

# ВИФЕРОН®

Бережная защита от вирусов

реклама



Лечение и профилактика широкого спектра вирусных и вирусно-бактериальных инфекций (ОРИ, в том числе грипп, герпесвирусные и уrogenитальные инфекции, вирусные гепатиты В, С и D).

- ✓ Разрешен детям с первых дней жизни и будущим мамам — с 14 недели беременности
- ✓ Сочетается с другими противовирусными и антибактериальными препаратами
- ✓ Оригинальная формула ВИФЕРОН®, сочетающая интерферон α-2b и антиоксиданты, обеспечивает высокую противовирусную активность препарата



**STOP** Блокирует размножение вируса



Защищает здоровые клетки от заражения



Восстанавливает баланс иммунной системы

\* ВИФЕРОН® Мазь — детям с 1 года.

Виферон Суппозитории, Гель



**ферон**

(499) 193 30 60

viferon.su

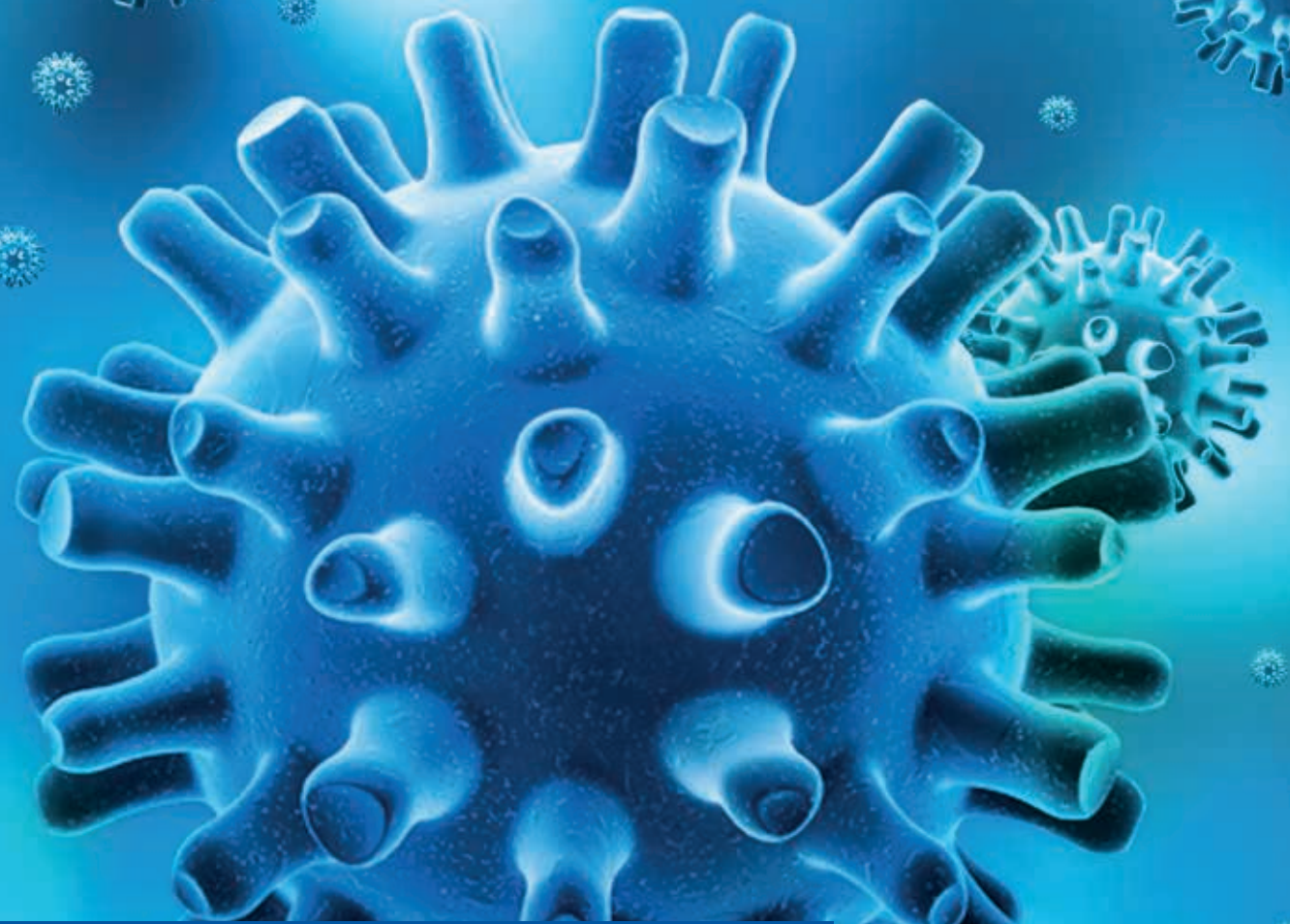
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ И ФАРМАЦЕВТОВ

# Вестник

Ежеквартальное издание

№1  
2016

# ФЕРОНА



## Глобальная проблема: простой герпес

ПРЕИМУЩЕСТВА ПРИМЕНЕНИЯ ВИФЕРОН®  
В ТЕРАПИИ ГЕРПЕСА I И II ТИПА

для медработников и фармацевтов

# ВИФЕРОН®

Бережная защита от вирусов



ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

## Острые и хронические заболевания вирусной и бактериальной природы:

- Грипп и другие ОРВИ, в том числе осложненные бактериальными инфекциями
- Профилактика гриппа и ОРВИ
- Предотвращение осложненного течения заболеваний\*
- Герпетическая и другие герпесвирусные инфекции (цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр и т.д.)
- Урогенитальные инфекции, в том числе передающиеся вертикальным путем (хламидиоз, уреаплазмоз, трихомониаз, кандидоз, микоплазмоз, гарднереллез, папилломавирусная инфекция)
- Вирусные гепатиты В, С и D
- Другие инфекционно-воспалительные заболевания

реклама

P N000017/01



P N001142/02

P N001142/01\*\*

ВИФЕРОН® Суппозитории, Гель

\* «Современная интерферонотерапия гриппа и острых респираторных инфекций у детей», Чеботарева Т.А., Выжлова Е.Н. 2013 год, журнал «Лечащий врач», №4.

\*\* ВИФЕРОН® Мазь – детям с 1 года.

# ВИФЕРОН® – ДОВЕРИЕ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ<sup>1,2</sup> И ПРИЗНАНИЕ ПРОФЕССИОНАЛОВ



**ЖНВЛП**

с 2011 года ВИФЕРОН®  
ВХОДИТ В СПИСОК  
ЖНВЛП<sup>5</sup>

**ЛИДЕР**

↑ ВИФЕРОН® —  
Лидер  
категории<sup>7</sup>

**№1**

ВИФЕРОН® — препарат №1  
по назначениям  
среди педиатров<sup>4</sup>

**2**

2 премии правительства  
России за достижения  
в области науки и техники  
получили создатели  
препарата ВИФЕРОН®<sup>3</sup>

**GMP**

Один из первых препаратов,  
производство которого  
получило заключение о  
соответствии международ-  
ным стандартам GMP<sup>6</sup>

**3**

ВИФЕРОН® входит  
в топ 3 по назначениям  
среди акушеров-  
гинекологов<sup>4</sup>

**виферон** | (499) 193 30 60 | [viferon.ru](http://viferon.ru)

<sup>1</sup> Здесь и далее — ВИФЕРОН® Суппозитории

<sup>2</sup> Лидер среди препаратов, содержащих интерферон альфа-2b по данным розничного аудита ГЛС и БАД РФ 2014

<sup>3</sup> Премия Правительства РФ в области науки и техники за 2012 и 2001 гг.

<sup>4</sup> Назначение противовирусных и иммуномодулирующих препаратов педиатрами и гинекологами, Prindex 2014

<sup>5</sup> Перечень ЖНВЛП, утвержденный распоряжением правительства РФ №2199 от 07.12.11

<sup>6</sup> Заключение Минпромторга России GMP-0017

<sup>7</sup> IMS Health – розничный аудит ГЛС и БАД РФ 2014, препараты содержащие интерферон альфа-2b



### Уважаемые коллеги!

Представляем вам новый номер журнала «Вестник Ферона», который мы посвятили проблемам лечения простого герпеса I и II типа, а также практике применения препарата ВИФЕРОН® в комплексной терапии у пациентов с этими заболеваниями.

По данным исследований, уже до 90% населения Земли инфицированы одним или несколькими типами вируса герпеса. Вирусом простого герпеса I типа, по данным Всемирной организации здравоохранения, инфицированы более 3,7 млрд человек в возрасте до 50 лет, или 67% населения планеты. Более 500 млн человек в возрасте 15–49 лет имеют генитальную инфекцию, вызванную герпес-

вирусами I или II типа. При этом особую тревогу вызывает тот факт, что при отсутствии лечения смертность инфицированных новорожденных составляет 60%.

В связи с этим проблема своевременной диагностики и лечения герпес-вирусных инфекций у людей всех возрастов, и особенно у беременных женщин и детей, весьма актуальна.

Современные методики лечения герпес-вирусных инфекций включают в себя целый комплекс мер: применение химиопрепаратов, направленных на борьбу с герпесом, а также применение препаратов интерферона для усиления противовирусного лечения и подавления размножения вируса в организме человека.

В этом номере мы постарались предоставить вам наиболее актуальную информацию о клинических исследованиях и оценке эффективности применения препарата ВИФЕРОН® у различных групп пациентов: в комплексной терапии рецидивирующего простого герпеса у взрослых, при лечении герпес-вирусных инфекций у беременных женщин для снижения уровня внутриутробного инфицирования новорожденных, а также в комплексной терапии вирусных энцефалитов у детей в возрасте от 1 месяца до 3 лет.

Надеемся, что материалы этого и последующих номеров нашего журнала будут полезны в вашей ежедневной клинической практике.

С уважением,  
главный редактор журнала «Вестник Ферона»,  
научный руководитель компании «Ферон»,  
доктор биологических наук, профессор,  
заслуженный деятель науки РФ **В.В. Малиновская**



РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор – В.В. Малиновская, доктор биологических наук, Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи МЗ РФ
Г.А. Галегов, доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории химиотерапии вирусов, председатель проблемной комиссии химиотерапии вирусов НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского МЗ РФ
Т.А. Чеботарева, доктор медицинских наук, профессор кафедры дет. инф. болезней ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последиplomного образования МЗ РФ, в. н. с. отдела координации исследований Управления организации и координации научной деятельности
И.Н. Захарова, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии Российской медицинской академии последиplomного образования (РМАПО) МЗ РФ
М.В. Дегтярева, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой неонатологии РНИМУ
О.В. Зайцева, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии Московского государственного медико-стоматологического университета
Л.Н. Мазанкова, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней Российской медицинской академии последиplomного образования (РМАПО) МЗ РФ
Г.А. Самсыгина, доктор медицинских наук, профессор, главный редактор «Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского»
Н.А. Малышев, доктор медицинских наук, профессор, главный специалист по инфекционным болезням Департамента здравоохранения города Москвы

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

125424, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 73
Тел.: 8 (499) 193-07-03
e-mail: info@viferon.ru
сайт: http://www.viferon.ru
Бесплатная тематическая рассылка по специалистам.
Зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).
Рег. номер: ПИ № ФС77-40988 от 16 июля 2010 г. Тираж 5000 экз.
Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции.
Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.
Отпечатано в типографии ООО «Юнион Принт», 603022, г. Нижний Новгород, ул. Окский Съезд, д. 2

CONSILIUM / Консилиум

Клинико-патогенетическое обоснование применения рекомбинантного интерферона альфа-2b с антиоксидантами (витаминами E и C), суппозитории ректальные в терапии рецидивирующего простого герпеса / А.А. Халдин, И.В. Полеско, В.В. Малиновская.....3

Clinico-pathogenetic basis for using recombinant interferon alpha-2b with antioxidants (vitamins E and C) in the form of rectal suppositories in the treatment of recurrent herpes simplex / A.A. Khaldin, I.V. Polesko, V.V. Malinovskaya

Оптимизация системной интерферонотерапии рекомбинантным интерфероном альфа-2 в комбинации с антиоксидантами при упорно рецидивирующем простом герпесе орофациальной локализации / И.В. Нестерова, С.В. Ковалева, Г.А. Чудилов, Л.В. Ломтатидзе.....8

Optimization of the systemic IFN therapy with recombinant interferon alpha-2b in combination with antioxidants of the constantly recurrent orofacial herpes simplex infections / I.V. Nesterova, S.V. Kovaleva, G.A. Chudilov, L.V. Lomtaticidze

Современные подходы к определению лечебной тактики при герпес-вирусной инфекции у беременных / С.В. Новикова, В.В. Малиновская, И.И. Бочарова.....17

Modern approaches to the determination of a treatment policy for herpes virus infections in pregnant women / S.V. Novikova, V.V. Malinovskaya, I.I. Bocharova

Эффективность препарата ВИФЕРОН® в комплексной терапии вирусных энцефалитов у детей раннего возраста / Н.В. Скрипченко, Г.П. Иванова, Е.Ю. Скрипченко, Г.Ф. Железникова, Е.А. Мурина.....23

Effectiveness of VIFERON® medications in a comprehensive treatment of viral encephalitis in young children / N.V. Skripchenko, G.P. Ivanova, E.U. Skripchenko, G.F. Zheleznyakova, E.A. Murina

Герпес в цифрах. Распространенность вирусов простого герпеса I и II типов в мире.....38

Herpes in figures. Prevalence of the herpes simplex virus types I and II in the world

INTER COLLEGAS / Между коллегами

Алексей Халдин: «Мы придерживаемся принципа персонализированной терапии герпетических инфекций» / Интервью с профессором, д.м.н., одним из ведущих специалистов в вопросах лечения герпетических инфекций.....40

Alexey Khaldin: «We adhere to the principle of personalized treatment of herpetic infections» / Interview with the professor, M.D. and one of the leading experts in the treatment of herpetic infections

Актуально о терапии герпетических инфекций.....43

Modern approaches to treatment of herpetic infections

MEMORIA COLLEGAM / Памяти коллеги

Война с невидимым врагом / Статья о выдающемся ученом, одном из основоположников отечественной вирусологии А.К. Шубладзе.....44

War with an invisible enemy / Article about A.K. Shubludze, a distinguished scientist, one of the founders of Russian virology

IPSISSIMA VERBA / Слово в слово

Кроссворд.....48

Crossword



Клинико-патогенетическое обоснование применения рекомбинантного интерферона альфа-2b с антиоксидантами (витаминами E и C), суппозитории ректальные в терапии рецидивирующего простого герпеса

А.А. ХАЛДИН¹, И.В. ПОЛЕСКО², В.В. МАЛИНОВСКАЯ³

¹ГБУ МНПЦДК ДЗМ /// ²ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва /// ³ФГБУ ФНИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи МЗ РФ, Москва

РЕЗЮМЕ: Оценена эффективность рекомбинантного интерферона (ИФН) с антиоксидантами витаминами E и C у больных рецидивирующим простым герпесом. Показана клиническая и профилактическая эффективность препарата, коррелирующая с дозировкой альфа-2b-интерферона и длительностью лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рекомбинантный интерферон, рецидивирующий простой герпес, фагоцитарная система, клеточный иммунитет.

Повсеместное распространение герпетической инфекции, пожизненная персистенция вируса простого герпеса (ВПГ) и возможность активации инфекции с многообразием клинических проявлений заболевания определяет актуальность настоящей проблемы [1]. Помимо типичной клинической картины рецидивирующий простой герпес может приводить к тяжелым нарушениям репродуктивного здоровья населения, явиться причиной выкидышей, преждевременных родов у женщин или мертворождения [2]. Исследования последних лет показали, что герпетическая инфекция, вызывающая эрозирование и изъязвления в области гениталий, не только способствует инфицированию ВИЧ-инфекции, но также является кофактором при прогрессировании иммунодефицита [3].

Установлено, что ВПГ играет определенную роль в развитии онкологических заболеваний, таких как рак шейки матки и карцинома предстательной железы [4, 5]. Большое значение имеют также психологические расстройства и психоэмоциональные стрессы, вызванные хроническим характером течения инфекции и частыми рецидивами [6]. Согласно данным CDC (Centers of Disease Control and Prevention, 2010), уровень заболеваемости ВПГ-2 в США составил 16,2%. ВПГ-2 занимает второе место среди инфекций, передающихся половым путем, уступая лишь вирусу папилломы человека. По

Рецидивирующий простой герпес может приводить к тяжелым нарушениям репродуктивного здоровья населения



прогностическим данным (М. Гомберг, 2007), через 10 лет количество пациентов в возрасте от 15 до 38 лет с клиническими проявлениями герпетической инфекции увеличится и составит у мужчин и женщин 30 и 50% соответственно. Оценить истинную картину заболеваемости герпетической инфекцией довольно сложно, так как в 81,1% случаев ВПГ-2 протекает в асимптомной и недиагностируемой формах [7, 8].

Исследования патогенеза ПГ в основном направлены на выяснение конкретных нарушений иммунитета, ведущих к развитию клинических проявлений заболевания и степени их влияния на течение вирусного процесса. В 1974 году L. Rasmussen отметил тот факт, что частые рецидивы заболевания развиваются у людей с низкой интерферонсинтезирующей способностью лейкоцитов. P.A. Fitzgerald (1976) выявил феномен стимуляции цитотоксической активности естественных киллеров под влиянием альфа-интерферона. Это явилось важным моментом, так как основная функция этих клеток направлена на подавление активации вируса за счет лизиса инфицированных клеток. Исследования К.Н. Кудратулаева (1991) показали, что дефекты в системе интерферона у больных рецидивирующим герпесом имеют более широкий спектр. В частности, наряду с нарушением синтеза альфа-ИФ им было установлено снижение продукции и гамма-ИФ лимфоцитами. Также автор отметил взаимосвязь между состоянием интерферонового статуса и клиническим течением заболевания, которая заключалась в нарастании частоты обострений в зависимости от степени выраженности снижения синтеза альфа и гамма-ИФ, а также цитотоксичности ЕК. Полученные данные исследования согласуются с данными других авторов, указывающих на ведущую роль интерферонов (ИФН) в естественном иммунитете при купировании клинических проявлений вирусных заболеваний (Ершов Ф.И., 1984; Chard T., Craig P.H., 1986).

Таким образом, одним из перспективных подходов к комплексной терапии герпесвирусной инфекции является использование интерферонов.

Наиболее изученным к настоящему времени является вопрос о его противовирусной активности. Общие закономерности антивирусного иммунитета заключаются в распознавании и нейтрализации чужеродных организму антигенов, а также подавлении внутриклеточной репликации вируса. Интерферонообразование начинается сразу после проникновения вируса в организм, но конечный результат воздействия

на антиген будет определяться интерферогенной активностью возбудителя и его чувствительностью к интерферону, а также типом инфицированных клеток и скоростью репликации вируса [9]. Впервые человеческий ИФН в терапии простого герпеса использовал офтальмолог V. Tommila в 1963 году. При инстилляциях ИФН в конъюнктивальный мешок он наблюдал сокращение в 2 раза сроков лечения герпетического древовидного кератита у 17 больных. В 1965 году Н.С. Потеев и соавторы [10] сообщили об эффективности интерферонотерапии у больных с герпетическим поражением кожи и слизистых. Было отмечено значительное уменьшение рецидива заболевания и быстрое стихание субъективной симптоматики при его местном применении. Позже препараты человеческого ИФН при простом герпесе (ПГ) стали применять системно в виде внутримышечных инъекций. Показано, что при этом значительно быстрее наступает регресс высыпаний, а курс из 5 инъекций обеспечивает длительное отсутствие клинических манифестаций заболеваний.

Существенным прогрессом в дальнейшей разработке лечения ПГ явилось создание путем генной инженерии рекомбинантного альфа-2ИФН, эффективность которого оказалась практически идентичной естественному альфа-2ИФН.

Одним из ярких представителей рекомбинантных интерферонов альфа-2b является препарат ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные, выпускаемый в четырех дозировках: 150 000 МЕ, 500 000 МЕ, 1 000 000 МЕ и 3 000 000 МЕ. Его преимуществом бесспорно является наличие в составе высокоактивных антиоксидантов, вита-



минов Е и С. Благодаря наличию этих потенцирующих действие интерферона антиоксидантов ВИФЕРОН® помимо прямого противовирусного, иммуномодулирующего и опосредованного антибактериального действия способствует восстановлению продукции собственного интерферона организма.

**Особенностью препарата ВИФЕРОН® является основа в виде масла какао, которое обладает рядом следующих преимуществ:**

- **благодаря наличию в составе стеариновой кислоты обладает превосходными скользящими свойствами, обеспечивая безболезненное и атравматичное введение;**
- **за счет наличия линолевой и олеиновой кислот обладает противовоспалительным и ранозаживляющим действием, активизирует липидный обмен;**
- **полифенолы в составе масла какао обладают противоаллергическим действием, при этом, в отличие от порошка какао, масло не содержит естественных аллергенов;**
- **быстро плавится, обуславливая отсутствие дискомфорта от наличия инородного тела в прямой кишке;**
- **обеспечивает быстрое всасывание всех компонентов суппозитория и в отличие от различных синтетических жиров, обладающих дегидратирующими свойствами и высокой температурой плавления, не оказывает раздражающего действия.**

В качестве примера клинико-иммунологической эффективности препарата ВИФЕРОН® приводим результаты нашего исследования.

Под нашим наблюдением находилось 24 пациента с рецидивирующим простым герпесом от 18 до 65 лет. Продолжительность заболевания варьировалась от 1 года до 7 лет. Степень тяжести заболевания определялась частотой рецидивов и длительностью обострений (Гребенюк В.Н., 1983). С учетом этих данных у всех пациентов была диагностирована тяжелая форма заболевания с обострениями 6 и более раз в год. Пациенты получали ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные в суточной дозе 3 000 000 МЕ через день в течение 3 месяцев. Обследование пациентов включало: 1) определение миграционной активности макрофагов в модифицированном тесте

## Одним из перспективных подходов к комплексной терапии герпес-вирусной инфекции является использование интерферонов

«Кожное окно» по J. Rebeck, J. Growley; 2) определение активности количественных и качественных показателей клеточного иммунитета с использованием проточной цитометрии и метода Y. Hashimoto; 3) содержание интерферонов методом индукции фитогемагглютинаина по В.Д. Соловьеву и Т.А. Бектимирову; 4) иммуноферментный метод (ИФА) определения спонтанной продукции интерлейкинов.

Исследование активности мононуклеарных фагоцитов и продукции интерферонов проводили в активную фазу заболевания и после окончания терапии. Первичное тестирование Т-клеточного звена иммунитета и интерлейкинового статуса оценивали в период ремиссии, не менее чем через 10 дней после купирования рецидива. Вторичное – после окончания курса терапии.

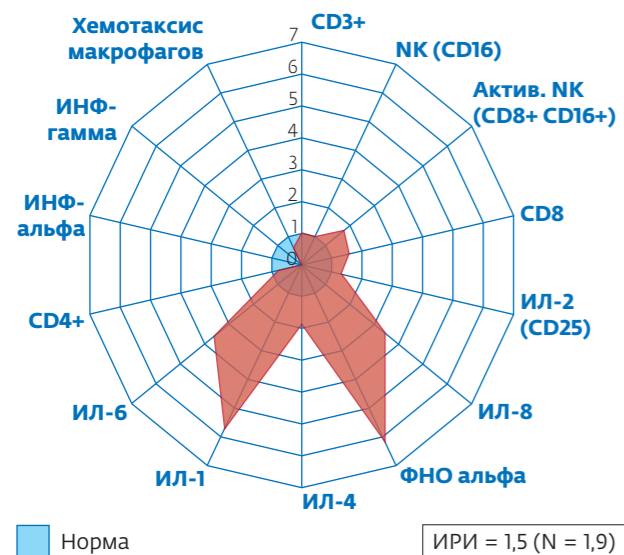
Результаты терапии оценивались по влиянию ее на динамику показателей системы мононуклеарных фагоцитов, иммунного, интерферонового статусов и показателей интерлейкинового профиля; клинической эффективности, критериями которой были:

- клиническое излечение – отсутствие рецидивов в течение всего срока наблюдения;
- значительное улучшение – сокращение частоты рецидивов в 2 и более раза;
- улучшение – уменьшение числа обострений менее чем в 2 раза;
- отсутствие эффекта.

Результаты исследований, проведенных у больных с тяжелой формой заболевания, свидетель-



**Рис. 1. Результаты иммунологических исследований у больных рецидивирующим герпесом до лечения ВИФЕРОН®**



ствовали о глубокой депрессии фагоцитарной системы: показатели хемотаксиса макрофагальных клеток снижались в среднем до 27,5±4,3% (здоровые 75±1,1). В зоне асептической воспалительной реакции (АВР) накапливалось большое количество экссудата и грубых волокнистых структур на фоне структурной деградации клеток, что свидетельствовало о выраженном фибробластическом процессе в зоне воспаления.

Указанным нарушениям фагоцитарной активности клеток системы мононуклеарных фагоцитов (СМФ) соответствовали нарушения в Т-клеточном звене иммунитета, в системе интерферонов и интерлейкиновом статусе (рис. 1).

Эти изменения характеризовались в основном тенденцией к снижению субпопуляции Т-хелперов и повышению Т-супрессоров и активированных киллеров. В то же время отмечалось значительное снижение продукции интерферонов альфа и гамма и регистрировалась отчетливая тенденция к активации спонтанной продукции интерлейкинов. Наблюдалась тенденция к снижению уровня НК клеток и повышению их активности. Отмечались выраженные изменения в функционировании цитокиновой сети, проявляющиеся в подавлении продукции интерферонов альфа и гамма в 4,5 и 11,7 раза соответственно и гиперпродукцией исследуемых интерлейкинов.

Нарушения фагоцитарной активности клеток СМФ при рецидивирующем простом герпесе

способствуют развитию иммунокомплексного процесса. Надо полагать, что по причине подавленности макрофагального звена иммунитета не происходит полноценной презентации информации о вирусе простого герпеса на Т-систему иммунитета, что характеризует иммунологический статус больных рецидивирующим герпесом как состояние иммунологической депрессии. На фоне дисбаланса Т-клеточной иммунорегуляции наблюдается повышение провоспалительных интерлейкинов в сыворотке крови, что является отражением адаптивных реакций организма на вирусную персистенцию и характеризуется как острофазный ответ. Но, несмотря на высокие концентрации, не происходит адекватной активации эффекторных клеток и, следовательно, не реализуется полноценный клеточный цитолиз.

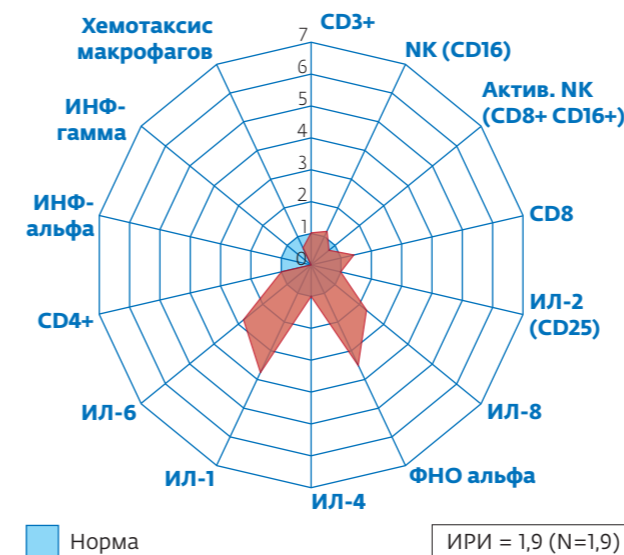
В связи с тем что нарушения функционального состояния иммунной системы при рецидивирующей герпетической инфекции носят комплексный характер, затрагивая все звенья иммунного ответа, очевидно, что и методы коррекции должны быть направлены, с одной стороны, на подавление реакций иммунного воспаления, а с другой стороны, на восстановление реакций иммунологического реагирования.

Проведенный анализ динамики клинических параметров после терапии сопровождался быстрым купированием клинических проявлений обострения. **Сроки регресса высыпаний в среднем сократились на 5–7 дней. Клиническое излечение диагностировалось у 4% больных, значительное улучшение и улучшение у 58 и 38% соответственно.**

**При клиническом наблюдении больных в течение года после окончания терапии отмечено, что ВИФЕРОН® при длительном применении оказывает и профилактическое действие. В случае развития очередного рецидива они не сопровождалась общими продромальными явлениями, высыпания обычно занимали меньшую площадь, а продолжительность обострения значительно сокращалась.**

Полученные данные подтверждают, что ВИФЕРОН® наиболее эффективен в период обострения ПГ благодаря способности быстро купировать клинические проявления. Быстрота действия свечей определяется способом введения препарата. Прямая кишка имеет густую сеть кровеносных сосудов, через которую лекарственное вещество незамедлительно всасывается в кровь.

**Рис. 2. Результаты иммунологических исследований у больных рецидивирующим герпесом после лечения ВИФЕРОН®**



Профилактическое же действие препарата достигается лишь при его длительном применении.

**Результаты иммунологического обследования больных на фоне применения препарата ВИФЕРОН® показали, что после окончания курса терапии наблюдались положительные лабораторные сдвиги, характеризующиеся улучшением показателей функционального состояния макрофагов, нарастанием общего уровня Т-клеток с тенденцией к повышению уровней Т-хелперов и понижению Т-супрессоров и, следовательно, выравниванию их**

**соотношений, а также регистрировалась тенденция к положительной динамике показателей цитокинового профиля.**

На рис. 2 приведены результаты иммунологических исследований у больных рецидивирующим ПГ с частотой обострения 6 и более раз в год после лечения препаратом ВИФЕРОН®.

Таким образом, проведенное исследование позволило резюмировать, что выраженные клинические результаты купирования рецидивов простого герпеса у пациентов с тяжелым течением заболевания были достигнуты благодаря применению препарата ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные с высокой дозой альфа-2b-интерферона (3 000 000 ЕД). При этом профиль безопасности препарата сохранялся, **что подтверждалось отсутствием нежелательных побочных эффектов и реакций. Также было отмечено, что длительное назначение препарата ВИФЕРОН® в суточной дозе 3 000 000 МЕ в течение 3 месяцев позволило достичь профилактического эффекта различной степени выраженности у 62% пациентов, что проявлялось в удлинении периодов ремиссии между обострениями простого герпеса.** Полученные данные свидетельствуют о высоком профилактическом потенциале препарата ВИФЕРОН® в суточной дозе 3 000 000 МЕ, но, по-видимому, требуется более длительный его прием и увеличение суточной дозы до 6 000 000 МЕ. Для выбора оптимальных сроков терапии и суточной дозы препарата ВИФЕРОН® с целью достижения более выраженного и стойкого профилактического результата требуется проведение дополнительных клинических исследований.

**ЛИТЕРАТУРА:**

- Xu F, Sternberg MR, Kottiri BJ, et al. // Trends in herpes simplex virus type 1 and type 2 seroprevalence in the United States. JAMA 2006. – 296: 964–73.
- Behar E., Carp H., Livneh A., Gazit E. // Anti-idiotypic Ig antibodies to anti-HLA class 1 antibodies in habitual abortion. Am J Rep Immunol. – 1991. – Dec, 26 (4): 143–6.
- Freeman EE, Weiss HA, Glynn JR, Cross PL, Whitworth JA, Hayes RJ. // Herpes simplex virus 2 infection increases HIV acquisition in men and women: systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. AIDS 2006. – 20:73–83.
- Shuka A., Das K., Mathur A. // Hepes simplex virus 2 in carcinoma cervix:a controlled serological study. J Obstet and Gynecolog. – 1984. – Vol. 34. – №2. – P. 315–318.
- Koffa M., Koumantakis E., Ergazaki M. // Association of herpesvirus infection with the development of genital cancer. Int J Cancer 1995. – 63 (1): 58–62.
- Marchant J., Roe A. // Herpes. – 1997. – Vol. 4. – P. 36–41.
- CDC // Sexually transmitted disease treatment guidelines. MMWR 2006. – 55(№ RR-11).
- Corey L, Wald A, Patel R, et al; // Valacyclovir HSV Transmission Study Group. Once-daily valacyclovir to reduce the risk of transmission of genital herpes. N Engl J Med 2004. – 350: 11–20.
- Ершов Ф.И., Киселев О.И. // Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). – М.: ГЭОТАР-медиа. – 2005. – 368 с.
- Потекаев Н.С., Константинов А.В., Вильнер Л.М. // Актуальные вопросы вирусных инфекций: Материалы XII научной сессии Института полиомиелита и вирусных энцефалитов РАМН. – М. – 1965. – С. 390–391.



## Оптимизация системной интерферонотерапии рекомбинантным интерфероном альфа-2 в комбинации с антиоксидантами при упорно рецидивирующем простом герпесе орофациальной локализации

И.В. НЕСТЕРОВА<sup>1</sup>, С.В. КОВАЛЕВА<sup>2</sup>, Г.А. ЧУДИЛОВА<sup>2</sup>, Л.В. ЛОМТАТИДЗЕ<sup>2</sup>

<sup>1</sup> РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ, Г. МОСКВА // <sup>2</sup> КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ, Г. КРАСНОДАР

Система ИФН является важнейшей частью противовирусного иммунитета и обеспечивает быстрый противовирусный и протективный эффекты. Многочисленными авторами показано, что вирусы простого герпеса I типа способны предпринимать контрмеры и осуществлять повреждение системы ИФН, что затрудняет их элиминацию и способствует их длительной персистенции. У 108 пациентов в возрасте от 20 до 55 лет, страдающих хроническим орофациальным герпесом (HSV1) с упорно рецидивирующим течением, изучалось состояние системы интерферонов и основных механизмов противовирусного иммунитета с целью дальнейшей разработки методов интерфероно- и иммунотерапии. У всех пациентов имели место комбинированные нарушения ИФН статуса, выраженные в первую очередь в дефектах индуцированного синтеза ИФНа и ИФНγ и иммунной системы.

Разработана программа комбинированной интерфероно- и иммунотерапии, включающая:

а) проведение базисной системной дифференцированной интерферонотерапии с применением рекомбинантного ИФНа2 в комплексе с антиоксидантами – ВИФЕРОН®;

б) реставрацию Т-звена иммунной системы с использованием 10-дневных курсов изоприно-

### Вирусы герпеса I типа способны осуществлять повреждение системы интерферона, что затрудняет их элиминацию и способствует их длительной персистенции

зина; в) восстановление ЕКК, НГ и их фагоцитарной активности, гуморального звена – базисный и поддерживающий курсы ликопида, обладающего мультипотентными свойствами.

Описаны особенности лечения HSV1 в периоде обострения. Показаны значимость заместительной терапии адекватными дозами препарата ВИФЕРОН® на первом этапе лечения и необходимость в дальнейшем снижении доз для осуществления интерферонкорректирующих и модулирующих воздействий для лиц с приоб-



ретенными вторичными дефектами в системе ИФН. Первичные, генетически обусловленные, нарушения в системе интерферона требуют проведения базисной пролонгированной интерферонотерапии с последующим назначением постоянной заместительной терапии. Продемонстрирована выраженная клиничко-иммунологическая эффективность разработанных подходов интерфероно- и иммунотерапии при хроническом упорно рецидивирующем орофациальном герпесе (HSV1).

**Ключевые слова:** интерферонкорректирующая терапия, герпес, заместительная терапия, противовирусный иммунитет, ВИФЕРОН®.

Интерферон альфа (IFNα) представляет собой гликопротеид с молекулярной массой 20–30 кД. IFNα иногда называют вирусным ИФН, подчеркивая его выраженную противовирусную активность. В основном IFNα продуцируется лейкоцитами, в том числе Т- и В-лимфоцитами, макрофагами, нейтрофильными гранулоцитами (НГ), эпителиальными клетками, плазматочными дендритными клетками (пДК) и т.д. IFNγ – иммунный, регуляторный ИФН, в основном продуцируется Т-лимфоцитами и естественными киллерными клетками (ЕКК). IFNα относится к I типу, а IFNγ отнесен ко II типу интерферонов [18]. При первом контакте с вирусами происходит немедленная активация врожденного иммунитета, в частности продукция интерферонов

I типа и провоспалительных цитокинов, которые инициируют последующее, более позднее включение в активную работу механизмов противовирусного адаптивного иммунитета. Сенсорами врожденной иммунной системы являются три класса рецепторов, распознающих одно- и двухцепочечную РНК и ДНК вирусов: локализованные на плазматической мембране Toll-подобные рецепторы (TLRs), цитоплазматические рецепторы RLR, подобные продукту гена-1 (RIG-I), индуцируемому ретиноевой кислотой (retinoic acid-inducible gene (RIG)-I-like receptors (RLRs), и NOD-подобные рецепторы цитозоля (NLRs; от nucleotide-binding oligomerisation

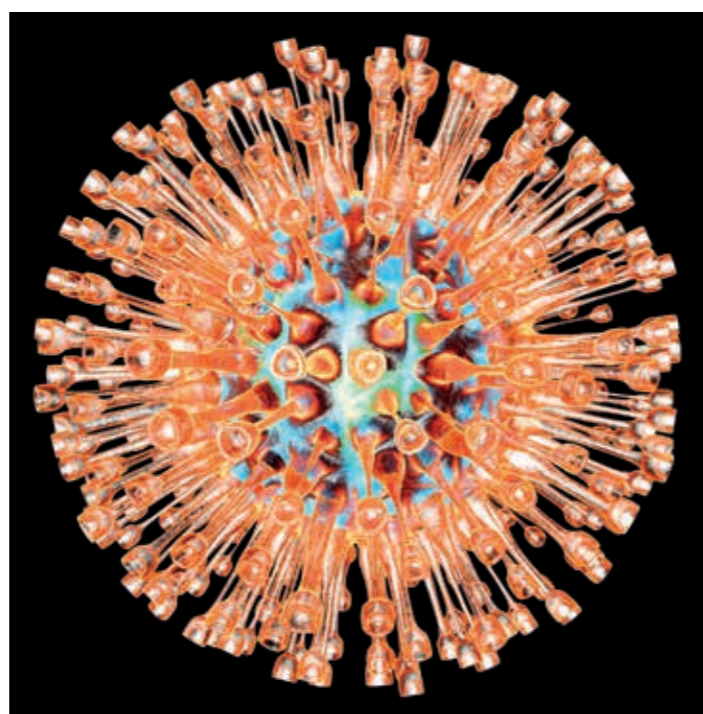
### Первичные, генетически обусловленные, нарушения в системе интерферона требуют проведения базисной пролонгированной интерферонотерапии



## Выделившиеся из инфицированных вирусами клеток IFN I типа воздействуют на соседние незараженные клетки, активируя в них противовирусные защитные механизмы

domain – нуклеотид-связывающий олигомеризующийся домен). NLRs играют важную роль в продукции интерлейкина  $1\beta$  (IL- $1\beta$ ) в ответ на стимуляцию РНК вирусов. Роль RLRs и TLRs важна для запуска продукции IFN I типа и провоспалительных цитокинов в различных типах клеток. RLRs необходимы для распознавания РНК вирусов в разных клетках, в то время как пДК используют TLRs для детекции вирусной инвазии [19]. За распознавание вирусных антигенов на поверхностной мембране клеток отвечают TLR4, в то время как TLR3, TLR7, TLR8, TLR9 распознают вирусные нуклеиновые кислоты на эндосомальной мембране пДК. После активации TLRs взаимодействуют с цитозольными адапторными молекулами и активируют внутриклеточный сигнальный каскад, транскрипционные факторы – NF- $\kappa$ B и семейство IFN-регулируемых факторов, что ведет к повышению экспрессии нескольких сотен генов провоспалительных цитокинов, в первую очередь IFN $\alpha/\beta$ -отвечающих генов, многие из которых обладают прямым или непрямым противовирусным действием. В то же время показано, что существуют и TLR-независимые пути активации синтеза и продукции IFN. Выделившиеся из инфицированных вирусами клеток IFN I типа воздействуют на соседние незараженные клетки, активируя в них противовирусные защитные механизмы, создавая в них, таким образом, состояние, которое называют «противовирусный статус». Вирусы, высвобождаемые из первично инфицированных клеток, неэффективно реплицируются в клетках, которые стали находиться в состоянии «противовирусного статуса» [6, 17].

Секретированные IFN I типа связываются и активируют рецепторы IFN I типа – гетеродимеры IFNAR1 и IFNAR2 – аутокринным, паракринным и эндокринным путем. Это связывание ведет к активации IFN-стимулируемого транскрипционного фактора ISGF3 [4]. Сигнал, индуцированный через IFN-рецептор, запускает активацию латентных сигнальных цитоплазматических факторов – белков семейства STAT. В активацию белков STAT-семейства (STAT1, STAT2) вовлечены члены семейства тирозинкиназы Янус (JAK). STAT действуют совместно с семейством IFN-зависимых транскрипционных факторов IFR3, IFR7, IFR9, которые транслоцируются в ядро и индуцируют транскрипцию сотен эффекторных молекул, кодируемых IFN-индуцибельными генами. Именно эти изменения в транскрипционном профиле клеток, то есть изменения в генной экспрессии, отвечают за биологические активности IFN, включая и индуцирование противовирусного статуса. По мнению L. Malmgaard [11], IFN являются краеугольным камнем врожденного противовирусного иммунитета и играют центральную роль в исходе вирусных инфекций. Система IFN обладает универсальным по своей сути механизмом уничтожения чужеродной ДНК и РНК. Действие ее направлено на распознавание, уничтожение и элиминацию любой генетически чужеродной информации (вирусов, бактерий, хламидий, микоплазм, патогенных грибов, опухолевых клеток и т.д.). Кроме выраженного противовирусного



действия система IFN обладает также иммуномодулирующим, противоопухолевым, антипролиферативным эффектами. S. Levin и T. Hahn [10] продемонстрировали, что при острой вирусной инфекции значительно повышаются уровни IFN и более 70% клеток находятся в состоянии антивирусного статуса, то есть защищены ИФН от заражения вирусами, в то время как при тяжелых вирусных инфекциях система IFN дефектна, то есть находится в состоянии функционального дефицита. Описано, что острая вирусная инфекция может приводить к истощению системы IFN-транзитной иммуносупрессии, что может, в свою очередь, приводить к присоединению вторичной инфекции [5]. Не так давно описаны врожденные дефекты IFNAR-2 и IFNGR, которые сопровождались клиническими проявлениями снижения противовирусной резистентности [11, 21].

В то же время показано, что вирусы могут не только ускользать от воздействия IFN, но и ингибировать их действие, нарушать их продукцию посредством разнообразных механизмов [20]. Продемонстрировано, что большое количество вирусов продуцирует белки, способные ингибировать синтез и продукцию IFN $\alpha$  и IFN $\gamma$  [7]. Герпес-вирусы используют контрмеры для борьбы с системой IFN, блокируя активацию TLR3, ингибируя систему 2'-5'-олигоденилатсинтетазы/РНКазы L, препятствуя активации JAK/STAT-сигнального пути, что приводит к нарушению продукции IFN $\alpha$  и IFN $\beta$  [12, 13, 15]. Описаны вторичные (приобретенные) дефекты в системе IFN у лиц, страдающих повторными ОРВИ и различными герпес-вирусными инфекциями; при этом

## Интерфероны являются краеугольным камнем врожденного противовирусного иммунитета и играют центральную роль в исходе вирусных инфекций

в ряде случаев частота рецидивов хронической герпетической (HSV1) инфекции может достигать 16–24 эпизодов в год [3, 14]. В то же время мало изученным, но чрезвычайно актуальным остается вопрос об особенностях состояния IFN-статуса и других базисных механизмов противовирусного иммунитета у лиц, страдающих хронической герпетической (HSV1) инфекцией с частыми рецидивами. Не менее актуальными, с нашей точки зрения, являются определение значимости роли терапевтического использования IFN $\alpha$  и поиск адекватных методов и схем интерферонотерапии при указанной патологии.

Целью исследования явилось изучение состояния системы интерферонов и основных механизмов противовирусного иммунитета при хроническом простом герпесе, характеризующемся упорно рецидивирующим течением, с дальнейшей разработкой схем и методов интерферонотерапии.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находилось 108 пациентов обоего пола (35 мужчин и 73 женщины) в возрасте от 20 до 55 лет, страдающих хроническим простым герпесом упорно рецидивирующего течения. Во всех случаях локализация процесса была орофациальной. Частота рецидивов составила от 16 до 24 и более эпизодов в год. Давность заболевания колебалась от 1,5 до 10 и более лет. Ранее все пациенты получали лечение синтетическими противовирусными препаратами (ацикловир, валацикловир). Однако проводимое лечение не предупреждало рецидива заболевания. Разработаны клинические критерии, характеризующие клинические особенности проявлений болезни, оценивающие тяжесть болезни, наличие и длительность prodromального периода, лихорадку, длительность острого периода, болевой синдром, лимфоаденопатию, количество очагов и общую площадь кожно-слизистых поражений, быстроту выхода в ремиссию и длительность ремиссии. Наличие HSV1 в 100% случаев подтверждено методами ПЦР и серодиагностики в периоде обострения заболевания. Оценка состояния пациентов с использованием клинических критериев проводилась трижды: до лечения, сразу же после лечения и через год после окончания курса интерферонотерапии.

Для оценки интерферонового статуса использовали метод С.С. Григорян и Ф.И. Ершова [1] с определением в том числе индуцированной





продукции IFN $\alpha$  (индуктор – вирус болезни Нью-Кастла) и IFN $\gamma$  (индуктор – стафилококковый энтеротоксин) в культуре мононуклеаров. Тестирование состояния основных клеточных механизмов врожденного и адаптивного противовирусного иммунитета проводили методом проточной цитометрии, используя проточный цитометр FACScan (Becton Dickinson, USA), после пробоподготовки цельной крови. Использовали панели специфических моноклональных антител к поверхностным антигенам лимфоцитов (Immunotech, Beckman Coulter). Определяли количество CD3 +, CD3 + CD4 +, CD3 + CD8 +, CD3 + CD56 +, CD4 + CD25 + CD4 + HLA-DR +, CD8 + HLA-DR +, CD8 + CD25 +, CD3-CD16 + CD56 +, CD3-CD16- CD56 +, CD56 + HLADR +, CD19 +. Определение концентрации сывороточных IgG, IgM, IgA проводили методом радиальной иммунодиффузии по Манчини, активность оксидазных микробицидных систем нейтрофильных гранулоцитов (НГ) – методом хемилюминесценции. Исследования IFN-статуса и состояния иммунной системы проводили дважды: до и после лечения. Весь материал был подвергнут статистической обработке с использованием методов вариационной статистики с расчетом средних величин (M), ошибок средних величин ( $\pm m$ ), средних квадратичных отклонений ( $\pm s$ ). Достоверность различия между отдельными средними величинами определяли с помощью t-критерия Стьюдента. Наблюдаемые различия считали не случайными, когда вероятность «р»

ошибочного принятия нулевой гипотезы не превышала 0,05. Вычисления проводили с использованием компьютерной программы Biostat 4.0 для Windows и DOS IBM-PC.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведено клинико-анамнестическое исследование, в котором были оценены особенности клинической картины хронического орофациального герпеса, имевшего упорно рецидивирующее течение. Оценку проводили в соответствии с разработанными нами клиническими критериями. Так, частота обострений хронического орофациального герпеса составила в среднем  $19,6 \pm 0,5$  эпизода в год, при этом длительность продромального периода от 6 до 24 часов имела место у 67,6% пациентов, в то время как более длительный продромальный период, от 25 до 48 часов, был отмечен у 32,4% пациентов. Тяжесть проявлений болезни в остром периоде была различной, однако следует отметить преобладание легкого течения болезни – более чем в 70% случаев. Длительность острого периода колебалась на фоне лечения синтетическими противовирусными препаратами от 7 до 14 дней и составила  $10,9 \pm 0,3$  дня. Повышение температуры, познобливание, головная боль, изменение настроения в продромальном периоде и в первые 2–3 суток обострения болезни отмечены у 39,8%, выраженный болевой синдром – у 66,6%, лимфоаденопатия – у 52,8% пациентов.



## Дефекты интерферонового статуса были выявлены в 100% случаев, при этом у всех пациентов имело место значительное нарушение индуцированной продукции именно интерферонов альфа

Как правило, кожно-слизистые очаги инфекции локализовались в типичных для пациента местах (верхняя и нижняя губа, крылья носа, носовые ходы, подбородок, щеки, ротовая полость). Количество очагов колебалось от 1 до 3. Общая площадь кожно-слизистых поражений составляла от 2,0 до 6 см<sup>2</sup>, в среднем –  $4,9 \pm 0,1$  см<sup>2</sup>. Длительность ремиссии колебалась от 11 до 25 дней и составляла в среднем  $18,9 \pm 0,4$  дня. **Дефекты IFN-статуса были выявлены в 100,0% случаев, при этом у всех пациентов имело место значительное нарушение индуцированной продукции IFN $\alpha$ , а у 73,1% – IFN $\gamma$ .** Различные нарушения Т-клеточного звена иммунной системы (дефицит CD3 + и/или CD3 + CD4 +, и/или CD3 + CD8 +, и/или CD3 + CD56 +, повышение количества CD4 + CD25 + лимфоцитов) обнаружены у 76,9% пациентов, дефицит ЕКК (CD3-CD16 + CD56 +, CD3- CD16- CD56+) – у 47,2%, гуморального звена (дефицит IgG и/или IgM) – у 29,6%, нейтрофильных гранулоцитов (нейтропения и/или дефект оксидазных систем) – у 66,7% пациентов. Таким образом, у всех пациентов имели место комбинированные нарушения IFN-статуса и иммунной системы в тех или иных комбинациях. Обращает внимание, что нарушения индуцированной продукции IFN $\alpha$  in vitro были выявлены во всех наблюдаемых случаях хронического упорно рецидивирующего орофациального герпеса, вызванного HSV1. Как правило, уровни индуцированного IFN $\alpha$  были значительно ниже нижней границы референсных значений. Эта находка свидетельствует о невозмож-

ности системы IFN больных с хронической HSV1 инфекцией при контакте с вирусной нагрузкой in vivo отвечать адекватным синтезом и секрецией IFN $\alpha$ , то есть фактически о блокаде синтеза и секреции IFN $\alpha$ . Из этого следует, что система IFN таких больных неспособна адекватно отвечать на индукторы. При этом можно предположить, что, даже если в первый момент их использования возможен минимальный ответ, в дальнейшем система IFN может быть надолго выведена из строя. Именно поэтому, с нашей точки зрения, просматривается отчетливая необходимость проведения на первых этапах лечения хронической упорно рецидивирующей герпетической инфекции заместительной интерферонкорректирующей терапии, направленной на восстановление циркулирующего в крови IFN и IFN $\alpha$  до уровня, который был бы достаточен для осуществления полноценной противовирусной защиты и по возможности максимальной элиминации вируса. Терапевтический потенциал препаратов интерферонов в настоящее время находится в зоне особого внимания. В первую очередь речь идет об их использовании при большинстве различных вирус-ассоциированных болезней [9]. Следует отметить, что из всех известных IFN $\alpha$  в терапевтических целях преимущественно используется IFN $\alpha 2$  [16]. При выраженном дефекте в системе IFN – сниженных или низких уровнях продукции IFN $\alpha$  и/или IFN $\gamma$  в ответ на индукцию в системе in vitro при вирусных инфекциях – показана заместительная и иммуномодулирующая IFN-терапия. При этом предпочтение отдается безопасному и высокоэффективному отечественному препарату ВИФЕРОН® [2] для системного и локального использования: рекомбинантному IFN $\alpha 2$  в комплексе с антиоксидантами (витаминами Е и С) ВИФЕРОН® (человеческий рекомбинантный IFN $\alpha 2$ ) в сочетании с антиоксидантным комплексом – витамином Е (аскорбиновой кислотой) и витамином С (аскорбиновой кислотой) в терапевтически эффективных дозах выпускается в форме мази (в 1 г мази содержится 40 тыс. МЕ IFN $\alpha 2$ ), геля (в 1 г геля – 36 тыс. МЕ IFN $\alpha 2$ ) и ректальных суппозиториях в 4 дозировках (150 000 МЕ, 500 000 МЕ, 1 000 000 МЕ и 3 000 000 МЕ IFN $\alpha 2$ ). Разработанная нами программа включала проведение базисной интерферонотерапии с последующей реставрацией Т-клеточного звена иммунной системы и восстановление количества ЕКК, НГ и их фагоцитарной активности. В качестве корректоров различных звеньев иммунитета эпизодически применялись иммунные препараты соответствующей направленности.



Проведение базисной интерферонотерапии препаратом ВИФЕРОН® предусматривало непрерывную системную виферонотерапию (ректальные суппозитории), состоящую из двух этапов с использованием дифференцированных доз. Первый этап терапии (заместительная интерферонкорректирующая терапия) начинался с максимальных доз препарата, далее проводили постепенное снижение дозы препарата каждые 3 недели с последующим переходом на интерферонкорректирующую, а далее интерферонмодулирующую терапию (схема 1).

При необходимости – возобновление рецидивирования герпетической инфекции – дозу препарата увеличивали в 2 раза на 2–3 недели, а далее вновь продолжали снижении дозы препарата по схеме. Общий курс интерферонотерапии составил 5 месяцев.

С учетом того факта, что возможность элиминировать вирусы группы герпеса существует лишь в период их репликации, то есть в период обострения, выстраивалась и тактика лечения. В остром периоде в начале проводимой терапии или в периоде обострения герпетической инфекции на первых этапах лечения доза препарата ВИФЕРОН® удваивалась и подключался дополнительно синтетический противовирусный препарат фамцикловир (750 мг/сутки) на 5–7–10 дней. Параллельно проводилась локальная терапия гелем ВИФЕРОН® с частотой обработки зоны слизисто-кожных поражений до 5–7 раз в сутки в течение 5–7–10 дней. Длительность терапии, проводимой в остром периоде, зависела от быстрой регрессии клинических проявлений.

На фоне проводимой терапии имела место позитивная клинико-иммунологическая динамика. Так, **через год после окончания курса заместительной интерферон- и иммуноотерапии количество рецидивов хронического орофациального герпеса уменьшилось в 6,3 раза: с 19,6±0,5 до 3,4±0,08 (p ≤ 0,001). При этом более чем у 50% пациентов частота обострений составила не более 1–2 раз за год. Длительность продромального периода уменьшилась в 3,5 раза,** а в ряде случаев (47,2%) он не имел какой-либо выраженности вообще. Отмечено, что повышение температуры, познабливание, головная боль, изменение настроения в продромальном периоде и в первые 2–3 суток обострения болезни, выраженный болевой синдром, лимфоаденопатия, наблюдаемые ранее, регрессировали полностью. Значительно уменьшилась выраженность клинических про-

явлений в остром периоде и его длительность. Так, если ранее длительность острого периода колебалась на фоне лечения синтетическими противовирусными препаратами от 7 до 14 дней и составляла в среднем 10,9±0,3 дня, то через год после лечения она уменьшилась до 4,2±0,3 дня (p≤0,05). Площадь кожно-слизистых очагов поражений уменьшилась в 2–2,5 раза. Значительно увеличилась длительность ремиссии с 18,9±0,4 до 113,9±3,7 дня (p≤0,001).

**Полное восстановление индуцированной продукции IFNα имело место у 66,7% пациентов, выраженная тенденция к восстановлению – у 24,1%,** а сохраняющееся нарушение ответа на индукцию в системе in vitro – у 9,2% пациентов. По всей видимости, в последних случаях наблюдались врожденные дефекты синтеза IFNα, что коррелировало с клиническими проявлениями болезни: эти пациенты болели с детства, хуже всех ответили на лечение

**Схема применения препарата ВИФЕРОН® при упорно рецидивирующем простом герпесе орофациальной локализации:**

Дозировка	Кратность применения в день	Срок
ВИФЕРОН® 3 000 000 ME	+ 	3 недели
ВИФЕРОН® 3 000 000 ME		3 недели
ВИФЕРОН® 1 000 000 ME	+ 	3 недели
ВИФЕРОН® 1 000 000 ME		3 недели
ВИФЕРОН® 500 000 ME		3 недели
ВИФЕРОН® 150 000 ME	+ 	3 недели
ВИФЕРОН® 150 000 ME		3 недели



и нуждались в проведении дальнейшей заместительной интерферонотерапии. Восстановление уровней индуцированной продукции IFNγ продемонстрировали 81,5% больных.

**Позитивная динамика восстановления Т-клеточного звена иммунной системы отмечена в 84,3% случаев, ЕКК – в 81,5%, гуморального звена – в 76,9%, количества и фагоцитарной активности НГ – в 86,1 и 91,6% случаев соответственно.**

С нашей точки зрения, базисная пролонгированная терапия препаратом ВИФЕРОН® является патогенетически обоснованным методом лечения хронического орофациального герпеса, имеющего упорно рецидивирующее течение, поскольку хронизация и упорное рецидивирование инфекционного процесса связаны в первую очередь с дефектами функционирования системы IFN и сочетающимися с ними различными повреждениями Т-клеточного звена иммунитета, ЕКК, гуморального звена, системы НГ, что можно трактовать как первичный или вторичный иммунодефицит (ИД) с вирусным инфекционным синдромом.

В случаях приобретенного иммунодефицита базисная интерферонотерапия – дифференцированная виферонотерапия высокими, средними и низкими дозами при комбинированных ИД – должна сочетаться с направленной иммуномодулирующей терапией, способствующей

оптимизации восстановления дефектных звеньев противовирусного иммунитета. При этом, с нашей точки зрения, необходимо учитывать и различную степень выраженности вирусного инфекционного синдрома и особенности нарушений иммунной системы при ИД. Заместительная интерферонотерапия показана лицам, имеющим первичные, генетически обусловленные, врожденные или приобретенные нарушения в системе IFN. В случаях наличия первичных нарушений в системе IFN пациенты нуждаются

**Базисная пролонгированная терапия препаратом ВИФЕРОН® является патогенетически обоснованным методом лечения хронического орофациального герпеса**



в проведении базисного курса восстановительной терапии, дающего возможность максимально элиминировать вирусные антигены, а далее необходимо осуществить подбор доз для проведения постоянной заместительной терапии препаратом ВИФЕРОН®. Лицам с приобретенными поражениями в системе IFN после проведения курса базисной терапии, как правило, показана иммунопрофилактика в критические для пациента периоды. В таких случаях иммунопрофилактика должна проводиться более низкими дозами препарата.

**В заключение хотелось бы подчеркнуть, что применение препарата ВИФЕРОН® у пациентов с упорно рецидивирующими инфекциями, вызванными HSV1, имеет серьезное этио-**

**и иммунопатогенетическое обоснование.** Именно эти пациенты имеют глубокие нарушения в системе IFN, выражающиеся в первую очередь в дефектах индуцированного синтеза IFNα и IFNγ, что диктует необходимость проведения заместительной интерферонотерапии адекватными дозами с последующим переходом на поддерживающие дозы препарата ВИФЕРОН®, оказывающие интерферонкорректирующий, а впоследствии интерферонмодулирующий эффект. **Использование у таких пациентов индукторов IFN, по нашим наблюдениям, как правило, не оказывает должного долгосрочного позитивного клинического эффекта и зачастую не восстанавливает на длительный период нарушенный индуцированный синтез IFNα и IFNγ.**

#### ЛИТЕРАТУРА:

1. Григорян С.С., Ершов Ф.И. // Методические принципы определения интерферонов статуса. Система интерферона в норме и при патологии. – М., 1996. – С. 147–155.
2. Нестерова И.В. // Препараты Интерферона альфа в клинической практике // Российский аллергологический журнал. – 2010. – № 2. – С. 43–52.
3. Нестерова И.В., Малиновская В.В., Тараканов В.А., Ковалева С.В. // Интерферон- и иммунотерапия в практике лечения часто и длительно болеющих детей и взрослых. – Изд.: Capricorn Publishing Inc., 2004. – 160 с.
4. Akira S., Uematsu S., Takeuchi O. // Pathogen recognition and innate immunity // Cell. – 2006. – Vol. 124, №4. – P. 783–801.
5. Alsharif M., Alsharif M., Lobigs M. et al. // Interferon following an acute viral infection // The Journal of Immunology. – 2006. – Vol. 177. – P. 3235–3241.
6. Galiana-Arnoux D., Imler J.L. // Toll-like receptors and innate antiviral immunity // Tissue Antigens. – 2006. – Vol. 67, №4. – P. 267–276.
7. Guidotti L.G., Chisari F.V. // Noncytolytic control of viral infections by the innate and adaptive immune response // Annu. Rev. Immunol. – 2001. – Vol. 19. – P. 65–91.
8. Isaacs A., Lindenmann J. Virus interference I. // The interferon. // Proc. R. Soc. London Ser. B Biol. Sci. – 1957 – Vol. 147 – P. 258–267.
9. Le Page C., Genin P., Baines M.G., Hiscott J. // Interferon activation and innate immunity // Rev. Immunogenet. – 2000. – Vol. 2, №3. – P. 374–386.
10. Levin S., Hahn T. // Evaluation of the human interferon system in viral disease // Clin. Exp. Immunol. – 1981. – Vol. 46. – P. 475–483.
11. Malmgaard L. // Induction and regulation of IFNs during viral infections // J. Interferon Cytokine Res. – 2004. – Vol. 24, №8. – P. 439–454.
12. Melchjorsen J., Matikainen S., Paludan S.R. // Activation and Evasion of Innate Antiviral Immunity by Herpes Simplex Virus // Viruses. – 2009. – Vol. 1. – P. 737–759.
13. Mossman K.L., Ashkar A.A. // Herpesviruses and the innate immune response // Viral Immunol. – 2005. – Vol. 18, №2. – P. 267–281.
14. Nesterova I. // Local and system interferon therapy in treatment of immunocompromised patients with allergic rhinitis and bronchial asthma // J. Asthma. – 2009. – Vol. 10, №1. – P. 37–38.
15. Paladino P., Mossman K.L. // Mechanisms Employed by Herpes Simplex Virus 1 to Inhibit the Interferon Response // Journal of Interferon & Cytokine Research. – 2009. – Vol. 29, №9. – P. 599–608.
16. Pestka S. // The Interferons: 50 years after their discovery there is much more to learn // J. Biol. Chem. – 2007. – Vol. 282, №28. – P. 20047–20051.
17. Randall R.E., Goodbourn S. // Interferons and viruses: an interplay between induction, signalling, antiviral responses and virus countermeasures // J. Gen. Virol. – 2008. – Vol. 89. – P. 1–47.
18. Samuel C. E. // Antiviral Actions of Interferons // Clin. Microbiol. Rev. – 2001. – Vol. 14. – P. 778–809.
19. Takeuchi O., Akira S. // Innate immunity to virus infection // Immunol Rev. – 2009. – Vol. 227, №1. – P. 75–78.
20. Weber F., Kochs G., Haller O. // Inverse interference: how viruses fight the interferon system // Viral Immunol. – 2004. – Vol. 17, №4. – P. 498–515.
21. Zhang S.Y., Boisson-Dupuis S., Chapgier A. et al. // Inborn errors of interferon (IFN)-mediated immunity in humans: insights into the respective roles of IFN-alpha/beta, IFN-gamma, and IFN-lambda in host defense // Immunol. Rev. – 2008. – Vol. 226. – P. 29–40.

## Современные подходы к определению лечебной тактики при герпес-вирусной инфекции у беременных

С.В. НОВИКОВА<sup>1</sup>, В.В. МАЛИНОВСКАЯ<sup>2</sup>, И.И. БОЧАРОВА<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ МО МОНИИАГ // <sup>2</sup> ФГБУ ФНИЦ ЭПИДЕМИОЛОГИИ И МИКРОБИОЛОГИИ ИМ. Н.Ф. ГАМАЛЕИ, Г. МОСКВА



**Реферат.** Плацентарная недостаточность (ПН) и внутриутробная инфекция (ВУИ) – наиболее частые причины нарушений состояния плода во время беременности. Важную роль при этом играют герпес-вирусные инфекции, с чем связана депрессия иммунного ответа и снижение устойчивости фетоплацентарного комплекса (ФПК) к инфекционным агентам. В системе противoinфекционной и противовирусной защиты организма важную роль играет система интерферона (ИФН). Средством выбора для проведения интерферонкорректирующей терапии у беременных является генно-инженерный препарат α-2b интерферон – ВИФЕРОН®. Разработаны схемы проведения виферонотерапии у беременных и доказано снижение риска внутриутробного инфицирования плода на фоне лечения.

**Ключевые слова:** герпес-вирусная инфекция (ГВИ), плацентарная недостаточность (ПН), внутриутробная инфекция (ВУИ), фетоплацентарный комплекс (ФПК), интерферон (ИФН), ВИФЕРОН®.

Плацентарная недостаточность (ПН) – это синдром, имеющий морфологические и функциональные проявления. К основным морфологическим его проявлениям можно отнести гипоплазию плаценты, редукцию ее сосудистого русла и отсутствие с его стороны компенсаторных реакций. Что касается функциональных проявлений, то это прежде всего церебральные повреждения плода гипоксически-ишемического и инфекционного генеза [1].

Наличие инфекционного процесса вызывает развитие ряда патологических и компенсаторно-при-



способительных реакций у беременной женщины. К их числу относятся индукция аутоиммунных процессов и депрессия иммунного ответа. Это усугубляет патологическое влияние инфекции на организм матери и плода, создавая порочный круг [2]. В результате снижается устойчивость фетоплацентарного комплекса (ФПК) и к инфекционным агентам, и к условно-патогенным организмам.




Известно, что течение и исход заболевания зависят от скорости включения в процесс противoinфекционной и в первую очередь противовирусной защиты организма системы интерферона. Нарушение функционирования системы ИФН у беременных со смешанной урогенитальной инфекцией (УГИ), значительная частота перинатальных осложнений, в том числе ПН и ВУИ, ассоциированных с нарушением интерфероногенеза, недостаточная эффективность традиционных методов лечения смешанных инфекций является несомненным основанием для разработки вопросов интерферонотерапии в акушерстве.

На основе ИФН-α создан целый ряд лекарственных средств [3], одно из которых – препарат ВИФЕРОН®. В его состав включены α-2b-ИФН и антиоксиданты: аскорбиновая кислота и токоферола ацетат. ВИФЕРОН® – первый препарат интерферона, разрешенный к применению у беременных начиная со II триместра беременности.

Герпетическая инфекция создает серьезный риск внутриутробного инфицирования плода и неблагоприятного исхода беременности: до 30% спонтанных аборт на ранних и свыше 50% на поздних сроках гестации, развитие неврологических, соматических и эндокринных проблем у новорожденных и детей более старшего возраста. Известно, что серьезную угрозу для здоровья беременной и ее ребенка представляют не только клинически выраженные, но и так называемые инаппарантные формы инфекции, для выявления которых требуются комплексные исследования [2, 4, 5].

**Целью** проведенного нами исследования явилось уточнение эффективности иммунотерапии рекомбинантным интерфероном α-2b человека при гер-

**Схема применения препарата ВИФЕРОН®:**

Режим дозирования	Схема применения						
<b>Старт терапии с 14-й недели беременности или позднее, при запоздалой диагностике заболевания</b>							
 <b>ВИФЕРОН®</b> <b>500 000 ME</b>							
<b>Далее каждые 4 недели до родоразрешения ВИФЕРОН® 150 000 ME</b>							
 <b>ВИФЕРОН®</b> <b>150 000 ME</b>							
<b>NB! При необходимости с 38-й недели гестации до родоразрешения</b>							
 <b>ВИФЕРОН®</b> <b>500 000 ME</b>							

## Герпетическая инфекция создает серьезный риск внутриутробного инфицирования плода и неблагоприятного исхода беременности

пес-вирусной инфекции у беременных на основе сопоставления диагностических результатов и клинических данных, а также состояния новорожденных.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проспективно наблюдались и были обследованы 131 беременная, их плоды и новорожденные. Все обследованные были разделены на 2 группы. В 1-ю группу включено 69 беременных с герпес-вирусной инфекцией, которые наблюдались во время беременности и получали комплекс базисной терапии (вазоактивные препараты, витамины, препараты железа). 2-я группа включала 62 беременных, которые в дополнение к базисной терапии получали ВИФЕРОН®. В эту группу были отнесены беременные, у которых вирус либо его присутствие в организме (ДНК) обнаруживались хотя бы одним из вирусологических методов исследования. Основной противовирусный и противомикробный курс предполагал назначение препарата ВИФЕРОН® в соответствии со схемой 1.

Проведено определение маркеров ВПГ-инфекции в динамике со II триместра беременности и до родов. Также оценивалось состояние детей, родившихся от ВПГ-инфицированных матерей. Обследование проводилось в 3 этапа: в сроке гестации 14–22 недели, через 4 недели после скрининга и накануне родоразрешения. После рождения аналогичные исследования были проведены у новорожденных [6].

В составе комплексного обследования проводились вирусологические (БКМ), молекулярно-биологические (ПЦР, ПЦРpt) и серологические исследования (тИФА). Материалом для исследований служили образцы мочи, крови и урогенитальных

соскобов. На всех этапах исследования план обследования оставался без изменений [4].

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Возраст пациенток варьировал от 18 до 37 лет, при этом во 2-й группе он был в среднем на 4,5 года больше. Анамнез пациенток обеих групп характеризовала высокая частота вирусных и интеркуррентных инфекций. Наиболее часто встречались ветряная оспа (до 65%), ОРВИ (до 45%), грипп (до 80%). Экстрагенитальные заболевания, определяющие высокий риск инфекционно-воспалительных заболеваний (ИВЗ), встречались с частотой от 6 до 29%. Кроме того, соматический анамнез обследованных отягощали эндокринные заболевания (до 6,5%), заболевания ЖКТ (до 20%), сердечно-сосудистой системы (до 29%) и органов зрения (до 25%). Гинекологические заболевания также встречались с высокой частотой: 77 и 97%. Обследование на наличие ИППП выявило высокую инфицированность – 58%. Единственный возбудитель УГИ встречался у 30%.

Анализ репродуктивной функции показал, что первородящих среди обследованных было 55% в 1-й группе и 39% во 2-й. В то же время первобеременных в 1-й группе было 35%, а во 2-й группе – 27%. Только у обследованных 2-й группы в анамнезе были отмечены ранние репродуктивные потери (8,1%). Поздние репродуктивные потери во 2-й группе также встречались в 3 раза чаще. Неблагоприятный для наступления и развития беременности фон способствовал росту частоты гестационных осложнений: угрозы прерывания беременности (44,9 и 48,4%), СЗРП (10,8 и 23,3%), многоводия (23,1 и 20%), маловодия (во 2-й группе у 5%), анемии (5,8 и 12,9%), преэклампсии (7,3 и 11,3%).

В 1-й группе самопроизвольные роды произошли у 77%, кесарево сечение произведено у 23% из числа обследованных. При этом у 5,8% роды были преждевременными. **Во 2-й группе у 68% женщин роды произошли через естественные родовые пути, но в 5% наблюдений завершились путем вакуум-экстракции плода в связи с начавшейся острой гипоксией. Кесарево сечение было произведено в 32% наблюдений. Преждевременных родов во 2-й группе было в 2,2 раза больше (12,9%).**

На первом этапе обследования был проведен сравнительный анализ частоты выявления прямых маркеров ВПГ (инфекционной активности вируса и ДНК ВПГ). Пациентку считали инфицированной, если маркер вируса был обнаружен хотя бы в одном изученном клиническом материале. Ни у од-



## Только изначально высокие уровни интерферонов создают условия, препятствующие рецидиву герпес-вирусной инфекции во время беременности

ной из этих женщин во время обследования не было обнаружено каких-либо клинических проявлений генитального герпеса. Методом БКМ инфекционный вирус был обнаружен у 4% женщин. Различия в частоте выявления ДНК ВПГ по сравнению с инфекционно-активным вирусом были статистически значимыми ( $p < 0,05$ ).

Представляет интерес частота выявления прямых маркеров ВПГ в разных клинических материалах. При анализе всех исследованных образцов суммарно всеми использованными методами (БКМ, ПЦР и ПЦР-rt) чаще всего маркеры ВПГ были выявлены в урогенитальных соскобах (15,4%) и образцах мочи (11,4%), реже (2,3%) в крови ( $p < 0,05$ ). Наряду с суммарной оценкой был проведен сравнительный анализ частоты выявления маркеров ВПГ 3 методами. Методом ПЦР ДНК ВПГ была обнаружена в 3% образцов, методом ПЦР-rt – в 5,7% образцов. Статистический анализ показал, что метод ПЦР-rt выявлял вирусную ДНК достоверно чаще, чем классический метод ПЦР ( $p < 0,05$ ). Инфекционно-активный вирус в биологических материалах обнаруживался в 1% проб, значительно реже, чем ДНК ВПГ.

Для оценки параметров гуморального ответа исследовали сыворотки крови методом тИФА на наличие специфических анти-ВПГ антител классов IgM и IgG. Определяли также активность антител, которую выражали в титрах, и авидность IgG-АТ, о которой судили по индексу авидности (ИА).

Исследование сывороток крови показало, что у 86,5% беременных при первичном обследовании присутствовали анти-ВПГ-IgG антитела, которые характеризовались высокой авидностью (ИА>50).

У 13,5% женщин анти-ВПГ-IgG антитела отсутствовали. У трех (2,7%) беременных при первичном обследовании помимо IgG-АТ были обнаружены антитела класса IgM, которые являются маркерами острой фазы инфекции.

По мере увеличения гестационного срока частота обнаружения вируса или его ДНК у беременных 1-й группы увеличивалась. Только при высоком уровне ИФНа вирус не обнаруживал своего присутствия в организме. Это свидетельствует о том, что **базовая терапия в сочетании с возможностями факторов неспецифической резистентности организма не может во всех случаях служить противовирусной защитой**. Только изначально высокие уровни интерферонов создают условия, препятствующие рецидиву герпес-вирусной инфекции во время беременности.

У беременных 2-й группы при проведении скрининга показатели были неоднородны. **На фоне проведения виферонотерапии отмечалась четкая тенденция к стабилизации показателей, что наиболее явно прослеживалось на примере интерферонов. Что касается сопоставления с вирусологическими данными, то по мере прогрессирования беременности частота обнаружения вируса или его присутствия снижалась. На этапе 3 визита вирусологическими методами ни вируса, ни его присутствия в организме обнаружено не было [4].**



## ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Интерфероны – семейство белков, вырабатываемых клетками в ответ на вирусную инфекцию и другие стимуляторы. Они блокируют репликацию вирусов в других клетках и участвуют во взаимодействии между клетками иммунной системы. Функционирование системы ИФН играет определенную роль в формировании акушерских и перинатальных осложнений при связи системы ИФН с иммунной, нервной и эндокринной системами, показатели интерферонов статуса (ИФС) могут быть использованы как для оценки уровня неспецифической резистентности организма, так и для анализа целого комплекса адаптационных реакций.

Системное применение интерферонотерапии в акушерской практике разработано и впервые применено в МОНИИАГ [2]. ВИФЕРОН® производится в виде ректальных свечей четырех дозировок: 150 000 МЕ, 500 000 МЕ, 1 000 000 МЕ, 3 000 000 МЕ. У беременных разрешено применение низких доз препарата: 150 000 МЕ и 500 000 МЕ. Кроме того, ООО «Ферон» выпускает ВИФЕРОН® в виде мази и геля, эти формы выпуска препарата также разрешены к применению у беременных на любом сроке и в период лактации.

При разработке принципов интерферонотерапии при смешанных УГИ было выявлено, что **ректальное применение препарата ВИФЕРОН® способствует более длительной циркуляции ИФН в крови по сравнению с внутривенным и внутримышечным введением**. Снижение уровня сывороточного ИФН в крови через 12 часов после введения препарата ВИФЕРОН® обосновывает необходимость его повторного введения. **В первые 3–4 часа после введения действует непосредственно сам препарат, а второй подъем концентрации сывороточного ИФН обусловлен активацией эндогенной системы ИФН. Иными словами, продукты метаболизма препарата играют роль индукторов ИФН и обуславливают вторую, более длительную фазу действия препарата.**

При ведении беременности у женщин с ИППП для профилактики ВУИ, а также для лечения ПН, как правило, формирующейся на фоне инфекционного поражения, ВИФЕРОН® применяется с высокой эффективностью, а обладая противовирусными, иммуномодулирующими, антипролиферативными и антиоксидантными свойствами, реализует свое действие как посредством общего эффекта, так и локально. Общий эффект препарата ассоциируется с повышением фагоцитарной активности лей-

коцитов, коррекцией основных классов иммуноглобулинов, влиянием на ИФС. Локальный эффект ВИФЕРОН® связан с восстановлением биоценоза влагалища: уменьшением колонизации родовых путей условно-патогенными микроорганизмами, герпес-вирусами, хламидиями.

**Отрицательного влияния на растущий организм плода ВИФЕРОН® не оказывает.** В зависимости от типа ИФС могут быть предложены различные схемы для оптимизации общего эффекта препарата. Если нет возможности исследовать тип ИФС, то **препарат назначается с 14-й недели беременности**.

**Согласно полученным результатам проведенного исследования, ВИФЕРОН®, подавляя вирусную активность, дает возможность оптимизировать продукцию ИФН, а именно: усилить синтез при низкой концентрации в среде и снизить при высокой концентрации. Подобная регуляция обеспечивает оптимальную противовирусную защиту, о чем свидетельствуют данные ПЦР и культуральной диагностики накануне родоразрешения беременных, получавших ВИФЕРОН®.**

Анализ перинатальных исходов свидетельствовал о том, что у новорожденных от матерей 2-й группы признаки ФПН встречались чаще, и это закономерно, поскольку в I триместре беременности у беременных этой группы имела реактивированная герпетическая инфекция. Различная степень СЗРП и внутриутробной гипотрофии диагностирова-

## ВИФЕРОН®, подавляя вирусную активность, дает возможность оптимизировать продукцию ИФН, а именно: усилить синтез при низкой концентрации в среде и снизить при высокой концентрации



на у 24,6% новорожденных от матерей 1-й группы и у 40% детей от матерей 2-й группы. В состоянии легкой асфиксии дети от матерей, получавших ВИФЕРОН®, также рождались чаще: 15% против 4,6%. В то же время **на 5-й минуте жизни дети от матерей 2-й группы чаще оценивались по шкале Апгар на 8 баллов (13,9% против 8,3%), что косвенно свидетельствует о том, что адаптационно-компенсаторные возможности у новорожденных возрастают на фоне проведения антенатальной коррекции препаратом ВИФЕРОН® [6].**

В раннем неонатальном периоде тяжесть состояния новорожденных в основном определялась степенью перинатального повреждения ЦНС. В 1-й группе симптомы перинатального повреждения ЦНС выявлены у 13 (20%) детей, у 10 из них имелось гипоксически-ишемическое повреждение, а у 3 (4,6%) обнаружены структурные нарушения в виде перивентрикулярных кист. Во 2-й группе симптомы повреждения ЦНС были выражены в меньшей степени. У 9 (15%) новорожденных при проведении нейросонографии обнаружено гипоксически-ишемическое поражение мозга. К 7–10-м суткам жизни нейросонографическая картина нормализовалась.

В 1-й группе ВУИ выявлена у 10 (15,4%) новорожденных: 2 внутриутробные пневмонии, 4 везикулеза, 2 конъюнктивита, 2 случая ВУИ без установленного очага. Во 2-й группе выявлено 5 (8,3%) случаев ВУИ: 1 пневмония у недоношенного ребенка (33 недели гестации) на фоне тяжелого течения синдрома дыхательных расстройств и 4 везикулеза.

По данным микробиологических исследований отделяемого из зева и ануса у новорожденных, родившихся от матерей 2-й группы, положительные результаты получены в единичных наблюдениях (6,8%). Процент положительных результатов в 1-й группе составил 49,3%.

По результатам патоморфологических исследований признаки восходящей инфекции обнаружены в 13 (20%) последах из 1-й группы и в 22 (36,7%) из 2-й группы. Признаки гематогенной инфекции имелись только в 13 (20%) последах из 1-й группы, что также свидетельствует об эффективности применения препарата ВИФЕРОН® во время беременности у пациенток группы инфекционного риска.

Преобладание структурных изменений в ЦНС у новорожденных, родившихся от матерей 1-й группы, в сочетании с наличием герпес-вирусной инфекции у матерей позволяет предположить перенесенную ВУИ. Отсутствие структурных изменений в ЦНС у новорожденных, матерям которых проводилась антенатальная иммунокоррекция препаратом ВИФЕРОН®, а также отсутствие морфологических признаков гематогенного инфицирования в последах новорожденных этой группы позволяет заключить, что ВИФЕРОН® в полной мере проявляет себя в качестве противовирусного препарата.

#### ВЫВОДЫ

**Рекомбинантный интерферон  $\alpha$ -2b человека (ВИФЕРОН®) оказывает регулирующее влияние на синтез ИФН, что обеспечивает оптимальную противовирусную защиту. Данные вирусологической диагностики и оценка состояния новорожденных также подтверждают эффективность виферонотерапии у беременных с герпес-вирусной инфекцией.**

Отсутствие неспецифического эффекта препарата на функционирующий ФПК подчеркивает необходимость планирования беременности у женщин с герпес-вирусной инфекцией после тщательного обследования и проведения терапии уже на этапе прегравидарной подготовки.

#### ЛИТЕРАТУРА:

1. Краснопольский В.И., Логутова Л.С., Гридчик А.Л., Петрухин В.А., Тареева Т.Г., Титченко Л.И., Новикова С.В. // Фетоплацентарная недостаточность: Методические рекомендации МЗ МО. – М., 2005. – 23 с.
2. Краснопольский В.И., Тареева Т.Г., Малиновская В.В., Шугинин И.О., Микаелян А.В., Никольская И.Г. // Мониторинг беременных с вирусными инфекциями: Медицинская технология. – М., 2013. – 33 с.
3. Караулов А.В., Калюжин О.В. Иммунотропные препараты: принципы применения и клиническая эффективность // Приложение к журналу «Новая Аптека». – 2007. – №1. – Библиотека первостольника. Москва, МЦФЭР. – 2007. – 140 с.
4. Агаджанова Е.А. // Диагностика и лечебная тактика при герпесвирусной инфекции у беременных: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2013. – 24 с.
5. Anzivino E., Fioriti D., Mischitelli M. // Herpes simplex virus infection in pregnancy and in neonate: status of art of epidemiology, diagnosis, therapy and prevention // Virology Journal. – 2009. – V. 6. – №40. – P. 1–11.
6. Краснопольский В.И., Логутова Л.С., Малиновская В.В., Дуб Н.В., Новикова С.В., Аксенов А.Н., Башакин Н.Ф., Бочарова И. И. // Диагностика, профилактика и лечение инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденных: Учебное пособие ГУ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, ФУВ. – М., 2011. – 23 с.

## Эффективность препарата ВИФЕРОН® в комплексной терапии вирусных энцефалитов у детей раннего возраста

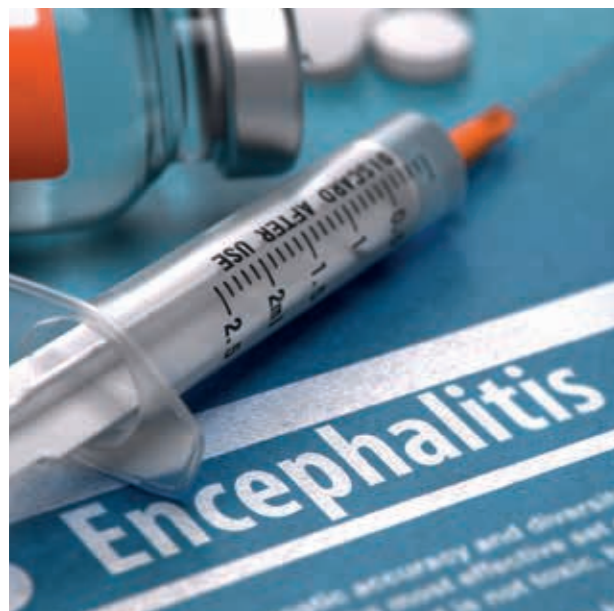
**Н.В. СКРИПЧЕНКО, Г.П. ИВАНОВА, Е.Ю. СКРИПЧЕНКО, Г.Ф. ЖЕЛЕЗНИКОВА, Е.А. МУРИНА**  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ «НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ДЕТСКИХ ИНФЕКЦИЙ ФЕДЕРАЛЬНОГО МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО АГЕНТСТВА», САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

**Резюме:** Статья содержит клинико-этиологическую характеристику вирусных энцефалитов (ВЭ) у 103 детей в возрасте от 1 месяца до 3 лет и результаты сравнительного исследования эффективности включения рекомбинантного интерферона альфа-2b (ВИФЕРОН®) в форму ректальных суппозиторий в комплексную терапию ВЭ. Схема и продолжительность назначения препарата ВИФЕРОН® в исследовании определялась характером течения ВЭ. При остром течении ВЭ препарат назначался 14 дней ежедневно 2 раза в сутки, при затяжном и хроническом – 14 дней ежедневно 2 раза в сутки, затем 3 раза в неделю в течение 1 или 3 месяцев соответственно. Установлено, что назначение препарата ВИФЕРОН® при ВЭ позволяет ускорить процессы саногенеза и сократить продолжительность нарастания и сохранения основных внецеребральных и церебральных симптомов, длительность санации ЦСЖ и вiremии. Применение препарата ВИФЕРОН® приводит к улучшению исходов ВЭ, предотвращает развитие летальных исходов, снижает частоту вегетативного состояния с 8 до 1,8%, увеличивает частоту выздоровления без дефицитов с 22 до 51% и сокращает частоту формирования кистозно-глиозных изменений в головном мозге в 2,1 раза. Установлена более медленная санация ЦСЖ и большая длительность вiremии при хроническом и затяжном течении ВЭ у детей, что определяет необходимость более длительного применения препарата ВИФЕРОН®. Включение рекомбинантного интерферона альфа-2b в терапию детей раннего возраста с ВЭ

обеспечивает достоверное более высокое содержание интерферона альфа в сыворотке крови у этих пациентов и помогает сохранить резервные возможности к его продукции, обеспечив тем самым быстрое выздоровление. Полученные результаты свидетельствуют об эффективности и безопасности включения в терапию препарата ВИФЕРОН® при ВЭ у детей раннего возраста.

**Ключевые слова:** вирусные энцефалиты, дети, терапия, ВИФЕРОН®.





**Введение.** Вирусные энцефалиты (ВЭ) у детей являются одними из наиболее тяжелых нейровирусных заболеваний по частоте и выраженности последствий в виде летальных исходов и неврологических дефицитов, являющихся причиной инвалидизации и социальной дезадаптации реконвалесцентов [1–11]. По данным ВОЗ, заболеваемость ВЭ составляет 7–9 случаев на 100 000 населения, а на детский возраст приходится до 76% всех случаев заболевания. Наибольшую частоту и тяжесть остаточных неврологических дефицитов при ВЭ имеют дети раннего возраста. Причинами частых неблагоприятных исходов являются как морфологические особенности головного мозга детей первых месяцев-лет жизни, характеризующегося гидрофильностью и склонностью к быстрому развитию некрозов, так и незрелость иммунной системы, определяющей высокий риск генерализации инфекции в структурах головного мозга, а также в других органах и системах [12]. Другой причиной тяжести, высокой частоты резидуального неврологического дефицита, а также хронического течения при ВЭ у детей раннего возраста является развитие энцефалитов в результате внутриутробного инфицирования с последующей манифестацией в постнатальном периоде [13–15].

Важное значение в течении и исходах имеет этиотропная терапия, расширение спектра которой при энцефалитах связано с использованием различных противовирусных препаратов: ациклических нуклеозидов (ацикловир, фамцикловир, ганцикловир, рибавирин), блокаторов ДНК-полимеразы и обратной транскриптазы (фоскарнет)

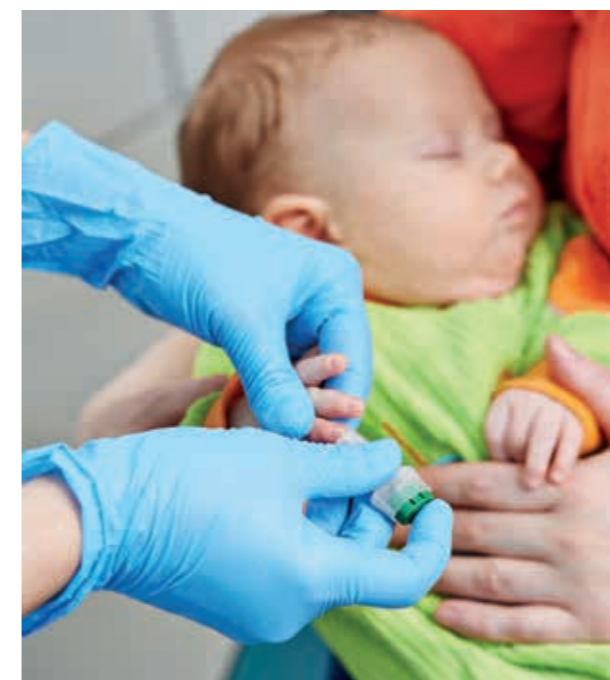
и йонного канала белка М2 (ремантадин), ингибитора нейраминидаз (озельтамивир) и ингибиторов пенетрации вируса в клетки (плеконарил) и ряд других механизмов [16–20]. Однако **даже применение современных противовирусных препаратов не гарантирует успех терапии, что может быть связано с участием в поражении нервной системы в ряде случаев резистентных, высоковирулентных и мутантных штаммов вирусов** [21, 22]. Ограниченность воздействия большинства противовирусных препаратов одним из механизмов патогенеза, основным из которых является подавление репликации инфекционного агента, также может быть причиной недостаточной их эффективности, поскольку при хронических инфекциях клиническая картина может быть обусловлена как репликацией, так и внутриклеточной персистенцией вирусов [23].

Кроме того, **для детей раннего возраста представляет определенную сложность применение некоторых противовирусных препаратов ввиду возможности развития побочных эффектов и токсического воздействия, особенно при пролонгированном назначении в течение 3–4 и более недель** [24, 25]. Известно, что для потенцирования противовирусного действия при многих острых и хронических инфекциях используются схемы одновременного назначения двух или нескольких препаратов, обладающих различными механизмами воздействия. Так, широко известны алгоритмы лечения вирусного гепатита С препаратами рибавирина и рекомбинантного интерферона альфа (ИФН-α). Комбинация инъекционных форм ИФН-α с ациклическими нуклеозидами показала свою эффективность в терапии

## Вирусные энцефалиты у детей являются одними из наиболее тяжелых нейроинфекционных заболеваний по частоте и выраженности последствий

ВЭ, в том числе клещевого энцефалита и лейкоэнцефалитов различной этиологии у детей старшей возрастной группы [26–28]. Сочетание нескольких противовирусных препаратов одновременно с различными механизмами воздействия используется и в лечении ВИЧ-инфекции [29]. Сказанное позволяет предположить, что комбинированная терапия с применением двух препаратов, обладающих разнонаправленным противовирусным действием, будет эффективной в лечении ВЭ у детей раннего возраста.

**Препарат ВИФЕРОН® суппозитории содержит человеческий рекомбинантный ИФН альфа-2b, а также витамин Е (альфа-токоферола ацетат) и витамин С (аскорбиновую кислоту). Интерфероны альфа обладают как иммуномодулирующим эффектом, так и прямым противовирусным действием, участвуя в подавлении репликации различных вирусов путем блокирования вирусных синтетаз, протеаз. Иммуномодулирующее действие ИФН альфа-2b реализуется путем усиления активности естественных киллеров (NK-клеток), Т-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов, нормализации уровня IgE.** Известно, что повреждение клеточных мембран, наблюдаемое в ходе развития инфекционного процесса, является причиной снижения противовирусной активности интерферонов, а также определяет развитие гибели нейрональных, глиальных, иммунокомпетентных и других клеток, что приводит к некрозу ткани мозга и вторичному иммунодефициту. Токофе-



## Иммуномодулирующее действие препарата ВИФЕРОН® реализуется путем усиления активности естественных киллеров (NK-клеток), Т-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов, нормализации уровня IgE

рола ацетат и аскорбиновая кислота, входящие в состав препарата ВИФЕРОН®, оказывают стабилизирующее воздействие на клеточные мембраны, это позволяет увеличить противовирусную активность рекомбинантного ИФН альфа-2b в 10–14 раз, а также препятствовать массовой гибели клеток центральной и иммунной систем. В литературе имеются данные, подтверждающие эффективность препарата ВИФЕРОН® при гепатитах, гриппе, урогенитальных и респираторных инфекциях, дисбиозе кишечника, ювенильном ревматоидном артрите и других заболеваниях, в том числе развивающихся в перинатальном периоде [30–35].

Все сказанное является основанием для оценки эффективности включения препарата ВИФЕРОН® в комплексное лечение ВЭ у детей раннего возраста.

**Цель исследования:** оценить клинко-лабораторную эффективность препарата ВИФЕРОН® в комплексной терапии вирусных энцефалитов у детей раннего возраста.

**Материалы и методы.** Под наблюдением находилось 103 пациента с ВЭ в возрасте от 1 месяца до 3 лет, получавших лечение в клинике ФГБУ НИИДИ ФМБА России. Из них дети до 1 года составили 25,2% (26 детей), с 1 года до 2 лет – 42,7% (44 ребенка) и с 2 до 3 лет – 32,1% (33). Клинико-неврологическое обследование проводилось



## Витамины С и Е, входящие в состав ВИФЕРОН®, оказывают стабилизирующее воздействие на клеточные мембраны, что увеличивает противовирусную активность препарата в 10–14 раз

во время пребывания в стационаре и в течение 1 года амбулаторного наблюдения в поликлинике института, осмотры проводились через 1, 6 и 12 месяцев после выписки из стационара. Больным проводилось вирусологическое обследование цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) до лечения и на 15-е сутки от начала терапии, а также по показаниям (в случаях отсутствия санации и/или сохранения положительных результатов ПЦР диагностики при предыдущем исследовании) на 21-е и 28–30-е сутки. Вирусологическое исследование крови методом ПЦР проводилось при поступле-

нии, на 15-е сутки, на 21, 45–46 и 105–106-е сутки. Вирусологическое исследование включало определение титров специфических антител IgM и IgG методом ИФА с определением avidности и количественной оценкой титра, а также методом ПЦР real time на вирусы: простого герпеса 1/2-го типа (HSV), цитомегаловируса (CMV), герпеса 6-го типа (HHV-6), Эпштейна – Барр (EBV), варицелла-зостер (VZV), клещевого энцефалита (TBEV), энтеровирусов (EV), краснухи (RV). Методом ПЦР вирусы определялись как в крови, так и в ЦСЖ. Оценка продукции антител проводилась с целью уточнения динамики иммунного ответа на инфекции и выявления лабораторных показателей ее реактивации. Для проведения ИФА использовались тест-системы производства ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск, для ПЦР – ООО AmpliSens производства ООО «ИнтерЛабСервис», г. Москва. Интерфероновый статус включал определение ИФН-α и ИФН-γ типа в сыворотке крови методом ИФА (производитель тест-систем – ООО «Протеиновый контур» и ООО «Цитокин», г. Санкт-Петербург). Также определялась спонтанная и индуцированная продукция ИФН-α и ИФН-γ в культуре клеток in vitro. В качестве индуктора ИФН применялся вирус болезни Ньюкасла. Исследования проводились до лечения, на 15-е и 45–46-е сутки от начала терапии.

Для определения локализации и площади поражения головного мозга в течение 2 суток от момента госпитализации в стационар больным проводилось МРТ головного мозга на сверхпроводящем магнитном томографе Signa 1,5 Тесла

фирмы General Electric. Программа лучевого обследования включала импульсные последовательности (ИП): SE ИП (T1-ВИ, T2-ВИ), FLAIR-ИП. В последующем МРТ проводилось через 3 и 12 месяцев.

**Препарат ВИФЕРОН® в свечах назначался детям основной группы (53 ребенка) с момента установления диагноза ВЭ в разовой дозе: 150 000 МЕ – в возрасте до 6 мес., с 6 мес. до 3 лет – по 500 000 МЕ 2 раза в сутки ректально в течение 14 дней ежедневно при остром течении. При затяжном и хроническом течении ВЭ после 14 дней ежедневного назначения препарата его введение продолжалось 3 раза в неделю в течение 1 месяца – при затяжном течении или 3 месяцев – при хроническом течении.** Группу сравнения составили 50 детей с ВЭ, сопоставимых по полу, возрасту, течению и этиологии заболевания, получавшие противовирусную терапию без препарата ВИФЕРОН®. Формирование групп наблюдения осуществлялось методом случайной выборки по мере поступления в стационар и постановки диагноза ВЭ.

Все больные с ВЭ получали противовирусные препараты в зависимости от этиологии заболевания. Для лечения ВЭ, вызванных ДНК-содержащими вирусами герпетической группы (HSV, VZV, EBV, CMV, HHV-6), использовали следующие противовирусные препараты: ацикловир внутривенно в дозе 30–45 мг/кг в сутки в 3 введения, ганцикловир внутривенно в дозе 10 мг/кг/сутки в 2 введения, фамвир внутрь из расчета 8–10 мг/



кг/сутки, а для лечения TBEV, EV, RV – рибавирин внутрь из расчета 10 мг/кг в сутки. Продолжительность лечения составила 14 суток. Параллельно больным назначалась стандартная патогенетическая и симптоматическая терапия разнонаправленного действия (жаропонижающие и дегидратационные средства, антиконвульсанты и осмодиуретики). Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel 2007, Stat Soft Statistica 6,0.

**Результаты и обсуждение.** Среди пациентов основной группы и группы сравнения (всего 103 ребенка) было установлено, что в этиологии ВЭ преобладают вирусы семейства Herpesviridae (1, 2, 3, 4, 5, 6-го типов), составившие 71,8% (74 ребенка) по сравнению с EV, выявленными у 22,3% детей (23 чел.), RV – 3,9% (4 пациента) и TBEV – 1,9% (2 ребенка). Дети до 1 года составили 29,1%, с 1 до 2 лет – 46,7%, а с 2 до 3 лет – 24,2%. Отличительной особенностью вирусов герпеса было наличие микстовых вариантов с одновременным выявлением 2 или 3 вирусных агентов в половине случаев и доминированием одного из вирусов по результатам исследования ЦСЖ, тогда как другие вирусы рассматривались как сопутствующие, реактивация которых наблюдалась на фоне основной инфекции. Среди ВЭ герпес-вирусной этиологии наиболее часто диагностировались энцефалиты, вызванные VZV, составившие 41,5% (30 детей), на 2-м месте по частоте были ВЭ, вызванные CMV и HSV 1-го или 2-го типов.



## Среди пациентов основной группы и группы сравнения было установлено, что в этиологии вирусных энцефалитов преобладают вирусы семейства Herpesviridae





В ходе исследования в зависимости от длительности неврологической симптоматики на момент госпитализации в клинику института было диагностировано острое, затяжное и хроническое течение. Острое течение ВЭ (63%) устанавливалось при ВЭ в случаях длительности заболевания до начала терапии не более 10 суток, а в среднем  $3,0 \pm 1,2$  суток. Затяжное течение характеризовалось постепенным нарастанием неврологической, общемозговой симптоматики в среднем  $13 \pm 2,9$  суток, что явилось причиной поздней постановки диагноза. При хроническом течении ВЭ длительность очаговой симптоматики в виде симптоматической эпилепсии, задержки психомоторного развития до госпитализации составила в среднем  $3,5 \pm 1,3$  месяца. Во всех случаях причиной развития хронического течения ВЭ была врожденная инфекция с поражением ЦНС. Учитывая постепенность развития симптомов, отсутствие общеинфекционных проявлений, больные с хроническим течением ВЭ до госпитализации в клинику института наблюдались не с инфекционными диагнозами. Всем пациентам с хроническим течением ВЭ при установлении диагноза проводился дифференциальный диагноз с наследственными нейродегенеративными, в том числе метаболическими, заболеваниями. Клиническая картина ВЭ определялась этиологией, характером течения, а также локализацией очаговых изменений в веществе головного мозга. Так, при ВЭ, вызванных вирусами VVZ, EV, HSV, в 67–70% случаев наблюдалось острое тече-



ние, тогда как для ВЭ, обусловленных вирусами CMV, HHV-6, в 2/3 случаев имело место затяжное и хроническое течение, а ВЭ, вызванные RV, во всех случаях являлись врожденными.

При остром течении в 90,7% случаев наблюдался выраженный общеинфекционный синдром с фебрильной лихорадкой и симптомами интоксикации. Также был характерен общемозговой и менингеальный синдромы, а в 46,1% случаев отмечалось развитие отека головного мозга с нарушением сознания до уровня сопора-комы. Судороги встречались в 43% случаев, а в 52,3% выявлялись пирамидные и мозжечковые расстройства, в 16,9% – нарушения функции краниальных нервов (парезы зрения, паретическое косоглазие, бульбарные симптомы). Глазодвигательная симптоматика и парезы преобладали при энтеровирусной этиологии ВЭ, а мозжечковые симптомы – при ВЭ, вызванных VVZ, нарушения сознания – при HSV и EV, а судорожный синдром встречался с одинаковой частотой при герпес-вирусной и другой этиологии ВЭ. У 95,4% больных с острым течением определялись воспалительные изменения ЦСЖ в виде увеличения плеоцитоза ( $107 \pm 22 \times 10^6/л$ ), тогда как содержание общего белка находилось в пределах нормальных значений. В отличие от острого течения при затяжном течении ВЭ общеинфекционная симптоматика при первых симптомах заболевания отсутствовала или имела субфебрильный характер, наблюдались парезы, мозжечковые или глазодвигательные нарушения, явления отека головного мозга, эпилептического статуса возникали чаще на 7–10-й день заболевания в 1/2 случаев.

**Анализ эффективности терапии в двух группах показал, что продолжительность сохранения клинической симптоматики зависела как от характера течения вирусного энцефалита, так и от проводимой терапии**

**Таблица 1. Длительность клинических симптомов при вирусных энцефалитах у детей в зависимости от терапии (M±m, сутки)**

Клинические симптомы	Основная группа (n=53)	Группа сравнения (n=50)	p*
Температура выше 37,0 °C	6,2±2,9	9,8±3,5	<0,01
Экзантемы	7,3±2,2	10,4±4,8	<0,05
Рвоты	2,1±0,6	2,8±1,1	>0,05
Нарушение сознания	4,3±1,6	8,3±2,7	<0,01
Мозжечковые симптомы	24,6±7,8	30±10,1	<0,05
Парезы	27,8±4,3	38,2±10,6	<0,01
Речевые нарушения	28,3±5,3	33,2±11,2	>0,05
Длительность пребывания в стационаре	30,2±4,5	40,8±8,6	<0,01

p\* – различия между основной группой и группой сравнения.

При затяжном течении синдром менингита и повышение плеоцитоза в ЦСЖ встречались в 78,9% случаев и отмечалось умеренное повышение содержания общего белка в ликворе в среднем до  $0,85 \pm 0,13$  г/л. При хроническом течении ВЭ во всех случаях отмечалась постепенность развития неврологических симптомов с доминированием сонливости, отставания формирования навыков психомоторного развития, угнетения физиологических рефлексов, нарушений мышечного тонуса. В 1/2 случаев наблюдались эпилептические пароксизмы в виде сложных или простых парциальных приступов. В 83,3% случаев содержание клеток и белка в ЦСЖ оставалось в пределах нормальных значений. Внечерепральная симптоматика наблюдалась у 73,7% детей и имела место как при остром и затяжном, так и при хроническом течении. Однако для острого и затяжного течения ВЭ наиболее частыми были катаральные симптомы в виде фарингита в 84,6–73,7% и экзантемы (везикулезного, пятнисто-папулезного, а в отдельных случаях и геморрагического характера), нередко в сочетании с энантемами – в 46,1–52,6% случаев соответственно, а реже – симптомы поражения желудочно-кишечного тракта (энтерит) и лимфадениты. Тогда как у детей с хроническим течением ВЭ в 1/2 случаев наблюдалось поражение внутренних органов (печени, легких) с развитием хронических пневмоний, гепатитов. В 15% отмечались нарушения зрительного и/или слухового анализаторов в виде нейросенсорной тугоухости, атрофии зрительных нервов, катаракты. У 15,7% с хроническим течением ВЭ имели место пороки развития мозга (структур задней черепной ямки, мозолистого тела и др.).

При нейровизуализации только у 11,7% детей с ВЭ очаговых изменений не было выявлено. У остальных больных при госпитализации выявлялись очаговые изменения на МРТ, характеризующиеся ги-

перинтенсивным сигналом на T2-ВИ и FLAIR-ИП, а в 87% случаев также участки гипointенсивного сигнала на T1-ВИ. Зоны некроза уже при первом обследовании отмечались в 13,9% случаев среди пациентов с затяжным и хроническим течением заболевания. Накопление контрастного вещества наблюдалось в 63% случаев.

Анализ эффективности терапии в двух группах пациентов показал, что продолжительность сохранения клинической симптоматики зависела как от характера течения ВЭ, так и от проводимой терапии. **Установлено, что включение в комплексную терапию ВЭ препарата ВИФЕРОН® способствовало уменьшению периода нарастания неврологической и общеинфекци-**

**Включение в комплексную терапию вирусных энцефалитов препарата ВИФЕРОН® способствовало уменьшению периода нарастания неврологической и общеинфекционной симптоматики**



онной симптоматики, а также продолжительности сохранения большинства симптомов. У пациентов, получавших ВИФЕРОН®, достоверно сокращалась длительность температуры с  $9,8 \pm 3,5$  до  $6,2 \pm 2,2$  суток (таблица 1).

У детей с ВЭ и наличием экзантем назначение препарата ВИФЕРОН® уменьшало продолжительность появления «новых» элементов сыпи и их сохранение в среднем на 3–4 суток. У детей с острым и затяжным течением ВЭ основной группы уменьшался период нарастания неврологической симптоматики на 4–6 суток, а также наблюдался более быстрый регресс мозжечковых нарушений и парезов по сравнению с группой сравнения. Продолжительность нарушения сознания в группе больных, получавших ВИФЕРОН®, сокращалась с  $8,3 \pm 2,7$  до  $4,3 \pm 1,6$  суток. Сокращение сроков нарастания и сохранения большинства симптомов позволило уменьшить длительность пребывания в стационаре у больных основной группы на 7–10 дней.

Скорость нормализации клеточного состава ЦСЖ была достоверно меньше среди больных, получавших ВИФЕРОН®, по сравнению с группой сравнения. Так, к 15-м суткам нормализация клеточного состава отмечалась в 96% случаев, тогда как у детей в группе сравнения только в 50% случаев. Санация клеточного состава ЦСЖ отмечалась к 21-м суткам в 100% случаев среди больных основной группы и в 88% слу-

**Таблица 2.** Частота положительных результатов ПЦР на вирусы в ЦСЖ в зависимости от терапии (основная группа – с препаратом ВИФЕРОН®, группа сравнения – без препарата ВИФЕРОН®) (n/%)

Сроки обследования	При поступлении	на 15-е сутки	на 21-е сутки	на 28–30-е сутки
Основная группа, n=53	48/90,5%	2/3,8%	0/0%	-
Группа сравнения, n=50	43/86%	12/24%*	3/6%	0/0%
p*	>0,05	<0,001	<0,01	-

p\* Достоверные различия между основной группой и группой сравнения.

**Таблица 3.** Динамика частоты положительных результатов ПЦР крови на вирусы в зависимости от терапии (основная группа – с препаратом ВИФЕРОН®, группа сравнения – без препарата ВИФЕРОН®) (n/%)

Сроки обследования	Основная группа			Группа сравнения		
	острое, n=33	затяжное, n=10	хроническое, n=10	острое, n=32	затяжное, n=9	хроническое, n=9
При поступлении	29/87,8%	9/90%	10/100%	28/87,5%	8/88,9%	9/100%
На 15-е сутки	2/6,0%	4/40%	5/50%	9/28,1%*	6/66,7%	7/77,8%
На 21-е сутки	0/0%	2/20%	3/30%	5/15,6%*	3/33,3%	6/66,7%*
На 46-е сутки	0/0%	0/0%	2/20%	0/0%	2/22,2%*	3/33,3%
На 106-е сутки	0/0%	0/0%	0/0%	0/0%	0/0%	1/11,1%*

\* Достоверные различия между основной группой и группой сравнения.

## Применение препарата ВИФЕРОН® позволило уменьшить длительность пребывания детей основной группы в стационаре на 7–10 дней

чаев у детей группы сравнения. У больных с ВЭ, не получавших ВИФЕРОН®, нормализация клеточного состава у оставшихся 12% пациентов затягивалась до 28–30 суток от начала терапии.

**Включение препарата ВИФЕРОН® в комплексную терапию детей с ВЭ также способствовало сокращению длительности выявления нуклеиновых кислот ДНК- или РНК-содержащих вирусов как в ЦСЖ, так и в крови** (таблицы 2, 3).

Наиболее продолжительное по срокам сохранение положительных результатов ПЦР в ЦСЖ наблюдалось среди детей с хроническим течением ВЭ как по сравнению с затяжным, но особенно

**Таблица 4.** Исходы вирусных энцефалитов в зависимости от терапии (основная группа – с препаратом ВИФЕРОН®, группа сравнения – без препарата ВИФЕРОН®) (n/%)

Исходы вирусных энцефалитов	Основная группа (n=53)				Группа сравнения (n=50)			
	острое, n=33	затяжное, n=10	хроническое, n=10	всего, n=53	острое, n=32	затяжное, n=9	хроническое, n=9	всего, n=50
Выздоровление без неврологического дефицита	20/57	3/30	0/0	27/50,9	10/31,2*	1/11,1*	0/0	11/22*
Обострение (реактивация)	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/11,1	3/33,3*	4/8%*
Выздоровление с двигательным дефицитом	10/30,3	6/60	10/100	24/45,3	13/50	8/90*	8/88,8	29/58
Симптоматическая эпилепсия	2/6	3/30%	5/50%	10/18,9	8/25*	2/22,2	5/55,5	15/30
Когнитивный дефицит	2/6	2/20	5/50	9/16,9	8/25*	2/22,2	8/88,8*	12/24
Вегетативное состояние	0/0	1/10	0/0	1/1,8%	1/3,1	1/22,2	1/11,1	4/8%*
Летальный исход	0/0	0/0	0/0	0/0	1/3,1	0/0	1/11,1	2/4*

\* Достоверные различия между основной группой и группой сравнения, p<0,05.

с острым течением. Однако включение в терапевтический комплекс препарата ВИФЕРОН® способствовало сокращению сроков выявления положительных результатов при ВЭ с различным характером течения в сравнении с больными, получавшими только противовирусную терапию без препарата ВИФЕРОН®. Так, при первом обследовании ЦСЖ пациентов, госпитализированных в стационар, частота выявления положительных результатов в основной группе и группе сравнения не имела достоверных различий и составила 90,5–86% случаев. Тогда как при исследовании на 15-е сутки были выявлены достоверные различия в группах. Так, среди детей основной группы в 3,8% случаев сохранялись положительные результаты исследования ЦСЖ на вирусы, а все пациенты с положительными результатами ПЦР имели врожденную хроническую инфекцию ЦНС. **Повторное исследование ЦСЖ на 21-е сутки у больных, имевших положительные результаты, выявило санацию в 100% случаев.** В отличие от основной группы у детей группы сравнения наблюдалась достоверно более медленная санация по данным ПЦР диагностики ЦСЖ и сохранение положительных результатов исследования ЦСЖ в 24% на 15-е сутки и в 6% – на 21-е сутки терапии.

**При исследовании крови было выявлено, что при остром течении достаточно проведения 14-дневного курса противовирусной терапии с включением препарата ВИФЕРОН®, что обеспечивает отрицательные результаты в 94% случаев.** Тогда как при затяжном течении ВЭ среди пациентов основной группы к 15-м суткам отрицательные результаты имели только 60% больных, а при хроническом течении – 50% боль-

ных. К 46-м суткам среди больных с ВЭ основной группы 3,7% пациентов сохраняли положительные результаты исследования крови, несмотря на проводимую терапию. В группе сравнения, как при остром, так и при затяжном и хроническом течении ВЭ, достоверно продолжительнее сохранялись положительные результаты ПЦР диагностики крови на вирусы. Так, даже при остром течении ВЭ на 21-е сутки в 15,6% случаев сохранялись положительные результаты исследования вирусов методом ПЦР. При затяжном и хроническом течении в 22,2 и 33,3% длительность санации затягивалась до 1,5 месяца, а в 11,1% – до 3 месяцев. Выявлено, что наиболее продолжительно определялись в крови и ЦСЖ нуклеиновые кислоты вирусов CMV, RV, HHV-6, тогда как возбудители HSV, VZV, EV отличались более быстрой элиминацией. **Полученные результаты свидетельствуют, что включение препарата ВИФЕРОН® в терапевтический комплекс детей с ВЭ достоверно сокращало продолжительность выявления нуклеиновых кислот вирусов в ЦСЖ и крови, ускоряя процессы эрадикации вирусов.**

Включение препарата ВИФЕРОН® в комплексную терапию ВЭ способствовало улучшению как ранних, так и отдаленных исходов ВЭ (таблица 4).

Так, случаи летального исхода наблюдались только среди пациентов группы сравнения, составили 4% и не наблюдались среди больных основной группы. Причинами летальных исходов в 1-м случае был герпетический энцефалит, протекающий с быстрым прогрессированием отека головного мозга и развитием дислокационного синдрома, во 2-м случае – врожденная инфекция CMV этиологии с развитием энцефалита в сочетании



## Частота развития остаточного двигательного дефицита достоверно сокращалась при остром и затяжном течении вирусных энцефалитов в группе детей, получавших ВИФЕРОН®

с пороками глаз и ЦНС (катарактой, гипоплазией мозжечка и мозолистого тела), со статусным течением эпилепсии и развитием вторичной генерализованной бактериальной инфекции. Частота остаточного неврологического дефицита имела тенденцию к нарастанию при увеличении длительности заболевания и чаще выявлялась при хроническом течении ВЭ в обеих группах, чем при остром и затяжном течении. Однако включение препарата ВИФЕРОН® в комплекс терапии сокращало частоту неврологических нарушений. Так, **в основной группе выздоровление без неврологического дефицита наблюдалось в 50,9% случаев, тогда как в группе сравнения – только в 22% случаев.** При этом положительные результаты были достигнуты в группе пациентов как с острым, так и с затяжным течением. Назначение

препарата ВИФЕРОН® также позволило избежать обострений – как клинических, так и лабораторных – у детей с хронической инфекцией ЦНС. Тогда как в группе сравнения обострения отмечались в 6% случаев (у 1/3 больных с хроническим течением ВЭ) и отсутствовали у детей в основной группе, что свидетельствует о предотвращении реактивации инфекции при пролонгированном использовании рекомбинантного ИФН-α2 препарата ВИФЕРОН®. **Частота развития остаточного двигательного дефицита также достоверно сокращалась при остром и затяжном течении ВЭ в группе детей, получавших ВИФЕРОН®, по сравнению с детьми, лечение которых проводилось стандартными противовирусными препаратами без препарата ВИФЕРОН®, с 50 до 29,3% и с 90 до 60% соответственно. Число пациентов, имеющих в исходе тяжелый дефицит, сокращалось при различном характере течения в 2–4 раза среди пациентов основной группы.** Достоверно уменьшалась частота развития симптоматической эпилепсии и когнитивного дефицита среди больных с острым течением, включенных в основную группу, по сравнению с группой сравнения. **Частота вегетативного состояния сократилась с 8 до 1,8%.**

Включение препарата ВИФЕРОН® в терапию ВЭ позволило улучшить не только клинические исходы, но и морфологические, что подтверждено с помощью лучевой диагностики. **Достоверно уменьшалась частота резидуальных кистозно-глиозных изменений в ЦНС при остром течении ВЭ с 50 до 22,4%** (таблица 5).

Также среди пациентов с острым течением уменьшалась частота остаточных атрофических изменений структур головного мозга в виде расширения субарахноидальных пространств и/или желудоч-

**Таблица 5.** Частота и характеристика изменений на МРТ головного мозга у детей с вирусными энцефалитами в зависимости от терапии (основная группа – с препаратом ВИФЕРОН®, группа сравнения – без препарата ВИФЕРОН®) через 1 год после терапии (n/%)

Характеристика изменений на МРТ головного мозга	Основная группа (n=53)			Группа сравнения (n=50)		
	острое, n=33	затяжное, n=10	хроническое, n=10	острое, n=32	затяжное, n=9	хроническое, n=9
Глиоз	8/24,2	4/40	10/100	16/50*	6/66,6	9/100
Кисты	8/24,2	3/30	3/30	16/50*	6/66,6*	5/55,5
Расширение САП	10/33	6/60	10/100	25/78,1*	9/100*	9/100
Расширение желудочковой системы	16/48,5	7/70	10/100	25/78,1	8/88,8	9/100
Отсутствие изменений на МРТ	22/66,6	2/20	0/0	9/28,1*	0/0	0/0

\* Достоверные различия между основной группой и группой сравнения,  $p < 0,05$  субарахноидальные пространства.



ковой системы. У пациентов с хроническим течением в основной группе реже формировались кистозные изменения. **Включение препарата ВИФЕРОН® в комплексное противовирусное лечение ВЭ у детей раннего возраста увеличило частоту восстановления «нормальной» структуры головного мозга с 28,1 до 66,6% среди пациентов с острым течением заболевания.**

Оценка состояния интерферонового статуса у детей с ВЭ при поступлении в стационар не выявило достоверных различий в 2 группах (основной и группе сравнения) (таблица 6).

Однако **на 15-е сутки в сыворотке крови у детей основной группы имело место достоверно более высокое содержание ИФН-α и более низкое содержание ИФН-γ, чем у детей группы сравнения, что можно объяснить как включение рекомбинантного ИФН-α в терапевтический комплекс, с одной стороны, так и купированием инфекционного процесса, с другой.** Достоверные различия также выявлялись и по спонтанной и индуцированной продукции ИФН-α. **При этом пациенты основной группы имели более высокие показатели, что, вероятно, связано с протективным действием**

**Таблица 6.** Динамика продукции интерферонов альфа и гамма титра in vivo и in vitro у детей с вирусными энцефалитами в зависимости от терапии (пг/мл)

Группы больных	ИФН-α (пг/мл)			ИФН-γ (пг/мл)		
	СП	в сыворотке	ИП	СП	в сыворотке	ИП
<b>до лечения</b>						
Основная группа (n=53)	64±9,8	21,3±8,5	129,5±10,4	392±80,7	209±39,6	1780±198
Группа сравнения (n=50)	60±10,4	20,9±9,1	130±15,6	389±61,5	211±27	1808±101
<b>на 15-е сутки</b>						
Основная группа (n=53)	58,6±8,2	40,2±6,9	107±10,9	112±16,9	88±14,6	1325±124
Группа сравнения (n=50)	30±7,5*	14±3,3*	77±12,9	238±28*	189±40,7*	1118±108
<b>на 45–46-е сутки</b>						
Основная группа (n=53)	42±8,5	14±2,9	204±29,9	34±9,6	20±5,2	1260±169
Группа сравнения (n=50)	11±2,5*	6±1,3	84±13,9*	94±13,6*	95±11,6*	779±96*

СП – спонтанная продукция интерферонов альфа и гамма лейкоцитами крови (in vitro) в сыворотке – содержание интерферонов альфа и гамма в сыворотке крови пациентов (in vivo).  
ИП – индуцированная продукция интерферонов альфа и гамма лейкоцитами крови (in vitro).  
\* Достоверные различия между основной группой и группой сравнения,  $p < 0,05$ .



**Таблица 7. Динамика продукции интерферонов альфа и гамма типа у детей основной группы до и после терапии препаратом ВИФЕРОН® при различном характере течения вирусных энцефалитов (пг/мл)**

Группы больных с различным характером течения	ИФН-α (пг/мл)			ИФН-γ (пг/мл)		
	СП	в сыворотке	ИП	СП	сыворотка	ИП
<b>до лечения</b>						
Острое течение, n=33	89±13,6	32,5±15,5	105,3±15	540±102	332±53,6	1980±220
Затяжное течение, n=10	80,2 ±8,9	19,9±6,5	194,2±12,2	523±110	207±47,9**	2887±303
Хроническое течение, n=10	22,8±7,6*	10,5±3,5*	89±4,0*	113±30*	98±16,3*	473±61*
<b>на 15-е сутки</b>						
Острое течение, n=33	76±14,2	49,6±8,9	136±11,2	106±33,1	98±16,2	1750±224
Затяжное течение, n=10	69±7,9	53±7,2	142±13,3	145±10,4	112±22,1	1825±105
Хроническое течение, n=10	30±2,4*	18±4,6*	43±8,2*	85±8,2	54±5,5*	400±33*
<b>на 45–46-е сутки</b>						
Острое течение, n=33	44±11,5	20±4,4	299±46,9	15±4,6	19±6	1834±231
Затяжное течение, n=10	58±10,0	15±3,1	255±22,7	19±9,8	16±5,1	1321±184
Хроническое течение, n=10	24±4,0	17,2±1,2	108±20,1*	67±8,8*	25±4,1	635±92*

СП – спонтанная продукция интерферонов альфа и гамма лейкоцитами крови (in vitro) в сыворотке – содержание интерферонов альфа и гамма в сыворотке крови пациентов (in vivo).  
ИП – индуцированная продукция интерферонов альфа и гамма лейкоцитами крови (in vitro).  
\* Достоверные различия между острым и хроническим течением, p<0,05.  
\*\* Достоверные различия между острым и затяжным течением, p<0,05.

препарата на резервные возможности клеток пациентов к синтезу ИФН-α. Тогда как у больных, не получавших рекомбинантный ИФН-α, отмечалось «истощение» собственного резерва клеток к продукции данного цитокина. Схожая картина по продукции ИФН-α наблюдалась и на 45–46-е сутки от начала лечения. **В отношении ИФН-γ индуцированная и спонтанная продукция как на 15-е, так и на 45–46-е сутки также имела достоверно более низкое значение, чем в группе сравнения** (таблица 7). При этом содержание данного цитокина в крови у пациентов группы сравнения оставалось более высоким, чем в основной группе, что можно объяснить более продолжительным течением инфекционного процесса у части детей группы сравнения.

Сравнение продукции ИФН-α и ИФН-γ типов у детей с ВЭ, получавших ВИФЕРОН®, в зависимости от характера течения заболевания, позволило выявить более существенные отклонения как по их содержанию в сыворотке крови, так и по продукции in vitro среди пациентов с хроническим течением заболевания, чем у детей с острым и затяжным течением. При этом дети с хроническим течением ВЭ как при первом обследовании, так и при повторных исследованиях крови имели достоверно более низкие показатели содержания и продукции интерферонов обоих типов, чем дети с острым и затяжным течением. Данный факт мог быть связан как с длительным течением заболевания, так и с индиви-

дуальными особенностями интерфероногенеза среди пациентов данной подгруппы. Выявленные различия доказывают необходимость в более длительном назначении противовирусной терапии с включением препаратов, содержащих рекомбинантный ИФН-α у детей с хроническим течением инфекции ЦНС.

Следует отметить, что применение препарата ВИФЕРОН® в комплексной терапии больных с ВЭ было безопасным, побочные эффекты не наблюдались.

## Применение препарата ВИФЕРОН® в комплексной терапии больных с вирусными энцефалитами было безопасным, побочные эффекты не наблюдались

В настоящее время в арсенале врачей появилось достаточно большое количество различных препаратов рекомбинантного интерферона, отличающихся дозами и способом введения (парентеральные, ректальные, для приема внутрь и для наружного использования). Недостатком инъекционных форм рекомбинантных ИФН-α является их болезненность для детей, что особенно важно при длительном применении препаратов. Кроме того, нередко инъекции сопровождаются развитием лихорадки, а в отдельных случаях и других побочных симптомов: болевого синдрома различной локализации (миалгий, артралгий), тошноты и рвоты, что негативно влияет на общее состояние пациентов, а также нередко затрудняет оценку течения основного инфекционного процесса. В отличие от инъекционных форм рекомбинантного ИФН-α2 особенностью препарата ВИФЕРОН® является простота и безболезненность применения. ВИФЕРОН® на протяжении ряда лет широко используется в педиатрической практике при многих инфекциях, но данные о его эффективности при нейроинфекциях, и в том числе при ВЭ у детей, в литературе ограничены. Нами был применен препарат ВИФЕРОН® у детей в возрасте до 3 лет, поскольку именно в этой возрастной группе в 100% случаев развивались различные побочные реакции на парентеральные формы рекомбинантного ИФН-α2, что нередко определяло необходимость отмены препарата. **В отличие от парентеральных форм ИФН-α2 ВИФЕРОН® у всех пациентов хорошо переносился и не вызвал развития нежелательных явлений.**

Известно, что терапия вирусных поражений любой локализации вызывает большие трудности по сравнению с лечением бактериальных процессов, что определяется рядом причин. Во-первых, меньшим арсеналом этиотропной терапии и отсутствием специфических препаратов на многие вирусные агенты, во-вторых, ограничением действия многих из них фазой репликации вирусов, в-третьих, высоким риском токсичности, особенно в случаях пролонгированных схем применения. **Преимуществом препарата ВИФЕРОН® является комбинированное действие препарата – противовирусное, антиоксидантное и иммуномодулирующее. Отсутствие побочных эффектов и хорошая переносимость препарата детьми раннего возраста, широкий диапазон противовирусного действия на различные вирусы позволяет не только обеспечить эффект при ВЭ различной этиологии, но и пролонгировать лечение во времени в случае затяжного и хронического течения. Проведенные нами исследования показали, что**



**применение препарата ВИФЕРОН® ускоряет эрадикацию вирусов, что помогает добиваться лучших результатов.** Большая длительность виремии, особенно при хроническом течении ВЭ по сравнению с острым, вероятно, была обусловлена недостаточной активацией клеточного звена иммунного ответа у пациентов этой группы, что и проявлялось у них достоверно более низкой продукцией ИФН-α и ИФН-γ, а также меньшим количественным содержанием ИФН-α в сыворотке крови. Можно предположить также, что к этому предрасполагают и особенности некоторых возбудителей, часть из которых способна поражать иммунокомпетентные клетки и вызывать вторичные иммунодефициты (CMV, HHV-6).

Однако назначение препарата ВИФЕРОН® позволило скорректировать изменения иммунного статуса у пациентов с ВЭ. Так, достоверно более низкие показатели индуцированной продукции ИФН-α у пациентов группы сравнения после курса противовирусной терапии в отличие от основной группы свидетельствовали об истощении резервных возможностей организма пациентов, не получающих рекомбинантные интерфероны альфа. Тогда как выявленные клинические и лабораторные результаты терапии подтверждают необходимость коррекции данных нарушений, так как это обеспечивает лучшие исходы. Если при остром течении достаточно короткого (14 дней) курса терапии, то при затяжном течении требуется более пролонгированная в течение 1–3 месяцев терапия ИФН-α2, что связано с более медленной



санацией крови и ликвора, а также с достоверно более низкими показателями интерферонотенеза уже при первом обследовании. **Низкие показатели индуцированной продукции ИФН-α при ВЭ у больных с хроническим течением также свидетельствуют, что целесообразнее использовать препараты, содержащие эндогенный ИФН, а не индукторы ИФН, поскольку внутренние резервы исчерпаны у данной группы пациентов и медикаментозная индукция может не вызвать необходимого терапевтического эффекта.**

Таким образом, полученные результаты позволяют сделать следующие выводы:

**1. Применение препарата ВИФЕРОН® в свечах в комплексной терапии вирусных энцефалитов у детей раннего возраста является безопасным и эффективным, поскольку сокращает длительность нарастания и сохранения большинства внечерепных симптомов, таких как лихорадка и экзантема, и церебральных очаговых симптомов, а также способствует улучшению исходов заболевания: предотвращению летальных исходов, сокращению частоты развития вегетативного состояния с 8 до 1,8% (p<0,01), увеличению числа пациентов, имеющих полное клиническое выздоровление без неврологического дефицита с 22 до 51% преимущественно за счет группы пациентов с острым и затяжным течением, а у больных с хроническим течением предупреждает развитие обострений.**

**2. Достоверно более благоприятные клинические исходы вирусных энцефалитов в группе детей, получавших ВИФЕРОН®, соответствовали менее тяжелому развитию морфологических изменений в ЦНС по результатам МРТ. Это проявлялось в сокращении частоты формирования кистозно-глиозных изменений в 2,1 раза, а также в увеличении числа больных, имеющих**

## Опыт НИИ детских инфекций позволяет рекомендовать ВИФЕРОН® в составе комплексной терапии вирусных энцефалитов у детей раннего возраста

**отсутствие изменений при МРТ-исследовании головного мозга после терапии с 18 до 45,2%.**

**3. Включение препарата ВИФЕРОН® в схему противовирусной терапии приводило к достоверно более быстрой элиминации возбудителей, как из крови, так и ЦСЖ, санации ликвора, что коррелировало с нормализацией показателей интерфероновой статус и обеспечивало протекцию резервных возможностей организма пациентов.**

**4. Опыт НИИ детских инфекций позволяет рекомендовать ВИФЕРОН® в составе комплексной противовирусной терапии вирусных энцефалитов у детей раннего возраста, при этом схемы назначения препарата ВИФЕРОН® должны определяться характером течения заболевания.**

**5. Включение препарата ВИФЕРОН® в комплексное лечение вирусных энцефалитов у детей раннего возраста безопасно, побочные эффекты отсутствуют.**

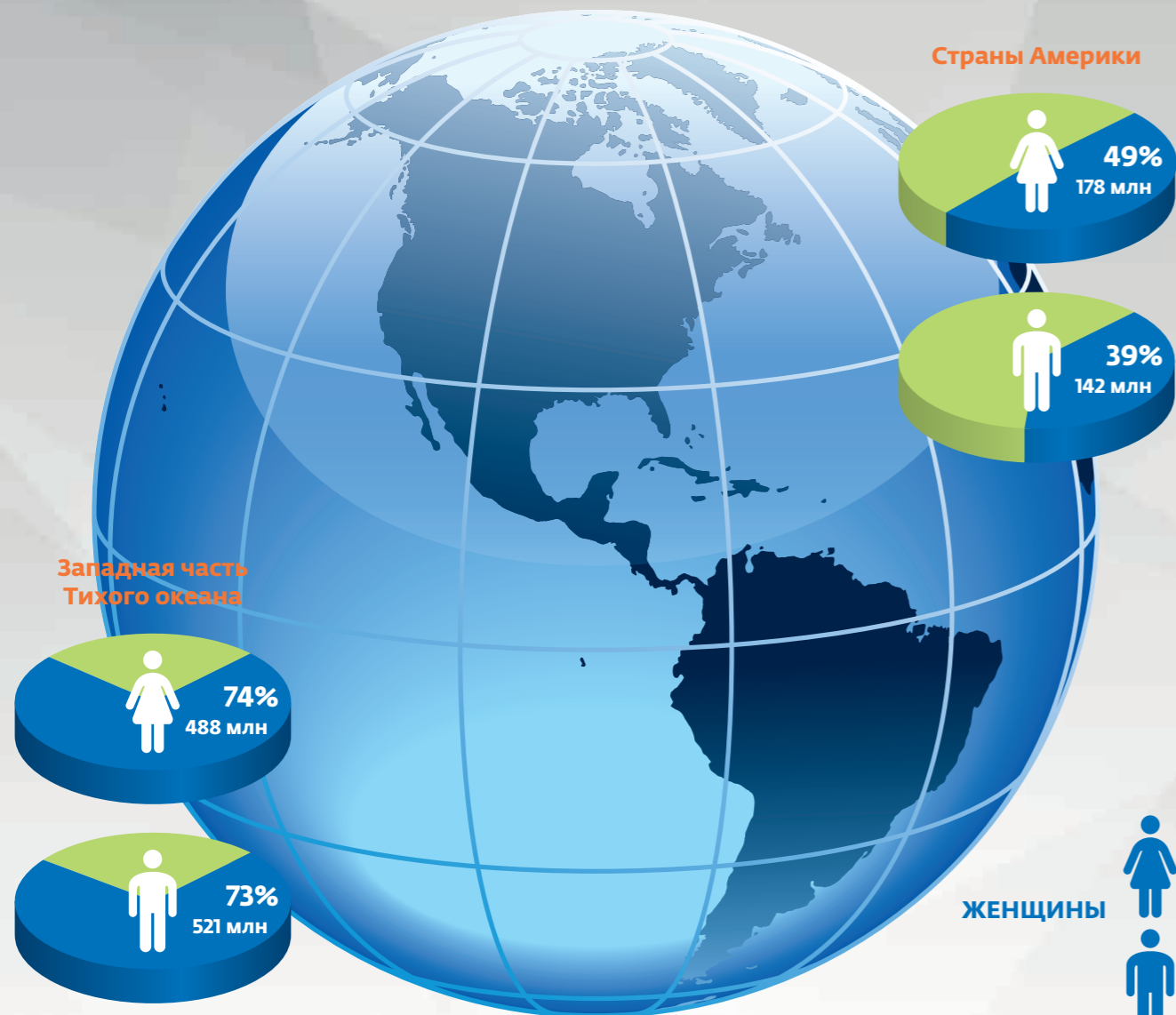
### ЛИТЕРАТУРА:

1. Протас И.И. // Герпетический энцефалит (клиника, патогенез, терапия). Руководство для врачей. – Мн.: 2000. – 176 с.
2. Сорокина М.Н., Скрипченко Н.В. // Вирусные энцефалиты и менингиты у детей. Руководство для врачей. – М: ОАО «Издательство «Медицина», 2004. – 416 с.
3. Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В., Мурина Е.А. // Энтеровирусные инфекции. Руководство для врачей. – СПб, НИИДИ, 2012. – 432 с.
4. Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Команцев В.Н. и др. // Современные особенности ветряночных энцефалитов у детей // Журнал инфектологии. – 2009. – Т. 1, №4. – С. 36–43.
5. Скрипченко Е.Ю. // Неврологические осложнения и прогноз из развития при ветряной оспе у детей // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – СПб, 2013. – 22 с.
6. Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В., Иванова Г.П. и др. // Вирусные энцефалиты у детей: учебное пособие. – СПб: Изд-во Н-Л, 2011. – 48 с.

7. Деконенко Е.П., Кузнецов В.В. // Вирусные менингиты, энцефалиты. Герпетические нейроинфекции. – Макар: София, 2012. – 242 с.
8. Скрипченко Н.В., Команцев В.Н., Вильниц А.А. и др. // Неотложные состояния при нейроинфекциях у детей (клиника, патогенез, диагностика, терапия). Медицинское пособие. – СПб, 2013. – 72 с.
9. Allan R. Tunkel, Carol A. Glaser, Karen C. Bloch et al. // The management of encephalitis: clinical practice guidelines by infectious diseases society of America // Clinical Infectious Diseases. – 2008; 47: 303–327.
10. Gerald L. Mandell, John E. Bennett, Raphael Dolin // Principles and Practice of Infectious Diseases. Part II. Major clinical syndrome. Chapter 87. Encephalitis. – 2010. – 1243–1263.
11. Robert B. Daroff, Gerald M. Fenichel, Joseph Jankovic et al. // Bredley's Neurology in clinical practice. Infections of the Nervous System. Viral Encephalitis and Meningitis. Chapter 53B. – 2012: 1231–1258.
12. Шабалов Н.П. // Неонатология: учебное пособие в 2 т. Т. II. 3-е изд., испр. и доп. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – 640 с.
13. Скрипченко Н.В., Скоромец А.П., Сорокина М.Н. // Поражение нервной системы при врожденных инфекциях. – СПб, 2003. – 48 с.
14. Иванова Г.П. // Лейкоэнцефалиты у детей (дифференциально-диагностические, патогенетические и терапевтические аспекты) // Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. – СПб, 2012. – 44 с.
15. Jeffrey M. Bergelson, Samir S. Shah, Theoklis E. Zaoutis Congenital Infections / Pediatric Infectious Diseases: The Requisites in Pediatrics, First Edition; 2008; Chapter 30, 277–283.
16. Kimberlin D.W., Lin C.Y., Jacobs R.F., [et al.] Natural history of neonatal herpes simplex virus infections in the acyclovir era / Pediatrics. 2001;108: 223–229.
17. Kimberlin D.W., Lin C.Y., Jacobs R.F., [et al.] Safety and efficacy of high-dose intravenous acyclovir in the management of neonatal herpes simplex virus infections / Pediatrics. 2001; 108: 230–238.
18. Frenkel L.M. // Challenges in the Diagnosis and Management of Neonatal Herpes Simplex Virus Encephalitis // Pediatrics – 2005; 115(3):795–797.
19. Richard J. // Baringer Herpes simplex infections of the nervous system // Neurol.Clin. – 2008; V.26 (3): 657–674.
20. Fabio Natale, Bianca Bizzarri, Antonella Castronova et al. // Neonatal herpes simplex infection // Early human development / – 2013: 73–75.
21. Белозерцев Е.С., Буланьков Ю.И. // Болезни герпесвирусной группы. – Элиста: АПП «Джангар». – 2005. – 64 с.
22. Karen L. Mossman, Ali A. Ashkar // Herpesviruses and the Innate Immune Response (Review) // Viral Immunology. – 2005, 18(2): 267–281.
23. Покровский В.И., Лобзин Ю.В., Волжанин В.М. и др. // Инфекции нервной системы с прогрессирующим течением. – СПб: ООО «Изд-во ФОЛИАНТ», 2007. – 264 с.
24. Gerald L. Mandell, John E. Bennett, Raphael Dolin // Principles and Practice of Infectious Diseases. Chapter 138. Cytomegalovirus, 2010. – 1971–1987.
25. Cariad M. Evans, Goura Kudesia, Mike Kendrick // Management of herpesvirus infections (Review) // International Journal of Antimicrobial Agents, 2013; 42: 119–128.
26. Скрипченко Н.В., Иванова Г.П. // Клещевые инфекции у детей. – М.: Медицина, 2008. – 424 с.
27. Иванова Г.П., Скрипченко Н.В., Моргацкий Н.В. // Способ лечения лейкоэнцефалитов у детей. Патент России №2348411. 10.03.2009.
28. Иванова Г.П., Скрипченко Н.В. // Клинические рекомендации по диагностике и лечению вирусных энцефалитов. Детская неврология. Выпуск 1. Клинические рекомендации. // Под ред. Гузевой В.И. – Москва: ООО «МК», 2014 – С. 229–265.
29. Женщина, ребенок и ВИЧ // Под ред. акад. РАМН Белякова Н.А., проф. Рахманиной Н.Ю., проф. Рахмановой А.Г. – СПб: Балтийский медицинский образовательный центр, 2012. – 600 с.
30. Ершов Ф.И., Готовцева Е.П. // Взаимодействие системы интерферона с нервной и эндокринной системами // Интерферон-98: Сб. научн. трудов. – М., 1989. – С. 12–16.
31. Шабалина Н.Б., Длин В.В., Малиновская В.В., Малашина О.А. и др. // Интерфероновая система человека: биологическая роль и взаимосвязь с иммунной системой // Российский вестник перинатологии и педиатрии. –1995. – №5. – С. 29–34.
32. Добрица В.И., Ботерашвили Н.М., Добрица Е.В. // Современные иммуномодуляторы для клинического применения. Руководство для врачей. – СПб.: Политехника, 2001. – 251 с.
33. Малиновская В.В., Деленян Н.В., Ариненко Р.Ю. // Виферон – комплексный противовирусный и иммуномодулирующий препарат для детей и взрослых. Руководство для врачей. – М., 2006. – 87 с.
34. Скрипченко Н.В., Малиновская В.В., Железникова Г.Ф., Матюнина Н.В. // Цитокины и интратекальный гомеостаз: причинно-следственные взаимоотношения // Научно-практический журнал Нейрохирургия и неврология детского возраста. – 2013. – №1. – С. 40–50.
35. Железникова Г.Ф., Скрипченко Н.В. // Факторы иммунной защиты в цереброспинальной жидкости при вирусных инфекциях центральной нервной системы // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2012. – Т. 112, №4. – С. 83–88.



# Герпес в цифрах



## Распространенность ВПГ-1 в мире среди людей в возрасте 0–49 лет в 2012 году



Подсчеты заболеваемости ВПГ-1 среди населения России в последние годы не проводились.



При отсутствии лечения смертность инфицированных новорожденных составляет **60%**<sup>1</sup>



Более **500** млн человек в возрасте 15–49 лет имеют генитальную инфекцию, вызванную либо ВПГ-1, либо ВПГ-2<sup>1</sup>



ВПГ-1 инфицированы более **3,7** млрд человек в возрасте до 50 лет, или **67%** населения<sup>1</sup>

В 2012 году примерно **267** млн женщин и **150** млн мужчин инфицированы ВПГ-2<sup>1</sup>



**46,9%** достигает заболеваемость ВПГ среди людей в возрасте 20–29 лет в России<sup>2</sup>



Около **140** млн человек в возрасте 15–49 лет имеют генитальную инфекцию ВПГ-1<sup>1</sup>



Максимальный показатель заболеваемости генитальным герпесом в РФ приходится на женщин 18–19 лет и достигает **93** случаев на 100 тыс. населения, а в Москве – **247,7** случая на 100 тыс.<sup>2</sup>



<sup>1</sup> Всемирная организация здравоохранения.  
<sup>2</sup> А.А. Халдин, Д.В. Баскакова. Эпидемиологические аспекты заболеваний, вызываемых вирусом простого герпеса (обзор литературы). – Том 9. – №1. – 2007.



## Алексей Халдин: «Мы придерживаемся принципа персонифицированной терапии герпетических инфекций»

**АЛЕКСЕЙ АНАТОЛЬЕВИЧ ХАЛДИН**, ПРОФЕССОР, Д.М.Н., ВЕДУЩИЙ НАУЧНЫЙ СОТРУДНИК МОСКОВСКОГО НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОГО ЦЕНТРА ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ И КОСМЕТОЛОГИИ ДЕПАРТАМЕНТА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ, ОДИН ИЗ ВЕДУЩИХ СПЕЦИАЛИСТОВ В ВОПРОСАХ ЛЕЧЕНИЯ ГЕРПЕТИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ. АВТОР МНОЖЕСТВА МЕТОДИЧЕСКИХ ПОСОБИЙ ДЛЯ ВРАЧЕЙ И СТАТЕЙ В МЕДИЦИНСКИХ ИЗДАНИЯХ.



**Почему именно герпес-вирусные инфекции стали вашим научным приоритетом? Как давно вы занимаетесь этой проблемой?**

Совместно с моими учителями М.А. Самгиным и В.В. Малиновской я занимаюсь проблемой герпетических инфекций почти три десятка лет. В следующем году будет ровно 30 лет. За это время сделано действительно много – описано несколько новых разновидностей простого герпеса, предло-

жены концепции и алгоритмы лечения и профилактики герпес-вирусных инфекций, обоснованы особенности иммунопатогенеза обострений ВПГ.

**Какие особенности течения герпетических инфекций можно выделить на современном этапе?**

В настоящее время можно отметить, пожалуй, две основные особенности течения герпетиче-

ских инфекций – это резкое их «омоложение», то есть дебют заболевания в более раннем возрасте, и нарастание патоморфоза клинических проявлений на коже и видимых слизистых. Также на фоне роста часто рецидивирующих форм простого герпеса все чаще наблюдаются системные формы заболевания. Отмечу также, что сейчас наблюдается тенденция к постоянному росту заболеваемости герпетическими инфекциями, в том числе в нетипичных формах. Причина всего этого, как ни странно, в нашем образе жизни, а точнее – в ухудшении экологии и стрессах. Именно они негативно сказываются на иммунной системе, а значит, на способности организма сопротивляться инфекции.

**Как организована медицинская помощь пациентам с герпетическими инфекциями в России? Какие специалисты сталкиваются с этой проблемой?**

За исключением Москвы каких-либо особенностей в организации специализированной помощи для пациентов с герпетическими инфекциями нет. Пациенты обращаются к врачам дерматовенерологам, гинекологам или инфекционистам. В Москве в рамках оказания специализированной помощи при поддержке главного дерматовенеролога ДЗМ создан Центр вирусной патологии кожи как структурного подразделения Московского научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы.

Центр был создан в связи с неблагоприятной ситуацией по вирусным заболеваниям, в частности в Москве, по инициативе первого заместителя руководителя Департамента здравоохранения города Москвы Николая Николаевича Потеева. Мы оказываем специализированную помощь в борьбе с вирусами кожи, используя новые современные разработки и подходы к лечению, иммунопрофилактику. Эти методики не задействованы в обычных медицинских учреждениях, ведь не все врачи владеют навыками иммунологов, не все способны расшифровать иммунограмму и корректно назначить конкретному пациенту иммунную терапию. В принципе, в Центре вирусной патологии кожи используется подход, рекомендованный Министерством здравоохранения, – персонифицированная медицина, индивидуальный подбор лечения для пациента.

**Известно, что одним из оценочных показателей течения герпетических инфекций является частота рецидивов. Существует ли классификация пациентов в зависимости от этого показателя?**

Да, конечно. Только о ней почему-то часто забывают. В зависимости от частоты рецидивов простого герпеса принято говорить о легком течении заболевания, если обострения возникают 1–2 раза в год; умеренной тяжести – при рецидивах 3–4 раза в год и о тяжелом течении, если рецидивы бывают 6 и более раз в год. Собственно, на этом всегда строилась тактика ведения больных, а вовсе не на локализации высыпаний простого герпеса, что сегодня навязывается нам нашими зарубежными коллегами и партнерами.

**В чем состоят основные принципы терапии пациентов с герпетической инфекцией? Как они отличаются в зависимости от тяжести протекания и наличия рецидивов?**

На мой взгляд, главным принципом является именно оценка тяжести течения герпес-вирусного процесса. При легком течении вполне достаточно правильно научить пациента купировать обострения своевременным применением противовирусных средств. А вот в остальных случаях следует тестировать систему иммунитета, чтобы определить возможность ее коррекции. Но, подчеркну еще раз, мы придерживаемся принципа персонифицированной терапии, которая учитывает как анамнез пациента, так и нюансы течения заболевания у него, поэтому заочно конкретные практические рекомендации дать невозможно.

**Каким препаратам, способным выступать в качестве терапии герпетических инфекций, вы отдаете предпочтение? Какое место в терапии занимают препараты интерферона?**

Можно отметить две основные особенности течения герпетических инфекций – резкое их «омоложение» и нарастание патоморфоза клинических проявлений на коже и видимых слизистых



## Применение интерферонов снижает количество рецидивов герпеса. Сейчас мы запускаем полномасштабное исследование, чтобы подтвердить ранее полученные результаты

В настоящее время в Центре вирусной патологии кожи, научным руководителем которого я являюсь, мы используем ациклические синтетические нуклеозиды (ацикловир, валацикловир, фамцикловир) и альфа-2b-интерфероны (ВИФЕРОН®), реже используется герпетическая вакцина. Как показали наши ранние научные исследования, применение интерферонов снижает количество рецидивов герпеса. Сейчас мы запускаем еще одно полномасштабное исследование, чтобы подтвердить ранее полученные результаты. Это исследование, которое основывается на принципах доказательной медицины, уже находится на стадии согласования разрешительной документации.

### В чем основные особенности препарата ВИФЕРОН® перед аналогичными препаратами? В чем его преимущества?

ВИФЕРОН® является действительно особенным препаратом из группы альфа-2b-интерферонов. К сожалению, не все понимают, что его уникальность заключается не только в ректальном использовании, но, самое главное, в комбинации альфа-2b-интерферона с антиоксидантами (витаминами С и Е), которые повышают его эффективность и безопасность за счет минимизации побочных эффектов, присущих системным инъекционным интерферонам и большинству других ректальных форм альфа-2b-интерферона.

Показательно, что именно ВИФЕРОН® официально разрешен к применению для детей с первого дня жизни и беременных с 14-й недели гестации. Так что гинекологи и педиатры стараются назначать именно этот препарат, поскольку его эффек-

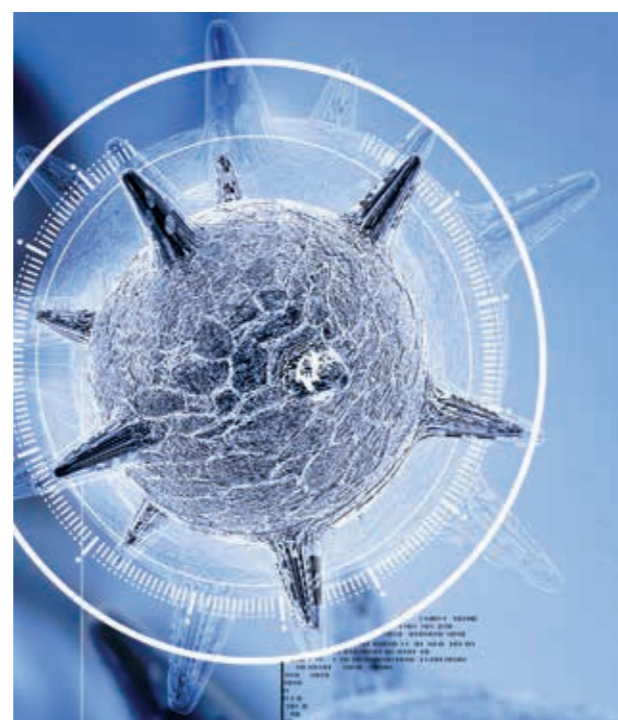
тивность и безопасность подтверждены, а также накоплен огромный клинический опыт по использованию ВИФЕРОН® для терапии этих категорий пациентов.

### Есть ли отличия в подходах к диагностике и лечению пациентов с герпетической инфекцией в российской и общемировой практике?

Безусловно, у российских ученых есть свое видение подходов к терапии и профилактике герпес-вирусных инфекций. Многие специалисты у нас в стране считают, что вопросы профилактики простого герпеса можно решить только при помощи иммунных средств, так как в основе обострений лежат нарушения иммунной системы.

За рубежом придерживаются другого подхода к лечению герпетической инфекции в силу объективных ограничений: у них пока нет средств иммунной профилактики, поэтому в лечении используются лишь противовирусные средства. Российская же школа считает, что купировать заболевание следует противовирусными препаратами, а профилактика может быть только иммунной. Кроме того, у нас есть также практика использования препаратов интерферона в терапии герпес-вирусных инфекций.

Но, безусловно, много и общего с зарубежной практикой. Это касается главным образом ациклических синтетических нуклеозидов, которые заслуженно входят во все мировые стандарты терапии герпетических инфекций.



## Актуально о терапии герпетических инфекций

В ПОСЛЕДНЕЕ ВРЕМЯ ГЕРПЕС-ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ ЗАНИМАЮТ ЛИДИРУЮЩИЕ ПОЗИЦИИ В ИНФЕКЦИОННОЙ ПАТОЛОГИИ. ПО ДАННЫМ ВОЗ, 3,7 МЛРД ЧЕЛОВЕК В МИРЕ В ВОЗРАСТЕ ДО 50 ЛЕТ (67%) ИНФИЦИРОВАННЫ ВИРУСОМ ПРОСТОГО ГЕРПЕСА I ТИПА (ВПГ-1) И ОКОЛО 417 МЛН ЧЕЛОВЕК В ВОЗРАСТЕ 15–49 ЛЕТ (11%) ИНФИЦИРОВАННЫ ВИРУСОМ ПРОСТОГО ГЕРПЕСА II ТИПА (ВПГ-2) [1].

Для терапии герпетических инфекций используются специфические противовирусные химиопрепараты – аналоги нуклеозидов: ацикловир и препараты второго поколения – валацикловир и фамцикловир. Однако при лечении возникают определенные трудности, связанные как с высокой стоимостью этих препаратов, так и с постоянным ростом лекарственной устойчивости вирусов герпеса [2].

Изучение механизмов репликации герпес-вирусов показало, что специфические противогерпетические препараты быстро и эффективно купируют приступ острой инфекции, однако не влияют на повторное рецидивирование ее хронической формы. Учитывая, что при хронической инфекции имеет место развитие иммунодефицитных состояний, большинство исследователей считают целесообразным совместное применение противогерпетических и иммуномодулирующих препаратов.

Интерферон альфа человека является естественным белком, который вырабатывается в организ-

ме в ответ на любую инфекцию. Интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный является его полным аналогом и обладает противовирусными, иммуномодулирующими и антипролиферативными свойствами. В исследованиях показана высокая активность рекомбинантного человеческого интерферона альфа-2b в отношении герпес-вирусов как *in vitro*, так и *in vivo*. Показана также синергидная активность между интерфероном альфа-2b и антиоксидантами: в присутствии аскорбиновой кислоты и альфа-токоферола ацетата специфическая противовирусная активность ИФН альфа-2b увеличивалась в несколько раз [1]. Комбинирование лекарственных средств позволяет получать высокий эффект от терапии при меньших концентрациях препаратов. Благодаря объединению различных механизмов действия – непосредственное воздействие на синтез ДНК вирусов, который обеспечивают нуклеозиды, а также блокирование распространения вируса и восстановление иммунной системы за счет интерферона альфа-2b – значительно повышается эффективность проводимой терапии при снижении концентрации используемых лекарственных средств. Исследования [5, 6, 7] доказывают, что совместное использование специфических противогерпес-вирусных препаратов, интерферона альфа-2b и антиоксидантов значительно повышает эффективность проводимой терапии при одновременном снижении токсичности. Также показано, что такая комбинированная терапия может быть эффективна в отношении вирусов с лекарственной устойчивостью к химиопрепаратам.

### ЛИТЕРАТУРА:

1. WHO Media centre, January, 2016.
2. Frobert E., Burrell S., Ducastelle-Lepretre S. et al. // Resistance of herpes simplex viruses to acyclovir: an update from a ten-year survey in France // *Antiviral Res.* – 2014. – Nov; 111, P. 36–41.
3. Васильев А.Н., Дерябин П.Г., Галегов Г.А. // Антивирусная активность рекомбинантного интерферона альфа-2b в комбинации с некоторыми антиоксидантами // *Антибиотики и химиотерапия.* – 2011. – №6. – С. 27–32.
4. Васильев А.Н. // Оценка влияния антиоксидантов на специфическую противовирусную активность интерферона альфа-2b человеческого рекомбинантного в отношении вируса простого герпеса в культуре клеток // *Антибиотики и химиотерапия.* – 2010.
5. Taylor J.L., Tom P., O'Brien W.J. // Combined effects of interferon-alpha and acyclovir on herpes simplex virus type 1 DNA polymerase and alkaline DNase // *Antiviral Res.* – 1998. – May; 38(2):95–106.
6. Темичева Е.В. // Интерфероновый статус при рецидивирующем герпесе гениталий и коррекция его нарушений: Дисс. ... канд. мед. наук. – М., 1989.
7. Выжлова Е.Н. // Антивирусная активность новой лекарственной формы интерферона для местного применения: Дисс. ... канд. биол. наук. – М., 2008.





## Война с невидимым врагом. Изучение вирусов – дело всей жизни

### АНТОНИНА КОНСТАНТИНОВНА ШУБЛАДЗЕ

ПО ПРАВУ ВХОДИТ В ЧИСЛО ВЫДАЮЩИХСЯ СОВЕТСКИХ ВИРУСОЛОГОВ ПЕРВОГО ПОКОЛЕНИЯ, ФАКТИЧЕСКИ СОЗДАВШИХ ЭТУ НАУКУ. ОНА ОДИН ИЗ ОСНОВОПОЛОЖНИКОВ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ВИРУСОЛОГИИ, ДОКТОР МЕДИЦИНСКИХ НАУК, ЧЛЕН-КОРРЕСПОНДЕНТ АМН СССР, АВТОР ПОЛУДЕСЯТКА МОНОГРАФИЙ, ЛАУРЕАТ СТАЛИНСКОЙ ПРЕМИИ (1941 г.), ПРЕМИИ СОВЕТА МИНИСТРОВ СССР И ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ, ОБЩЕСТВЕННЫЙ ДЕЯТЕЛЬ, НО ПРЕЖДЕ ВСЕГО – ВЫДАЮЩИЙСЯ УЧЕНЫЙ И ПРЕКРАСНЫЙ ЧЕЛОВЕК, ПРЕДАННЫЙ СВОЕМУ ДЕЛУ.



**А**нтонина Константиновна родилась в Ташкенте 15 апреля 1909 года. Ее долгий путь в вирусологии начался в Москве – в 1932 году она окончила 1-й Московский медицинский институт. После учебы стала научным сотрудником Московского НИИ вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова. Ее научным наставником стал Лев Александрович Зильбер, заведующий первой в стране вирусологической лаборатории (1935 г.). И это был один из тех переломных моментов, ко-

торый определяет дальнейший жизненный путь. Именно в вирусологической лаборатории произошло становление Антонины Константиновны и других молодых ученых того времени, которые позже будут названы «вирусологами первого поколения».

В ходе совместной работы с Львом Зильбером определился основной научный интерес Шубладзе – изучение энцефалита. Прежде всего помогла практика: Антонина Константиновна вошла в состав легендарной дальневосточной

экспедиции Наркомздрава СССР – в 1937 году ученые отправились исследовать неизвестное инфекционное заболевание центральной нервной системы.

Немного истории: из-за внешней угрозы милитаристской Японии Советский Союз вынужден был держать на Дальнем Востоке, прямо в тайге, крупные войсковые соединения, поэтому неизвестная нейроинфекция, которая часто заканчивалась смертью больного, негативно отражалась на обороноспособности страны. Местные медики изначально классифицировали непонятное заболевание как «токсический грипп». Лишь в 1935 году удалось определить, что это энцефалит. Но какой? Как он распространяется? Как от него уберечься и возможно ли излечение? На все эти вопросы у медицины того времени не было ответов. В итоге сам нарком обороны маршал Клим Ворошилов обратился в Наркомат здравоохранения с просьбой о помощи. Так и началась подготовка экспедиции.

Антонина Шубладзе вошла в Южный отряд под руководством Льва Зильбера, параллельно с ними над той же задачей работал Северный отряд, которым руководила Елизавета Левкович. Обе команды делали одну и ту же работу параллельно, «для того чтобы быть уверенными в результате». Всего в составе экспедиции было около двадцати человек, в том числе молодые вирусологи, чьи имена позже войдут в историю науки, а сами они создадут собственные научные направления и школы: Антонина Шубладзе, Валентин Соловьев, Елизавета Левкович, Михаил Чумаков (основатель Института полиомиелита и вирусных энцефалитов РАМН).

15 мая экспедиция прибыла в Хабаровск, а 15 августа работа была завершена: всего за три месяца участникам удалось установить этиологию нового заболевания и его нозологическую самостоятельность, выделить 29 штаммов возбудителя, установить «виновников» передачи инфекции – клещей, описать патологическую анатомию, клинику заболевания.

Профессор Гарри Израйлевич Абелев, специалист в области иммунологии и онкологии, так сказал о результатах экспедиции: «Эта работа, можно без преувеличения сказать, создала советскую медицинскую вирусологию, она остается классическим исследованием в этой области. В ней сложилась советская вирусологическая школа»<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Вениамин Каверин. «Эпилог», 1979 г.

## Антонина Константиновна вошла в состав легендарной дальневосточной экспедиции Наркомздрава СССР 1937 года, в ходе которой был открыт вирус энцефалита

В экспедиции было тяжело – кругом непролазная тайга, глушь. Разлилась река Обор, пришлось спасать оборудование и лабораторию. Работали по 12 часов в сутки, так что участники экспедиции очень уставали. Несколько сотрудников – Михаил Чумаков и лаборантка Гневашева – заразились клещевым энцефалитом, на время потерял зрение Валентин Соловьев.

Во время экспедиции самый опасный опыт с заражением обезьян вирусом клещевого энцефалита произвел сам Лев Зильбер с помощью Антонины Шубладзе. Действие уже открытого вируса решено было проверить на японских макаках – воспроизвести у них энцефалит разными методами. Лев Зильбер вспоминал: «Мы были пионерами в этой области, мы были первыми людьми на земле, которые держали в руках этот неизвестный ранее вирус».

После того как основная работа была сделана – вирус нашли и вывели, – Лев Зильбер отдал себя изучению вируса рака, а точнее, саркомы кур, все оставшиеся опыты по изучению энцефалита он поручил Антонине Шубладзе и Валентину Соловьеву.

15 сентября 1937 года газета «Правда» сообщила о выдающемся успехе, которого советские ученые добились в экспедиции на Дальний Восток, и в то же самое время Лев Зильбер и еще два участника «похода» были арестованы по ложному обвинению в том, что тайно распространяли японский энцефалит на Дальнем Востоке.



Так что первая статья по результатам экспедиции, «Этиология весенне-летнего эпидемического энцефалита» («Архив биологических наук, 1938 г.) была опубликована без их фамилий. Через двадцать лет, точнее, в двадцатилетнюю годовщину открытия вируса, другие участники экспедиции написали, подписали и опубликовали («Вопросы вирусологии» (№3, 1957 г.) письмо с просьбой восстановить историческую справедливость и включить имена незаслуженно забытых участников экспедиции.

Разумеется, Антонина Шубладзе не могла не подписать это письмо, не могла не выступить в защиту учителя и коллег из преданности общему делу и из соображений совести – за открытие возбудителей сезонного энцефалита и за разработку успешно применяемых методов его лечения она получила Сталинскую премию СССР в области науки первой степени (1941 г.).

Как это часто бывает в жизни, экспедиция на Дальний Восток стала знаковой для Антонины Константиновны не только в профессиональном плане, но и в личном. Работавшие вместе над изучением вируса энцефалита Антонина Шубладзе и Валентин Соловьев позже поженились и всю оставшуюся жизнь шли рука об руку.

Валентин Дмитриевич организовал и возглавил лабораторию энцефалитов в Центральном институте эпидемиологии и микробиологии, которая позже превратилась в Институт эпидемиологии и микробиологии имени Н.Ф. Гамалеи. Там впоследствии работали многие именитые вирусологи, а Соловьев возглавил отдел противовирусного иммунитета. Именно этот отдел, то есть Валентин Дмитриевич и его ученики, занимался изучением интерферонов и возможностей их применения в вирусологии. В 1966–1967 годах впервые в мировой практике препараты интерферона были использованы для профилактики гриппа, а в 1970 году вышла монография «Интерферон в теории и практике медицины» (В.Д. Соловьев, Т.А. Бектимиров), дважды переизданная, переведенная и издаваемая за рубежом.

Антонина Константиновна в 1939–1946 годах заведовала вирусологической лабораторией Центрального НИИ эпидемиологии и микробиологии НКЗ СССР, в 1943 году получила звание доктора медицинских наук.

Вся ее дальнейшая работа в науке во многом была связана не только с вирусом энцефали-

та, не только с арбовирусами (переносимыми членистоногими) в целом – спектр научных интересов Антонины Константиновны в вирусологии был достаточно широк. Достаточно взглянуть на список ее монографий: «Демиелинизирующие энцефаломиелиты. Острый рассеянный энцефаломиелит, множественный склероз» (М.С. Маргулис, В.Д. Соловьев, А.К. Шубладзе, 1947 г.); «Эпидемический гепатит (болезнь Боткина)» (Е.М. Тареев, А.К. Шубладзе, 1964 г.); «Этиология вирусных гепатитов» (А.К. Шубладзе, И.Ф. Баринский, 1978 г.); «Герпес» (А.К. Шубладзе, Т.М. Маевская, 1971 г.); «Герпес (этиология, диагностика, лечение)» (И.Ф. Баринский, А.К. Шубладзе, 1986 г.).

Антонина Константиновна стала автором и соавтором многих открытий, имевших важнейшее значение в развитии и становлении вирусологии, а также в лечении опасных и неизвестных до этого болезней. В 1949 году впервые в нашей стране был выделен вирус эпидемического паротита. В 1960-е годы совместно с учениками она запатентовала новый способ диагностики гепатита А и продолжила изучение болезни Боткина, в результате чего были получены несколько десятков штаммов вирусов. Выпустила монографии «Вирусемия при острых и хронических инфекциях» (1974 г.) и «Лейкоцитарные культуры в вирусологических исследованиях» (1980 г.). Она подробно исследовала герпес-вирусную инфекцию – так, в монографии «Этиология хронических вирусных нейроинфекций» (1984 г.) описана взаимосвязь вирусной нагрузки и клинической формы



В. Д. Соловьев и А. К. Шубладзе

## Исследования А.К. Шубладзе в разных областях науки помогли многим и продолжают помогать до сих пор. Это, наверное, и есть бессмертие ученого и его главное достижение

заболевания и обозначена прямо пропорциональная зависимость между инфекционной дозой и объемом вводимого вирусного материала: чем больше в клетки организма попадает вирусных частиц, тем больше очаг инфекционного поражения организма. Изучение биологических свойств вируса герпеса и закономерности иммунного ответа при герпетической инфекции привело к созданию терапевтической герпетической вакцины. Благо исследовательская база была, и серьезная: тридцать лет, с 1946 по 1976 год, Антонина Константиновна заведовала лабораторией вирусных энцефалитов, а затем – лабораторией сравнительной вирусологии НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского АМН СССР. Она признана пионером в области разработки методов диагностики гриппа при помощи реакции гемагглютинации, в области создания вакцин против арбовирусных инфекций, рассеянного энцефаломиелита, множественного склероза, рецидивирующего герпеса. А.К. Шубладзе от-

крыла феномен, объясняющий роль эритроцитов в рассеивании вирусов в организме.

Еще одним важнейшим аспектом научной деятельности Антонины Константиновны был ее талант наставника и желание делиться своими знаниями с другими, развивать вирусологию и привлекать молодых талантливых ученых в эту область науки. А.К. Шубладзе вместе со своей ученицей С.Я. Гайдамович стала автором первого в стране учебника «Краткий курс по практической вирусологии» (1954 г.). Антонина Константиновна по праву считается создателем школы отечественных вирусологов, среди ее учеников – кандидаты и доктора медицинских наук и даже академик О.Г. Анджапаридзе. Также в плеяде талантливых вирусологов, чьим наставником была в свое время А.К. Шубладзе, – М.А. Селимов, Р.М. Выгабов, И.Ф. Баринский, В.А. Ананьев, С.Я. Гайдамович.

Орден Трудового Красного Знамени, орден «Знак Почета», многочисленные медали – ее выдающаяся работа в вирусологии регулярно отмечали наградами. В 1984 году Антонина Константиновна получила премию Совета Министров СССР. Не осталась она в стороне и от общественной работы: редактор редакционного отдела «Вирусология» третьего издания Большой медицинской энциклопедии, член Комитета советских женщин – она успевала все. «Помимо всего прочего, она всегда была красивой, обаятельной женщиной», – добавляет Феликс Иванович Ершов, заведующий отделом интерферонов и лаборатории интерфероногенеза в Научно-исследовательском институте эпидемиологии и микробиологии имени Н.Ф. Гамалеи.

Отечественная вирусология запомнит ее за упорство, трудолюбие, за способность не только к ярким озарениям, но и к усердной многодневной работе; ее исследования в самых разных областях науки помогли десяткам больных и продолжают помогать до сих пор. Это, наверное, и есть бессмертие ученого, его главная цель и достижение.

### ОТВЕТЫ НА КРОССВОРД НА СТР. 48

#### ПО ГОРИЗОНТАЛИ:

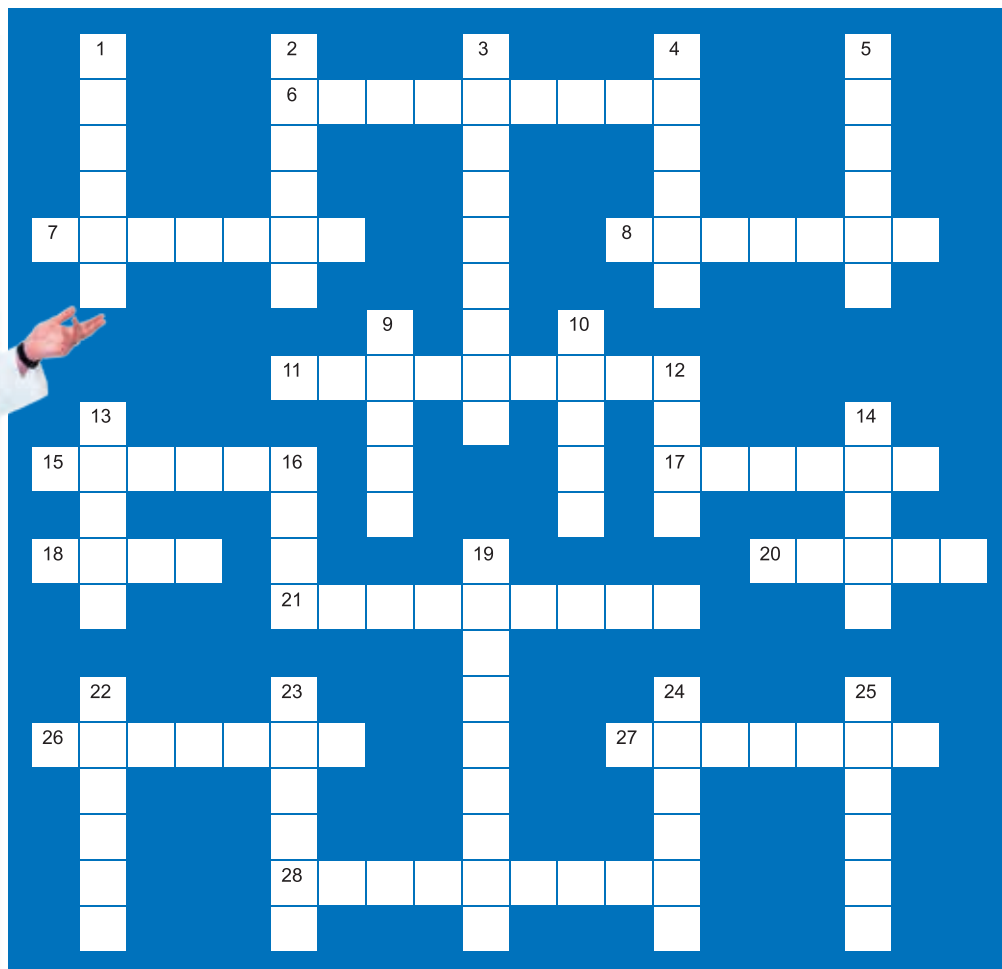
6. Иммунитет. 7. Биопсия. 8. Симптом. 11. Консилиум. 15. Карлес. 17. Зрение. 18. Укол. 20. Альфа. 21. Диспепсия. 26. Тетанус. 27. Степень. 28. Риновирус.

#### ПО ВЕРТИКАЛИ:

1. Бурсит. 2. Диализ. 3. Энцефалит. 4. Стадия. 5. Уролог. 9. Анель. 10. Химия. 12. Мазь. 13. Маска. 14. Питье. 16. СПИД. 19. Лекарство. 21. Редька. 22. Курорт. 23. Стресс. 24. Интерн.



## Кроссворд



### ПО ГОРИЗОНТАЛИ:

**6.** Невосприимчивость организма к различным инфекционным агентам. **7.** Прижизненное взятие тканей, органов или взвеси клеток для микроскопического исследования с диагностической целью. **8.** Признак заболевания. **11.** Совещание врачей одной или разных специальностей с целью вынесения заключения о состоянии здоровья пациента. **15.** Дыра в зубе. **17.** Что проверяет офтальмолог. **18.** Инъекция. **20.** Интерфероны I типа. **21.** Нарушение работы желудочно-кишечного тракта, расстройства пищеварения различного характера. **26.** Столбняк. **27.** Звание в научной среде. **28.** Возбудитель ОРЗ.

### ПО ВЕРТИКАЛИ:

**1.** Воспаление слизистых сумок в области суставов. **2.** Внепочечное очищение крови путем диффузии и частично конвекции через искусственную полупро-

ницаемую мембрану. **3.** Группа заболеваний, характеризующихся воспалением головного мозга. **4.** Этап в классификации тяжести болезни. **5.** «Мужской» врач. **9.** Доминик ... (1679–1730 гг.) – французский хирург, изобретатель разновидности медицинского шприца, названного его именем. **10.** Один из обязательных экзаменов для поступления в медицинский вуз. **12.** «Наследие» А.В. Вишневого. **13.** Одноразовое индивидуальное средство защиты органов дыхания от инфекций, передающихся воздушно-капельным путем. **14.** При высокой температуре прописывают обильное... **16.** Конечная стадия ВИЧ-инфекции. **19.** Медикаментозное средство (синоним). **21.** В народной медицине используют вместе с медом для лечения горла. **22.** Место, куда едут с целью лечения, профилактики заболеваний и оздоровления. **23.** Реакция организма на неблагоприятные и негативные внешние воздействия. **24.** Выпускник медицинского вуза, проходящий практику в лечебном учреждении.