная

Окончание табл. 12

Индукторы ИФН	Клетки-продуценты	Тип ИФН	Специфическая активность
---------------	-------------------	---------	--------------------------

2. Ароматические углеводы

2.1. Флуореноны: АМИКСИН	Т-лимфоциты, МФ, нейтрофилы	Альфа	Противовирусная, противоопухолевая, иммуномодулирующая
2.2. Акридоны: ЦИКЛОФЕРОН	В-лимфоциты, МФ, моноциты, нейтрофилы, фибробласты, клетки эндотелия, Т-лимфоциты	Альфа	Противовирусная, иммуномодулирующая, антибактериальная, радиопротективная, антипролиферативная
2.3. Полифенолы растительного происхождения: МЕГАСИН КАГОЦЕЛ	Т-лимфоциты, МФ, В-лимфоциты, нейтрофилы, гранулоциты, фибробласты	Альфа Гамма	Противовирусная, antimикробная широкого спектра действия иммуномодулирующая, antimетастатическая, радиопротективная, антитерапевтическая
САВРАЦ	Т-лимфоциты, МФ, В-лимфоциты, нейтрофилы, гранулоциты, фибробласты	Альфа	Антимикробная широкого спектра действия, иммуномодулирующая, противоопухолевая, antimутагенная
РАГОСИН	Т-лимфоциты, МФ, В-	Альфа	Антимикробная широкого

лимфоциты, нейтрофилы, гранулоциты, фибробласты

го спектра действия, иммуномодулирующая, противоопухолевая, антимутагенная

Детальное изучение их биологической активности выявило, что индукторы отличаются друг от друга рядом свойств, так как в синтезе ИФН, индуцированного разными по своей химической структуре индукторами, принимают участие различные популяции иммуноцитов. Больше того, динамика синтеза индуцированных ИФНов, их антигенный состав также зависят от химической структуры индуктора, способа его применения и популяций, стимулированных клеток-мишеней.

Различные по своей природе индукторы индуцируют *in vivo* продукцию ИФН в различных, преимущественно в лимфоидных органах и тканях, поскольку именно в них осуществляются иммунорегуляторные функции организма, чем и определяется ценность индукторов ИФН как иммунокорректоров. Кроме того, накопление ИФН в том или ином органе в ответ на введение индуктора определяет стратегию его применения.

Кинетика продукции ИФН и антигенный состав зависят как от химической структуры индуктора, так и от популяций клеток-мишеней, стимулированных ими.

В мышцах ИФН синтезируется только в ответ на индукцию полимерами (ларифаном, кагоцелом, ридостином), но не низкомолекулярными ароматическими углеводородами (амиксином, циклофероном). Этим объясняется тот факт, что полимеры применимы против таких заболеваний, как бешенство, а флюореноны и акриданоны - нет.

Такие индукторы ИФН, как циклоферон, ларифан и кагоцел имеют сродство к рецепторам альвеолярных макрофагов и вызывают продукцию ИФН в легких. Они эффективны против респираторных заболеваний.

Практически все без исключения индукторы ИФН вызывают образование значительных количеств ИФН в печени; те из них, которые к тому же индуцируют синтез значительных количеств ИФН в селезенке (циклоферон и ларифан), эффективны против вирусных гепатитов.

Лишь немногие индукторы ИФН способны индуцировать ИФН в кишечнике, к ним относятся так называемые пероральные индукторы ИФН (амиксин).

В мозге ИФН синтезируется только в ответ на индукцию низкомолекулярными препаратами, которые способны проникать через гематоэнцефалический барьер. К ним относятся амиксин, кагоцел, циклоферон. Наличие ИФН в мозговой ткани в ответ на введение ларифана, высокомолекулярной дs-РНК объясняется тем, что основной пул циркулирующего ИФН, индуцированного этим препаратом в других органах и тканях, относится к бета-типу, который в большей степени, чем ИФН-альфа, способен проникать

через гематоэнцефалический барьер. Эти индукторы эффективны против вирусных энцефалитов.

Уровень сывороточного ИФН является интегральным показателем синтеза ИФН-ов в различных органах и тканях, представляя в случае использования индукторов суммарный ответ организма на введение того или иного вещества; при этом конечное количество синтезированного интерферона зависит от химической структуры индуктора и органов-мишеней, участвующих в его синтезе. Важно подчеркнуть, что кинетика накопления ИФН в сыворотке крови имеет большое значение для тактики применения индукторов. Когда продукция ИФН достигает максимума, вступают в действие контрольные механизмы его синтеза и наступает фаза так называемой гипореактивности, т.е. неспособности отвечать синтезом ИФН в ответ на последующее введение того же самого вещества. Эта фаза длится определенный промежуток времени, обычно в течение нескольких дней, после чего способность синтезировать ИФН восстанавливается вновь. Длительность фазы зависит от химической структуры препарата.

Изучение динамики накопления ИФН в сыворотке крови в ответ на введение двусpirальных индукторов ИФН ларифана и ридостина показало, что ларифан индуцирует образование ИФН, который накапливается в крови через 6-8 часов после индукции и быстро исчезает из кровотока. Ридостин стимулирует 2 пика продукции ИФН. Ранний пик отмечается через 4-6 часов после индукции, второй - через 24 часа. Оба препарата следует вводить повторно через 5 дней после первой аппликации, так как рефракторная фаза продукции ИФН в ответ на их введение начинается через 48 часов и длится 2 суток. Два низкомолекулярных ароматических углеводородов - амиксин и циклоферон - также характеризуются разной кинетикой накопления сывороточного ИФН. В ответ на введение амиксина пик накопления ИФН в сыворотке крови отмечается через 18 часов после индукции, а ИФН циркулирует в кровотоке 48 часов после этого. Циклоферон, напротив, индуцирует синтез только раннего ИФН, максимум накопления ИФН в сыворотке крови отмечается уже через 2 часа после индукции, однако синтез его также быстро прекращается, и к 24 часам он почти полностью исчезает из кровотока. Гипореактивная фаза в ответ на индукцию амиксином длится 4 суток, а в ответ на стимуляцию циклофероном - двое суток.

Изучение кинетики накопления сывороточного ИФН в ответ на индукцию полифенолами растительного происхождения - аналогами госсипола показало, что кагоцел стимулирует синтез позднего ИФН, максимальная концентрация которого отмечается в сыворотке через 48 - 72 часа после индукции. В ответ на введение рагосина в сыворотке крови отмечается 2 пика накопления ИФН - через 4 часа и через 48-72 часа после введения индуктора.

Было показано, что оба индуктора вызывают длительную циркуляцию ИФН в кровотоке в высоких концентрациях, что создает удобство применения таких средств, так как для создания в организме терапевтического уровня концентрации ИФН индукторы подобного класса могут использоваться один раз в неделю. Кроме того, аналоги госсипола обладают еще двумя преимуществами перед некоторыми другими индукторами: во-первых, все они, подобно амиксину, применяются перорально, что также создает удобство, и, во-вторых, практически не токсичны, по крайней мере в пределах их растворимых доз, которые в сотни раз превосходят их интерферониндуцирующие дозы.

В настоящее время индукторы интерферона органично дополняют препараты интерферона. Введение их в организм (эндогенная интерферонизация) имеет следующие преимущества перед введением препаратов экзогенного интерферона:

- Прежде всего это выработка своего собственного ИФН, который в отличие от наиболее широко используемых в настоящее время рекомбинантных ИФНов не обладает антигенностью.
- При передозировках препаратами ИФН может возникнуть ряд побочных эффектов.
- Принимая участие в иммунных реакциях организма, ИФНы стимулируют неспецифическую цитотоксичность иммunoцитов и, кроме того, вызывают экспрессию молекул HLA в тех популяциях клеток, которые обычно не экспрессируют эти антигены. Это приводит к усугублению аутоиммунного ответа организма и демаскирует латентные процессы, происходящие в нем. При введении индукторов ИФН такой опасности нет: синтез ИФНов сбалансирован и подвергается контрольным механизмам, надежно обеспечивающим защиту организма от перенасыщения ИФН.
- Однократное введение индукторов ИФН обеспечивает относительно длительную циркуляцию ИФН на терапевтическом уровне, тогда как для достижения подобных концентраций при применении ИФНов, требуется многократное введение значительных доз препарата.
- Кроме того, некоторые индукторы ИФН обладают уникальной способностью “включать” синтез ИФН в определенных популяциях клеток, что в ряде случаев имеет определенные преимущества перед поликлональной стимуляцией иммunoцитов интерфероном.
- И наконец, индукторы обладают теми же свойствами, что ИФН, и прежде всего иммуномодулирующим эффектом, и прекрасно сочетаются с медикаментозными средствами, вызывая в ряде случаев синергидный эффект при сочетанном применении.

Антигенный состав интерферонов, индуцируемых циклофероном, амиксином - низкомолекулярными синтетическими препаратами, относя-

щимися к ароматическим углеводородам, определяется составом клеток, принимающих участие в его продукции.

Циклоферон индуцирует синтез интерферона в В-клетках и макрофагах, незначительное участие в продукции интерферона принадлежит и нейтрофилам; амиксин вызывает образование интерферона преимущественно в Т-клетках, другие популяции иммуноцитов принимают слабое участие в продукции интерферона. Образующийся интерферон относится к альфа-типу интерферона (1 - тип).

В ответ на введение двусpirальных РНК активный синтез интерферона осуществляют Т-клетки, но поскольку ларифан и ридостин (дс-РНК) представляют собой довольно крупные молекулы, то в ответ на их индукцию Т-лимфоциты продуцируют интерфероны только в присутствии макрофагов.

Кинетика накопления интерферона после введения низкомолекулярных ароматических углеводородов - амиксина и циклоферона - характеризуется следующим: в ответ на введение амиксина пик накопления интерферона отмечается через 18 часов после индукции и циркулирует в крови еще 48 часов. Циклоферон индуцирует синтез раннего интерферона, максимум накопления которого отмечен уже через 2 часа после индукции, однако его синтез быстро прекращается, и к 24 часам он полностью исчезает из кровотока. Гипореактивная фаза на стимуляцию циклофероном длится 48 часов, а на стимуляцию амиксином - 96 часов.

Полифенолы растительного происхождения (кагоцел, рагосин) стимулируют синтез позднего интерферона, максимальная концентрация интерферона после введения кагоцела отмечается через 48 - 72 часа, а в ответ на введение рагосина отмечается два пика накопления интерферона: через 4 и 48 - 72 часа после введения индуктора. Оба препарата вызывают длительную циркуляцию интерферона в кровотоке и в высоких концентрациях, что создает удобство для применения таких средств.

Дальнейшие исследования на молекулярном, клеточном, организменном и популяционном уровнях закономерностей действия циклоферона позволяют расшифровать механизмы иммуномодулирующих, противовирусных, антитуморогенных и ряда других биологических эффектов, этому в значительной степени будет способствовать совершенствование методов определения показателей цитокинового статуса и уточнения информативной ценности отдельных его показателей.

В недалеком будущем индукторы интерферона, в том числе и циклоферон, занимающий лидирующее положение среди данного класса препаратов по уровню безвредности, переносимости, диапазону выявленных эффектов, по праву займут достойное место в клинической медицине, с их помощью можно будет контролировать многие заболевания.

ГЕРПЕТИЧЕСКАЯ ИНФЕКЦИЯ: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ

ИССЛЕДОВАНИЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЦИКЛОФЕРОНА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ПРОЯВЛЕНИЯХ ИНФЕКЦИИ*

В решении задачи защиты организма “хозяина” от вируса можно условно выделить два направления: селективное воздействие на различные этапы репродукции ВПГ и повышение резистентности к вирусу на уровне клетки и организма инфицированного “хозяина” (Чижов Н. П., 1988).

В рамках первого направления созданы и успешно применяются в клинической практике ряд химиопрепараторов с различным механизмом действия. Наиболее представительная группа соединений - аномальные нуклеозиды. Они являются антиметаболитами, т.е. неприродными соединениями, которые включаются в синтез вирусной ДНК, приводя к образованию дефектного генома и, следовательно, неинфекционного вируса.

Второе направление представлено большой и разнообразной группой препаратов, которые не действуют непосредственно на вирус, но изменяют метаболизм клетки так, что репродукция вируса становится невозможной. Наиболее часто используемые в терапии герпетической инфекции интерферон и его индукторы отличаются универсальным противовирусным эффектом.

Появление нового высокоэффективного индуктора эндогенного интерферона альфа/бета типа - циклоферона - закономерно поднимает вопрос о возможностях его применения в практике, противовирусной терапии.

Изучена противовирусная активность циклоферона в отношении вирусов группы герпеса: ВПГ-1 и цитомегаловируса (ЦМВ) в эксперименте на модели культуры клеток VERO - для ВПГ-1 и диплоидной культуры клеток легких эмбриона человека - для ЦМВ; оценка клинической эффективности циклоферона при герпетической инфекции. В качестве референс-препарата использован ганцикловир - ациклический нуклеозидный аналог гуанина в форме раствора, содержащего 500 мг натрия ганцикловира в 10 мл.

Для исследования продукции вируса использовали вирус простого герпеса (ВПГ-1, штамм L₂), цитомегаловирус человека (ЦМВ, штамм АД-169).

При работе с ВПГ-1 использовали культуру клеток VERO (перевивающая культура клеток почки зеленой мартышки). В качестве ростовой среды использовали среду Игла, содержащую 10 % сыворотки быка, среду поддержки - Игла с 2% бычьей сыворотки. Инфекционный титр ВПГ-1 в этой культуре составлял 6,5 Lg ТЦИД 50/0,1 мл.

Вирус ЦМВ пассировали в диплоидной культуре клеток легких эмбриона человека. Инфекционный титр вируса в этой культуре составлял

* См.: Герпетическая инфекция: вопросы патогенеза, методические подходы к терапии / Под ред. М.Г.Романцова, С.Ю.Голубева. М., 1997.

8,0 - 8,5 Lg ТЦИД 50/0,1 мл. В качестве ростовой и поддерживающей среды использовали среду Игла, содержащую 10 и 2 % сыворотки быка соответственно.

Определение цитотоксичности препарата. Клетки в состоянии сформировавшегося монослоя (48 часов) в 96-луночном планшете обрабатывали различными разведениями химиопрепараторов и инкубировали в термостате в течение 4 суток. За 50% ингибирующую дозу принимали такую концентрацию, которая вызывала нарушение морфологии у 50% клеток на 4-е сутки наблюдения. Использовали по 8 лунок на каждое разведение препарата.

Оценка противовирусного действия химиопрепарата. Монослой клеток предварительно отмытый раствором Хенкса, заражали вирусом в дозе 100 ТЦД₅₀ в объеме 100 мкл на лунку. После 1,5-часовой адсорбции при 37° С вирус удаляли, а в культуру клеток (монослой) добавляли среду поддержки, содержащую препарат в различных концентрациях в объеме 200 мкл на лунку.

Вирусоспецифическое цитотоксическое действие (ЦПД) оценивали ежедневно по общепринятым методу.

Об эффективности препарата судили по снижению инфекционного титра вируса по сравнению с контрольными культурами без препаратов.

Результаты изучения цитотоксического действия циклоферона приведены в табл. 13.

Таблица 13

Влияние различных концентраций циклоферона на клеточные культуры ЛЭЧ

Препарат, использованный для тестирования	Культура ткани	Наличие ЦПД* при концентрации препарата, мкг/мл						
		3000	1500	750	375	187	93	46
Циклоферон	ЛЭЧ	5/8	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8
		4/8	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8
Ганцикловир	ЛЭЧ	8/8	5/8	3/8	0/8	0/8	0/8	0/8
		8/8	6/8	2/8	0/8	0/8	0/8	0/8

* Числитель - число культур с наличием ЦПД; знаменатель - общее число использованных культур.

Как видно из таблицы, препарат обладал низкой токсичностью в отношении обеих клеточных культур и значительно превосходил по этому показателю референс-препарат ганцикловир. Антивирусная активность циклоферона в отношении ЦМВ уступала активности ганцикловира (табл. 14).

Таблица 14

Активность циклоферона и ганцикловира

в отношении цитомегаловируса в клетках ЛЭЧ

Препарат	Доза, мкг/0,2 мл	Ингибирование ЦПД, %	Снижение титра вируса по сравнению с контролем (Lg ТЦД ₅₀)	Величина Е _{D50} , мкг/0,2 мл
Циклоферон	750	100	6,4	93
	375	100	4,5	
	187	55	3	
	93	33	1,5	
	47	0	0	
Ганцикловир	120	100	6	23
	100	6,0	23	
	30	75	4,5	
	15	33	1,5	

Так, циклоферон в концентрации 93 мкг/мл уменьшал развитие ЦПД на 33% и снижал титр вируса в опыте на 1,5 Lg ТЦД₅₀, тогда как ганцикловир был активен даже в концентрации 15 мкг/0,2 мл. Величина 50 % эффективной дозы для циклоферона была в 4 раза выше, чем для ганцикловира.

Аналогичная картина наблюдалась и при изучении активности этих препаратов в отношении ВПГ-1 (табл. 15), но активность циклоферона в отношении ВПС-1 была значительно выше, чем у ганцикловира, - величина Е_{D50} составляла 187 мкг/0,2 мл, тогда как для ганцикловира эта величина равнялась 15 мкг/0,2 мл. Химиотерапевтический индекс для циклоферона составил: для ЦМВ - 24, а для ВПГ-1 - 12, а для ганцикловира 23 и 33 соответственно.

Таблица 15

**Активность циклоферона и ганцикловира
в отношении вируса простого герпеса 1-го типа в клетках**

Препарат	Доза, мкг/0,2 мл	Ингибирование ЦПД, %	Снижение титра вируса по сравнению с контролем (Lg ТЦД ₅₀)	Величина Е _{D50} , мкг/0,2 мл
Циклоферон	750	100	4,5	187
	375	75	3,5	
	187	33	1,5	
	93	0	1,5	
	47	0	0	
Ганцикловир	120	100	5,7	23
	100	100	5,5	
	30	75	4,0	
	15	33	1,5	

Растворы препарата циклоферон 750 - 375 мкг/0,2 мл не были токсичны для исследованных культур и обладали значительной противовирусной активностью в опытах ин витро в отношении вирусов группы герпеса (герпеса простого рецидивирующего и цитомегаловируса человека), поэтому представляют несомненный интерес для изучения эффективности применения препарата в клинической практике.

При герпетической инфекции развивается иммунодефицитное состояние, обусловленное недостаточностью различных звеньев иммунной системы и неспособностью ее элиминировать вирус из организма. Терапия герпетической инфекции представляет значительные трудности, связанные со способностью вируса длительное время персистировать в организме.

Под наблюдением в условиях специализированной клиники находилось 32 человека с клиническими проявлениями герпетической инфекции, получавшие в комплексной терапии циклоферон по разработанной схеме, и 18 больных с рецидивирующим офтальмогерпесом. В качестве препаратов сравнения использовался зовиракс, полудан и стандартная (базисная) терапия с плацебо. Оценка эффективности препарата проводилась с использованием современных клинико-лабораторных тестов: вирусологических, определение показателей интерферонового статуса; иммунологических и специальных методов исследования, используемых в офтальмологии.

Рецидивирующий герпес лица отмечен у 4 больных, рецидивирующий герпес гениталиев - у 13 пациентов; у 15 больных диагностирована генерализованная форма инфекции. Обострения заболевания отмечались 4 - 6 раз в год, сопровождаясь обильными высыпаниями, болевым синдромом. В качестве группы сравнения наблюдалось 15 человек, страдающих рецидивирующим герпесом, получавших терапию зовираксом.

В табл. 16 представлена динамика иммунологических показателей больных герпетической инфекцией на фоне лечения циклофероном.

Таблица 16

**Изменение иммунологических показателей
в динамике наблюдения под влиянием циклоферона**

Показатели $10^9/\text{л}$	До лечения (исходный фон)	После окончания лечения	Контроль
Т-лимфоциты	$0,8 \pm 0,12^*$	$1,26 \pm 0,4^*$	$1,3 \pm 0,09$
Т-лимфоциты активные	$0,73 \pm 0,08^*$	$1,1 \pm 0,12^*$	$1,3 \pm 0,09$
В-лимфоциты	$0,16 \pm 0,04^*$	$0,21 \pm 0,04^*$	$0,24 \pm 0,03$
Лимфоциты	$1,5 \pm 0,12^*$	$3,12 \pm 0,2^*$	$1,7 \pm 0,11$
Нейтрофилы	$2,3 \pm 0,17^*$	$2,6 \pm 0,2^*$	$3,1 \pm 0,2$
Моноциты	$0,21 \pm 0,03^*$	$0,26 \pm 0,03^*$	$0,33 \pm 0,03$

* $p < 0,05 - 0,01$ в сравниваемых показателях

По окончании лечения циклофероном отмечен интерферониндуцирующий эффект препарата: усиление продукции альфа- и гамма-типов интерферона лейкоцитами крови наблюдалось соответственно 3,6 и 3,2 раза (табл. 17) нормализация показателей Т-клеточного иммунного ответа и показателей периферической крови (табл. 16).

В динамике наблюдения положительный клинический эффект начал проявляться с 4-5-го дня после терапии циклофероном. Терапевтический эффект оценивался по улучшению общего самочувствия, исчезновению прудромальных явлений, обусловленных вирусемией; результаты лечения оценивали по увеличению длительности ремиссии (в 2,5 раза), сокращению сроков разрешения высыпаний в 2 раза, исчезновению клинических проявлений. Отсутствие обострений у наблюдавших больных в 82,4 % случаев отмечено в течение 7 - 8 месяцев.

Таблица 17

**Показатели индуцированной продукции -
α-γ-ИФН на фоне лечения циклофероном**

Показатели ИФН МЕ	До лечения (ис- ходный фон)	После окончания лечения	Контроль
Альфа- ИФН	46,7 ± 2,6	170,0 ± 2,2	469,3 ± 12,3
Гамма - ИФН	13,3 ± 1,3	42,7 ± 2,5	168,0 ± 18,5

Переносимость препарата была хорошей, побочных реакций на препарат не выявлено.

Таким образом, применение циклоферона в комплексной терапии герпетической инфекции дает стойкий клинический эффект и обеспечивает длительную защиту от обострений и рецидивов (табл. 18).

Таблица 18

Терапевтическая активность циклоферона

Препарат	Всего больных	Результаты лечения	
		Улучшение, %	Без эффекта
Циклоферон	32	84,4	5
Зовиракс	15	66,6	10

Герпетические поражения глаз отличаются тяжелым, упорным рецидивирующим течением, нередко приводят к нарушению зрительных функций и длительной утрате трудоспособности. Герпес-вирусные заболевания глаз являются главной причиной слепоты среди всех инфекционных поражений органа зрения (до 60 %).

Под наблюдением офтальмолога находилось 18 больных с офтальмогерпесом, получавших комплексную терапию циклофероном, 25 больных получали традиционную (базисную) терапию. В качестве сравнения приведены результаты лечения больных офтальмогерпесом полуданом (данные А.А. Каспарова).

Все наблюдаемые больные находились в остром периоде заболевания, ни один из больных в течение 3 месяцев до настоящего исследования не принимал препаратов интерферона, иммуномодуляторов, стероидных гормонов. Проведено стандартное офтальмологическое обследование с измерением остроты зрения, рефрактометрией, исследованием чувствительности роговицы, поля зрения, показателей внутриглазного давления. В динамике наблюдения проведено изучение показателей контрастной чувствительности органа зрения для контроля восстановления зрительных функций.

По степени поражения роговицы условно выделили 4 степени тяжести поражения: до 25% площади роговицы - 1-я степень, до 50% - 2-я, до 75% - 3-я и при тотальном поражении - 4-я степень.

Циклоферон применялся по авторской схеме (Голубев С.Ю., Коваленко А.Л. Романцов М.Г., 1997): препарат вводился по 250 мг один раз в сутки, через день, внутривенно, в течение 7 - 10 дней в зависимости от тяжести воспалительного процесса. Курсовая доза составляла от 1250 до 2500 мг. Также использовано введение циклоферона методом электрофореза эндонарзально с положительного полюса, через день в течение 10 суток.

Анализ клинических результатов показал, что лечение с применением циклоферона было эффективно у 94,4% наблюдаемых больных. При сравнении результатов лечения по стандартным критериям отмечено достоверное уменьшение сроков стихания воспалительных явлений и эпителизации, этот эффект отмечен главным образом при поверхностных кератитах. Острота зрения повысилась в группе больных, получавших циклоферон, в 91,6 % случаев, а во 2-й группе больных, не получавших препарат, острота зрения повысилась у трех и не изменилась у трех.

Назначение циклоферона по 2,0 мл внутривенно, через день в течение 5-10 дней не вызывает у больных осложнений, ухудшения симптоматики основного заболевания и самочувствия. Показатели внутриглазного давления, поля зрения, рефракции не ухудшились. Не отмечено аллергических реакций на препарат и не выявлено побочных эффектов, требующих отмены препарата

Таблица 19

Результаты лечения больных с поверхностными герпетическими кератитами

Препарат	Число больных	Средний срок (в днях)			
		Эпители-зация	Резорбция инфильтрата	Начало ре-миссии	Койко-день
Стандартная терапия с плацебо	25	16,3 ± 1,2*	21,8 ± 2,0*	10,6 ± 1,11*	22,4 ± 1,4*
Циклоферон	12	7,7 ± 0,8*	11,8 ± 0,7*	3,8 ± 0,3	12,9 ± 1,6*
Полудан**	65	8,6 ± 0,9	12,5 ± 1,0	4,0 ± 0,3	14,6 ± 12

* $p < 0,001$ в сравниваемых показателях; ** данные А.А.Каспарова (1994).

Таблица 20

Результаты лечения больных с глубокими герпетическими кератитами

Препарат	Число больных	Терапевтический эффект, %			
		Выраженный	Частичный	Отсутствовал	Побочные эффекты
Циклоферон	16	66,6	16,6	16,6	-
Полудан *	201	60,0	24,0	16,0	1 - 2

* Результаты лечения полуданом по А.А.Каспарову (1994).

По данным А.А.Каспарова (1994), Е.Е.Сомова (1996), при лечении офтальмогерпеса высокоэффективен отечественный интерфероноген - полудан, который обладает высоким ингибирующим действием на ВПГ при отсутствии токсического эффекта. Отмечено, что полудан и ацикловир (3% мазь) обладают равными возможностями при лечении древовидных кератитов. При раннем назначении полудана в виде субконъюнктивальных инъекций излечиваются до 60% больных с наиболее тяжелыми (глубокими) формами герпетического поражения роговицы. Установлено, что при лечении полуданом, так же как и при лечении ИДУ, ацикловиром, гарантировать отсутствие рецидивов не представляется возможным. Аллергические реакции при применении полудана крайне редки (1 - 2%) и исчезают к третьим суткам при отмене препарата.

Таблица 21

Показатели эндогенного интерферона у наблюдаемых больных

Период наблюдения	Выработка сывороточного интерферона, МЕ/мл	
	В слезной жидкости	В сыворотке крови
Исходный фон (до начала)		

исследования)	6,8	26,0
Исследование на фоне	4,5	33,0
терапии циклофероном	6,0	37,0
Окончание курса лечения	4,0	18,0

При исходном уровне у больных отмечено повышение титров сывороточного интерферона в 1,6 и 6,5 раз (соответственно в слезной жидкости и сыворотке крови) в сравнении со здоровыми лицами. По окончании курса лечения уровень сывороточного интерферона в слезной жидкости нормализовался, а в сыворотке крови наметилась тенденция к его снижению (18,0 против 37,0 МЕ/мл).

При лечении поверхностных форм герпетического кератита выздоровление отмечено у всех больных, причем срок лечения почти в два раза ниже, чем в контрольной группе. Острота зрения повысилась у 11 больных, в одном случае она не изменилась, но установлено повышение контрастной чувствительности в области средних и высоких пространственных частот, что косвенно свидетельствует о повышении прозрачности роговицы.

При глубоких герпетических поражениях роговицы циклоферон не уступает по эффективности полудану.

Таким образом, циклоферон 12,5% раствор достаточно эффективен при герпетических поражениях глаз (67,0 - 94,4%) (поверхностные формы и стромальные поражения роговицы).

В настоящее время имеются возможности повышения эффективности применения циклоферона в лечении тяжелых форм офтальмогерпеса. Перспективным является сочетанная терапия циклоферона с различными комбинациями противовирусных средств в виде монопрепаратов (поливиран).

Обследовано 9 больных (6 женщин и 3 мужчин) в возрасте от 10 до 43 лет с поверхностными герпетическими кератитами. Поливиран инстиллировали в конъюктивальную полость больного глаза по 2 капли 5 раз в день, в течение 8 - 10 суток. В 3 случаях к лечению были добавлены внутривенные инъекции 12,5 % раствора циклоферона по стандартной схеме. Установлено, что уже к исходу 2-х суток все больные отмечали улучшение общего состояния, купирование болевого синдрома, к 3 - 4-м суткам практически завершалась эпителизация воспалительных очагов, к 5 - 6-м суткам - полностью восстанавливалась чувствительность роговицы. У всех больных острота зрения к концу лечения составила до 0,9 - 1,0.

Таким образом, применение поливирана при поверхностных формах герпетических кератитов приводит к быстрому купированию воспалительных явлений и восстановлению зрительных функций. В на-

стоящее время эти исследования продолжаются и будут представлены по окончании изучения.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ЦИКЛОФЕРОНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ И БОЛЬНЫХ СПИДОМ

Заболевание впервые описано в 1984 году, вирус идентифицирован и описан в 1983 - 1984 гг. Серологическая диагностика внедрена с 1985 года.

Иммунные механизмы ВИЧ-инфекции заключаются:

- в инфицировании вирусом всех клеток, несущих на поверхности СД4-рецептор, который является рецептором для ВИЧ (табл. 22);
- в прогрессирующем глобальном дефекте гуморального и клеточно-опосредованного иммунитета;
- СД 4⁺-Т-лимфоциты истощаются, падает иммунорегуляторный индекс СД 4⁺/СД 8⁺;
- формируется поликлональная активация В-лимфоцитов с гиперпродукцией иммуноглобулинов;
- формируется резкий дефект противоинфекционной и противоопухолевой защиты;
- в прогрессировании заболевания, несмотря на энергичный гуморальный (антитела против HIV) и клеточный иммунный ответ (сенсибилизированные лимфоциты) на вирус.

Механизмы повреждения вирусом иммунной системы ясны не до конца, однако известно, что вирус обладает тропизмом к клеткам иммунной системы и мозга (Гришина Т.И., 1998), несущим СД 4⁺-рецептор (табл. 22).

Таблица 22

Клетки, инфицируемые вирусом иммунодефицита

Клетки	Наличие СД 4 ⁺ -рецептора
Т-лимфоциты	+
Моноциты/макрофаги	+
Клетки Лангерганса	+
В-лимфоциты памяти	+
Клетки сетчатки глаз	+
Клетки слизистой оболочки толстой кишки	+
Эндотелиальные клетки мозга	+
Клетки микроглии	+

Тесные двусторонние связи существуют между инъекциями и иммунодефицитами. Многие инфекционные агенты способны непосредственно инфицировать иммунокомпетентные клетки, что ведет к нарушениям их

пролиферации, дифференцировки их функций. В других случаях развитие иммунодефицитов является следствием повреждающего действия на иммунную систему инфекционных агентов, опосредованного нарушениями иммунорегуляции в ходе специфического иммунного ответа. С другой стороны, наиболее частыми клиническими проявлениями иммунодефицитов служат рецидивирующие, затяжные, тяжело протекающие инфекции: вирусные, бактериальные, грибковые (Фрейдлин И.С., 1998).

В период 1992-1997 гг. в городском центре по профилактике и борьбе со СПИДом С.-Петербурга циклоферон получили 40 пациентов с разными стадиями ВИЧ-инфекции. Следует отметить, что 11 больных получили два курса терапии циклофероном, в связи с чем общее число лиц, получивших один курс лечения циклофероном, составило 29 человек. Характеристика пролеченных больных представлена в таблице 23. В основном это были молодые люди в возрасте до 40 лет (20 человек), в том числе трое детей до 14 лет.

Продолжительность болезни: до 5 лет - 11 человек, от 6 до 10 лет - 15 человек и более 10 лет - 3 пациента.

Распределение больных по стадиям заболевания, представленное в таблице, осуществлено в соответствии с классификацией CDC (США, 1993) и принятой в России классификацией ВИЧ-инфекции, предложенной В.И. Покровским (1989). Основная группа лиц относилась к стадии A1-A2 (8 человек) и имела начальные признаки ВИЧ-инфекции, а также значительной оказалась группа B1-B2 (16 человек).

Все пациенты прошли общепринятое клиническое и лабораторное обследование в городском центре по профилактике и борьбе со СПИДом. Диагноз ВИЧ-инфекции установлен клинически, эпидемиологически, серологически в ELISA, а также с помощью обнаружения антител к антигенным детерминантам ВИЧ в реакции иммуноблотинга. Иммунологическое обследование включало проведение гемограммы, определение относительного и абсолютного содержания субпопуляций Т-лимфоцитов ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$), В-лимфоцитов в лимфоцитотоксическом тесте с моноклональными антителами, коэффициента $CD4^+/CD8^+$, числа натуральных киллеров.

Таблица 23

Общая характеристика ВИЧ-инфицированных, леченных циклофероном

Возраст (лет)	Количество пролеченных больных	Стадия заболевания больных и количество по классификации:	
		CDC (США), 1993 г.	В.И. Покровского, 1989 г.
		A1-3	I-0

до 20	4	A2-5	IIA-1
21-30	8	A3-1	IIБ-3
		B1-3	IIВ-9
31-40	12	B2-13	IIIА-9
		B3-2	IIIБ-3
41-50	5	C1-0	IIIВ-4
Всего	29	C2-1 C3-1	IV-0
		Всего	29

В 1996-1997 гг. в специальных исследованиях по оценке эффективности циклоферона были проведены (ограниченно) работы по определению вирусной нагрузки: определялась экспрессия количества ВИЧ-1 РНК - копий/мл с помощью амплификатора фирмы "Ла Рош" (количественная ПЦР). Эти исследования были выполнены в Лондоне совместно с английскими учеными.

Курс циклоферона состоял из 5 внутримышечных инъекций 2 мл 12,5% раствора в 1, 2, 4, 6 и 8-й дни лечения. Препарат вводился как монотерапия у 29 ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом.

Все больные отмечали хорошую переносимость препарата, отсутствие пирогенных реакций после введения циклоферона. В одном случае (3,4%) отмечалась болезненность в месте инъекции, которая исчезла через 6 часов. Все пациенты констатировали улучшение общего состояния, сна и аппетита, повышение жизненного тонуса, работоспособности. Трое больных (10,3%) видели цветные сны, четкие, запоминающиеся. 30% пациентов, из числа получавших препарат и перенесших в осенне-зимний период грипп или ОРВИ, отметили, что заболевание протекало непривычно легко и выздоровление наступило быстрее обычного.

В одном случае ребенок 4 лет (стадия III В по В.И. Покровскому) после лечения циклофероном имел кратковременное улучшение самочувствия на фоне отсутствия положительной иммунологической динамики. Спустя месяц после лечения пациент скончался на фоне ухудшения всех витальных функций. Ухудшение состояния и смерть больного не связаны с назначением препарата, который на данной стадии болезни не мог оказать должный положительный эффект.

Анализируя динамику изменения иммунологических и гематологических показателей (табл. 24), следует отметить, что число CD4⁺-клеток повысилось после одного курса циклоферона у 15 (51,2%) из 29 больных, CD8⁺ - у 13 (44,8%), коэффициент CD4⁺/CD8⁺ - у 9 (31%) человек. Причем важно подчеркнуть, что повышение СВ4⁺-клеток на 10% отмечено у 3, на 20-50% - у 6, на 51-100% - у 2, и более чем на 100% - у 4 пациентов.

Таблица 24

Изучение иммунологических и гематологических показателей

у ВИЧ-инфицированных, получивших один курс циклоферона

Динамика показателей после лечения	Изученные показатели					
	Иммунологические			Гематологические		
	CD4 ⁺ (п-29)	CD ⁺ (п-29)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺ (п-29)	Эритроциты (п-25)	Лейкоциты, % (п-27)	Лимфоциты, % (п-29)
Повышение	14	13	9	8	12	15
Понижение	10	11	12	12	12	8
Без изменений	5	5	8	5	5	6

Число CD8⁺ повысилось на 10% у 3, на 20-50% - у 7, на 51-100% - у 2 и более чем на 100% - у 1 больного. На фоне применения циклоферона более значительное увеличение числа CD4⁺ и CD8⁺-лимфоцитов отмечено на ранних стадиях ВИЧ-инфекции - A1-A2 и B1-B2 (табл. 25). В том случае, когда показатели Т-клеточного иммунитета были исходно значительно снижены, циклоферон, как правило, не оказывал положительного влияния на динамику иммунологических и гематологических показателей. Таким образом, назначение циклоферона сопровождалось у большинства леченных больных не только стабилизацией клинической картины основного заболевания, но и улучшением иммунологических и гематологических показателей.

Таблица 25

Влияние циклоферона на иммунологические показатели у больных ВИЧ-инфекцией (n=29)

Стадия болезни (CDC, США)	Иммунологические показатели в абсолютных числах (изменение числа клеток)			
	CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	В-лимфоциты
A1-A2 (n=8)	478/540* (+62)	585/660 (+75)	0,81/0,81	393/367 (-26)
A3 (n=1)	140/287 (+147)	150/374 (+224)	0,97/0,76	220/319 (+99)
B1-B2(n=16)	489/580 (+91)	727/836 (+109)	0,72/0,69	593/543 (-50)
B3 (n=2)	360/176 (-184)	577/330 (-247)	0,60/0,55	425/162 (-263)
C2 (n=2)	349/321 (-28)	470/503 (+33)	0,74/0,63	-

* Числитель - число больных после первого курса ЦФН (n=11), знаменатель - число больных после второго курса ЦФН (n=9).

11 пациентов получили два курса циклоферона с интервалом 6 месяцев. Стадии ВИЧ-инфекции по классификации CDC (США, 1993): A2 - 4 человека, B1 - 1 человек, B2 - 6 человек. Динамика изменения лабораторных показателей у пролеченных больных представлена в таблице 26. Видно, что после 1-го курса циклоферона CD4⁺ и CD8⁺ повысились у 8 и 6 человек

соответственно, коэффициент $CD4^+/CD8^+$ - у 5 больных. Число эритроцитов увеличилось у 4, а лейкоцитов и лимфоцитов - у 6 и 8 пациентов соответственно. После 2-го курса лечения циклофероном повышенное число $CD4^+$ и $CD8^+$ отмечено у 8 больных. Анализ гемограммы показал, что число лиц с повышенными показателями эритроцитов, лейкоцитов и лимфоцитов существенно уменьшилось.

Таблица 26

**Динамика лабораторных показателей
у ВНЧ-инфицированных, получавших два курса циклоферона**

Динамика изменения показателей	Изученные показатели					
	Иммунологические			Гематологические		
	$CD4^+$	$CD8^+$	$CD4^+/CD8^+$	Эритроциты, %	Лейкоциты, %	Лимфоциты, %
Повышение	8/8*	6/8	5/0	4/1	6/3	8/5
Понижение	3/1	5/1	3/5	6/6	4/6	2/4
Без изменений	0/0	0/0	3/4	1/2	1/0	-

* Числитель - число больных после первого курса ЦФН (n=11), знаменатель - число больных после второго курса ЦФН (n=9).

Из 11 человек, которым было проведено два курса лечения циклофероном, стойкая клинико-иммунологическая ремиссия сохранялась у 8 пациентов. В трех случаях отмечалось прогрессирование ВИЧ-инфекции с ухудшением состояния и лабораторных показателей крови (табл. 27)

Таблица 27

**Анализ лабораторных показателей ВНЧ-инфицированных,
получавших лечение циклофероном без эффекта (n=3)**

Воз- раст боль- ного, лет	Ста- дия болез- ни (CDC, США)	Курс ЦФН	Показатели									
			Гематологические						Иммунологические			
			Эрит. $\times 10^{12}$ /л	Тромб тыс.	Лей- коц., $\times 10^9$ /л	Нейтр. %	Лимф., %	СОЭ, мм/ч	$CD4^+$	$CD8^+$	$CD4^+/$ $CD8^+$	$CD20^+$ (В- лимф)
29	A2,1 год	I	3,4/ 3,4*	314	4,3/4,5	54/51	31/ 31	14/7	530/ 280	450/ 210	1,18/ 1,34	420/ 230
		II	3,5/ 3,4	-	4,6/4,3	68/58	19/23	20/7	192/ 316	200/ 326	0,96/ 0,98	200/ 237
	A2,5 лет	I	5,0/4,5	126	4,6/3,7	47/34	32/50	6/3	309/ 407	353/ 518	0,88/ 0,79	250/ 389
		II	4,2/4,1	-	4,8/3,9	55/32	27/45	21/3	230/ 390	600/ 660	0,39/ 0,44	290/ 340
36	B2,5 лет	I	3,7/3,3	236/ 115	4,2/4,4	34/38	48/30	49/59	383/ 312	645/ 528	0,59/ 0,59	442/ 300
39	B2,5 лет	I										

C3,6 лет	II	3,8/3,0	-	3,8/7,0	42/57	17/19	34/53	155/ 306	265/ 545	0,59/ 0,59	226/ 340
-------------	----	---------	---	---------	-------	-------	-------	-------------	-------------	---------------	-------------

* Числитель - значение показателей до лечения, знаменатель - после лечения.

Важными, на наш взгляд, были исследования, выполненные в 1996-1997 гг. Изучалась эффективность циклоферона как монотерапии, так и сочетанное использование препарата с антиретровирусными средствами в строго контролируемых условиях. Для этого были отобраны больные с ВИЧ-инфекцией, в анализе крови которых содержание CD4⁺ клеток было от 200 до 500 в 1 мкл, число лейкоцитов от 3,0 до 10,0 x 10⁹ г/л. Пациенты не должны были в последние 6 месяцев получать противовирусные препараты, им объяснили принципы исследования, и все они устно заявили о добровольном согласии на исследование. Было сформировано 4 группы больных ВИЧ-инфекцией.

Группа 1 - назначены плацебо (таблетки) + инъекции стерильного физиологического раствора. Это контрольная группа.

Группа 2 - инъекции циклоферона + плацебо (таблетки);

Группа 3 - инъекции циклоферона + азидотимидин (АЗТ, таблетки) + дидеоксицитидин (ДДЦ, таблетки);

Группа 4 - АЗТ (таблетки) + ДДЦ (таблетки) + инъекции физиологического раствора.

Схемы назначения лекарственных препаратов:

- таблетки плацебо назначались по 1 таблетке 4 раза в день в течение 20 дней;

- азидотимидин (ретровир) - по 1 капсуле (100 мг) 4 раза в день в течение 20 дней;

- дидеоксицитидин - по 1 таблетке (0,75 г) 3 раза в день в течение 20 дней;

- инъекции назначались в каждой группе; инъекции плацебо содержали стерильный физиологический раствор (4 мл) и не должны были попадать в инъекционный шприц перед тем, как медработник входит в палату для больных (слепой плацебо контроль);

- инъекции циклоферона (4 мл) назначались по схеме: 1,2,4,6, 8,10,13, 16, 19, 22-й дни терапии, причем первые две инъекции делались больному после 2-й инъекции циклоферона (физиологического раствора), поэтому весь курс комбинированной терапии составлял 22 дня.

Все лабораторные исследования были проведены до начала лечения, сразу после окончания терапии и через 1 месяц после второго обследования.

Так, у пациентов 1-й группы (контрольная, плацебо) после окончания лечения снижалась вирусная нагрузка, незначительно увеличивалось число CD4⁺ клеток. Снижение вирусной нагрузки и увеличение CD4⁺ клеток у

пациентов этой группы, по-видимому, обусловлено наличием начальных проявлений ВИЧ-инфекции (стадия А1-А2).

Во 2-й группе (ЦФН, монотерапия) после курса циклоферона отмечалось существенное снижение вирусной нагрузки (в 3,6 раза - на 28%). Число CD4+ возросло на 62%, через месяц стало 1630 клеток. Монотерапия циклофероном оказала положительное стабильное влияние на изученные показатели у обоих пациентов.

В 3-й группе (ЦФН + АЗТ + ДДЦ) после лечения в 2 раза возросли показатели вирусной нагрузки, хотя абсолютные значения ее были невелики (1962 и 4214 соответственно). Число CD4+ клеток незначительно увеличилось (+40, на 20%), после 1 месяца вновь уменьшилось до 170. Возможно, на такой динамике CD4+ клеток сказываются изначально низкие их показатели (200), а также токсическое воздействие на органы кроветворения комбинации противовирусных препаратов. Больной №6 отреагировал на лечение двукратным снижением вирусной нагрузки и снижением числа CD4+лимфоцитов на 49%. Через месяц CD4+ клеток стало 890, т.е. в 1,5 раза больше, чем до лечения. Следует отметить, что это тяжелый больной ВИЧ-инфекцией в стадии С2 (IV, СПИД). Однако и в этом случае можно отметить положительное влияние включения циклоферона в сочетанную терапию с противовирусными препаратами. Нельзя исключить, что циклоферон уменьшил токсическое воздействие этих лекарств на лейкопоэз.

Анализ 4-й группы (АЗТ + ДДЦ) показывает, что у больных после лечения противовирусными препаратами показатели вирусной нагрузки возросли, причем у больного №8 довольно значительно (в 6,6 раза). Число CD4+ клеток у больной №7 увеличилось на 150 (+31%), а через месяц стало 680 в 1 мкл крови (+41%). Пациент №8 отреагировал на лечение незначительным повышением числа CD4+ клеток (+80), через 1 месяц их стало 1070 (больше, чем до лечения, в 1,9 раза).

Более подробная клиническая характеристика пациентов 1-4 групп, а также динамика изменения иммунологических показателей в зависимости от вида терапии приводится ниже.

Определенный интерес представляют результаты многолетнего наблюдения больных ВИЧ-инфекцией, которые получают длительно циклоферон в своеобразном профилактическом режиме, с целью стабилизации процесса и профилактики прогрессирования заболевания.

Так, больной Г-в, 9 лет, наблюдается с февраля 1993 г. Диагноз: ВИЧ-инфекция, стадия 2В (по В.И.Покровскому). При определении иммунного статуса (10 исследований) среднее число CD4⁺ было 420. Больному проведено 2 курса циклоферона (по 5 инъекций внутримышечно, по 2 мл). Отмечен оральный кандидоз однократно. Показатели CD4⁺ клеток: июль 1993 г. - 637, март 1994 г. - 635, ноябрь 1994 г. - 894. С 1994 г. пациент получает

по 1 инъекции циклоферона один раз в 10 дней. Стадия ВИЧ-инфекции не меняется, число CD4⁺ клеток равно 516-1017 в 1 мкл.

Больной М., 37 лет, наблюдается 3 года. Диагноз: ВИЧ-инфекция, стадия 3А (по В.И.Покровскому). Получает по 1 инъекции (внутримышечно) циклоферона каждые 10 дней. Состояние все время удовлетворительное, ВИЧ-инфекция не прогрессирует. Иммунограмма сделана 8 раз: содержание CD4⁺ клеток от 420 до 710 в 1 кмл крови.

В нескольких случаях циклоферон назначали пациентам с содержанием CD4⁺ клеток менее 200 в 1 мкл крови. Больным проводился курс из 10 инъекций циклоферона в течение 22 дней (по схеме):

Больной М., 35 лет (стадия С3 / III В). Число CD4⁺ лимфоцитов увеличилось с 180 до 210.

Больной В., 41 год (стадия В3 / III В). После курса циклоферона число CD4⁺ возросло с 90 до 210 в 1 мкл крови. Однако получено лишь временное улучшение.

Таким образом, применение циклоферона в терапии ВИЧ-инфекции сопровождается стабилизацией клинических проявлений заболевания, улучшением состояния, а также гематологических и иммунологических показателей больных.

Циклоферон как монопрепарат оказывает иммуномодулирующее и противовирусное действие при лечении ВИЧ-инфицированных (стадии А1-В2/2В-3Б) в тех случаях, когда нет значительного снижения числа CD4⁺ клеток (250-500). Курс циклоферона по 4 мл внутримышечно в 1, 2, 4, 6 и 8-й дни лечения. Хорошо зарекомендовало назначение циклоферона по схеме:

- по 4 мл препарата в 1, 2, 4, 6, 8, 10, 13, 16, 19 и 22-й дни лечения. Первые две инъекции вводятся внутривенно, остальные - внутримышечно. Повторные курсы циклоферона рекомендуется проводить через 6 месяцев под иммунологическим контролем.

Циклоферон хорошо сочетается со всеми основными лекарственными средствами, его рекомендуется использовать в сочетании с противовирусными препаратами (азидотимидин, дидеоксицитидин, дидеоксиинозин, ацикловир и др.), когда имеются признаки активной репликации ВИЧ (высокие показатели вирусной нагрузки), у больных с обострениями различных оппортунистических заболеваний. Особенно перспективным представляется сочетанное использование циклоферона с ингибиторами протеаз (криксивел и др.) и противоретровирусными средствами. Такая комбинация препаратов с различным механизмом действия оказывает синергидный эффект (противовирусный, иммуномодулирующий), что позволяет снизить дозы азидотимицина и уменьшить его токсическое воздействие на организм.

Циклоферон может использоваться (курсами) у больных с выраженной иммуносупрессией в промежутках после окончания противовирусной терапии с целью улучшения гематологических и иммунологических показателей, повышения качества жизни больных.

Получен первый положительный опыт применения циклоферона с целью профилактики прогрессирования ВИЧ-инфекции при введении 2-4 мл препарата 1 раз в 10 дней в течение длительного времени.

Циклоферон может оказаться перспективным профилактическим средством при сомнительных контактах и контактах с заведомо ВИЧ-инфицированными партнерами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

*Циклоферон**

Современное эффективное лекарственное средство с иммунокорригирующим эффектом

Фармакологические свойства	<ul style="list-style-type: none">• индукция интерферона у человека достигает 60-80 ед/мл• низкая токсичность• отсутствие побочного эффекта• отсутствие мутагенного, тератогенного, эмбриотоксического, канцерогенного и других токсических эффектов• мягкое и пролонгированное иммунокорригирующее действие• хорошая сочетаемость с традиционными терапевтическими средствами (антибиотики, витамины, иммунные и другие препараты)
Удобная схема введения	<ul style="list-style-type: none">• возможность внутримышечного (внутривенного) введения• с лечебной целью одна инъекция (2 мл, 250 мг) циклоферона один раз в сутки на 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12-й день курса лечения• в острый период одна инъекция внутривенно или внутримышечно (4 мл, 500 мг), далее по той же схеме внутривенно или внутримышечно (4 мл, 500 мг)• для закрепления эффекта возможно повторение введения препарата <ul style="list-style-type: none">• быстрое проникновение в кровь• низкое связывание с белками• широкое распространение в органах, тканях и биологических жидкостях организма

	<ul style="list-style-type: none"> • 99% введенного препарата элиминируется почками в неизменном виде в течение 24 часов
Форма выпуска	<ul style="list-style-type: none"> • 250 мг 12,5% раствора в ампулах или флаконах • 250 мг лиофилизированного порошка в ампулах или флаконах • одна упаковка содержит 5 ампул или флаконов
Условия хранения	<ul style="list-style-type: none"> • в сухом, защищенном от света месте при температуре от -5 до +30°C • срок годности два года с момента изготовления

* См.: Ершов Ф.И. с соавт. Циклоферон. Клиническая фармакология и терапия. М.; Спб., 1998.

Надежная клиническая эффективность	<ul style="list-style-type: none"> • высокая степень эффективности лечения широкого спектра вирусных заболеваний • успешное предупреждение рецидивов инфекции • коррекция иммунной системы
Высокая степень безопасности	<ul style="list-style-type: none"> • хорошая переносимость препарата больными • отсутствие побочных эффектов • безболезненность инъекции
Благоприятная фармакокинетика	<ul style="list-style-type: none"> • быстрое проникновение в жидкости и ткани организма • эффективное действие в очагах инфекции • проникновение через гематоэнцефалический барьер • пролонгированное действие
Удобная и гибкая дозировка	<ul style="list-style-type: none"> • применяется с интервалом 24 - 48 - 72 часа

* Разработчик и производитель препарата НТФФ “Полисан” С.-Петербург, тел./факс (812)-234-03-35, 233-02-82, 233-04-48.

Итоги изучения эффективности циклоферона

Эффект доказан	% эффективности	Эффект предполагается и изучается
Вирусные гепатиты А, В, С, миксты	75-85	Язвенная болезнь
Хламидиозы	65-67	Ишемическая болезнь сердца
Герпетическая инфекция	67-94	Хронические бронхолегочные заболевания
Нейроборрелиозы	72-79	Заболевания почек
Рассеянный склероз	77-79	
Ревматоидные артриты	67-84	с аутоиммунным компонентом
	85-87	



Столь необычно широкий диапазон эффективности циклоферона вряд ли можно объяснить только его способностью активно “включать” систему интерферона. По-видимому, данный препарат обладает рядом прямых, не связанных с интерфероном эффектов на нейро-гормональную систему организма и может быть отнесен к классу биорегуляторов (биостимуляторов).

При сравнительной оценке интерферонов и циклоферона был выявлен ряд существенных преимуществ последнего:

- в отличие от наиболее широко используемых в настоящее время рекомбинантных интерферонов циклоферон не обладает антигенностью;

- синтез интерферонов при введении циклоферона сбалансирован и контролируется организмом, что предотвращает побочные эффекты, наблюдаемые при передозировках интерферонов;

- даже однократное введение индуктора приводит к длительной продукции интерферона в терапевтических дозах, тогда как для достижения подобных концентраций при использовании рекомбинантных интерферонов требуется многократное введение значительных доз интерферонов, срок полужизни которых составляет приблизительно 20 - 40 мин. Это вызывает ряд известных побочных эффектов и значительно удорожает интерферонотерапию, особенно при многомесячном использовании.

СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Грачева Л.А. Цитокины в онкогематологии. - М., 1996.

Дейл М.М., Формен Дж.К. Руководство по иммунофармакологии. - М., 1998.

Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии. - М, 1996.

Ершов Ф.И., Голубев С.Ю., Коваленко А.Л., Ариненко Р.Ю. Противовирусные средства / Под ред. М.Г. Романцова. - СПб., 1996.

Каспаров А.А. Офтальмогерпес. - М., 1994.

Кондратенко И.В. // Иммунология. - 1992. - № 1.

Крылов Ю.Ф. Регистр лекарственных средств России. - М., 1997-1998.

Кулаков В.И. // Иммунология. - 1995. - № 4.

Новикова В.М. // Иммунология. - 1995. - №1.

Печковский Д.В. // Иммунология. - 1993. - № 6.

Потапнев М.П. // Иммунология. - 1994. - № 4.

Рахманова А.Г., Пригожина В.К., Неверов В.А.//Инфекционные болезни. - М; СПб., 1995.

Романцов М.Г., Коваленко А.Л., Голубев С.Ю., Алексеева Л.Е. Индуктивная интерферонокоррекция. - СПб., 1998.

Стукалов Е.С., Писаренко С.Л. //Вестник офтальмологии. - 1988. - № 4.

Фрейдлин И.С. Иммунная система и ее дефекты. - СПб., 1998.

Фрейдлин И.С. От иммунорегуляции к иммунокоррекции. - СПб., 1995.

Хайтов Р.М.. Пинегин Б.В.// Иммунология. - 1995. - №3.

Abrams P.O., Clamrock- E.M., Foon K.A. Oeevening administration ofalpha - interferon // New Engl. J. Med. - 1985. - Vol. 312. - P. 443- 447.

Azzoni et al. // The J. of Immunol. - 1995. - Vol. 154. - ¹ 2.

Cavaillon J.U // Immomol. Lett. - 1985. - Vol. 10.

Lewis C.E. et al. //Eur. Fed. Immunol. Soc. 10th meet. Edinburgh 10-12 sept. - 1990.

Manaseki., Searle R. F. // Immunology lett. -1989. - Vol. 121.- ¹ 1. - P. 166-173.

Minami Y. et al. // The J / of immunology. - 1994. - Vol. 152.

Miyazaki O. et al. // Science. - 1994. - Vol. 266.

Naume B. et al.// Scand J. limnunol. - 1994. - Vol. 40.

Plata - Salaman C.R. Interferon and central regulation feeding // Amer. J. physiology. - 1992. - Vol. 263. - P. 1222-1227.

Satoh J.J., Paly D.W., Kirn S.U. Differential effects of j3- and y- interferons on expression of major histocompatiblhty complex antigens and intercellular adhesion mollecul-1 in cultural fetal human astrocytes // Neurology. - 1995. - Vol. 45. № 2. - P. 367-373.

Swalb 1.R. Oral acykiovir in the management of herpes simplex ocular infection // Ophtamology. - 1988. - № 4. - P.423-430.

Traubiali O. et al. // Exp. Cell. Res. - 1994. - Vol. 210.

Zo La H. et al.// Immunol. and Cell Biology. -1993.-Vol. 71.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Дефекты иммунной системы, клинические признаки	3
Общие представления о вирусах	6
Вирусная инфекция и интерферон	11
Специфический клеточно-опосредованный иммунный ответ	16
Роль вирусов герпеса в патологии человека	20
Особенности течения герпес-вирусных заболеваний на фоне иммунодефицита	26
Индуктивная интерферонокоррекция	38
Герпетическая инфекция: экспериментальные исследования и клиническая эффективность циклоферона при различных проявлениях инфекции	45
Оценка эффективности применения циклоферона для лечения ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом	53
Заключение	62
Список рекомендуемой литературы	64