Министерство Здравоохранения РФ
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»

Каримова И.М, Чернова Н.И.

Кафедра кожных и венерических болезней

«СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ГЕРПЕСА»

Пособие для врачей дерматовенерологов

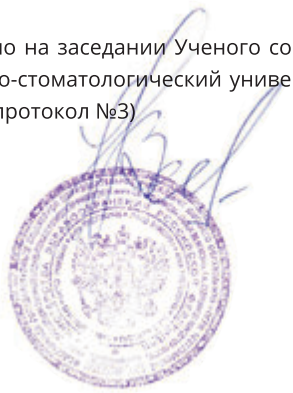
Москва 2016

«СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ГЕРПЕСА»

Пособие для врачей дерматовенерологов

21 октября 2016 года пособие утверждено на заседании Ученого совета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России (протокол №3)

Ученый секретарь МГМСУ,
Заслуженный врач РФ, профессор Ю.А Васюк



ББК55.142.27я77+51.942.27
К23
УДК:616.523-002.193-085(075.9)

Организации-разработчики:
ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России», кафедра кожных и венерических болезней

Автор:
Каримова Илана Металовна — д.м.н., профессор кафедры кожных и венерических болезней МГМСУ.

Чернова Надежда Ивановна — д.м.н. доцент кафедры кожных и венерических болезней МГМСУ.

Под редакцией профессора, д.м.н. Перламутрова Ю.Н. — заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой кожных и венерических болезней МГМСУ.

Рецензенты:
Олисова О.Ю. — профессор, д.м.н, заведующая кафедрой кожных и венерических болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО Первого МГМУ им И.М. Сеченова Минздрава России.

Трофимова И.Б. — профессор кафедры кожных и венерических болезней МГМСУ, д.м.н.

СОДЕРЖАНИЕ

Введение 5
Классификация 8
Глава I. Иммунный ответ при герпесвирусной инфекции 9
Глава II. Иммуномодулятор нового поколения 17
Глава III. Критерии диагностики герпесвирусной инфекции 35
Глава IV. Лечебная тактика при герпесвирусной инфекции 38
Заключение 45
Список литературы 45

ОТ АВТОРА:

Уважаемые коллеги, рады представить Вам пособие для врачей, которое аккумулирует современное понимания и взгляды на такое междисциплинарное заболевание как «Рецидивирующий герпес».

В данном пособии, вы сможете найти ответы на такие вопросы как:

- что происходит с иммунной системой при рецидивирующем герпесе
- факторы, влияющие на иммунные механизмы
- коррекция иммунитета при помощи современного иммуномодулятора
- комплексные подходы лечения при рецидивирующем герпесе
- разборы клинических случаев

ВВЕДЕНИЕ

Герпесвирусная инфекция (ГВИ) является одной из самых распространенных среди вирусных заболеваний человека, по степени распространения уступая лишь гриппу. ГВИ проявляются в виде субклинических и клинических форм, возникновение которых возможно лишь в условиях первичного и вторичного иммунодефицита.

Историческая справка:

Термин «герпес» произошел от греческого «herpo», что означает ползти. Характер распространения этой болезни — своеобразное расползание кожных высыпаний. В 100 г. до н.э. римским врачом Геродотом был описан лихорадочный герпес как «простуда», упоминания о заболевании встречаются в трактатах Гиппократа, Авиценны и Парацельса.

О генитальном герпесе впервые сообщил французский врач J.Astruc в 1736 г. В конце XIX в. была показана заразность для человека жидкости из очагов герпеса на губах больных. В 1923 г. Blecfen и соавт. произвели первую попытку пассивной иммунизации герпеса. Для этой цели использовалась сыворотка людей, переболевших ветряной оспой. (36) В 1925 г. вирус был выращен in vitro.

В 1921 г. B. Lipshutz инокулировал материал из очагов генитального герпеса в кожу человека и получил клиническую картину герпеса. На основании того, что вирусный кератит легче развивался при заражении материалами из очагов генитального, чем лабиального герпеса, он предположил различия в эпидемиологии между этими формами герпеса. До него большинство исследователей предполагали наличие одного возбудителя. В начале 60-х гг. ученые Германии и США показали, что вирус простого герпеса при помощи нейтрализационного теста может быть разделен на два антигенных типа, и что существует связь между антигенным типом и местом проявления инфекции.

Распространенность:

Герпес занимает второе место по распространенности среди заболеваний, передающихся половым путем, после трихомониаза (33). Заболевания, вызванные ВПГ, занимают второе место (15,8%) после гриппа в качестве причин смерти от вирусных инфекций (не считая СПИДа). (3) В США проблема герпеса является одной из ведущих медико-социальных проблем уже 25 лет (37). Генитальный герпес поражает все группы населения. 98% взрослого населения во всем мире имеют антитела к ВПГ-1 или 2. В 7% генитальный герпес протекает бессимптомно.

ВПГ-2 в 80% является возбудителем генитального и неонатального герпеса, в 20% — ВПГ-1. Многие исследователи демонстрируют значительное увеличение частоты генитального герпеса с 60-х по 90-е гг. Причинами являются как улучшение качества диагностики, так и возрастание неонатального инфицирования (за последние 25 лет — в 10-20 раз). Заболеваемость растет, опережая темпы прироста населения Земли (с 1972 по 81гг — на 16%).

За последнее десятилетие частота инфицирования ВПГ-2 в США увеличилась до 22%, в Европе она варьирует от 4 до 44%.

Частота лиц, серопозитивных к ВПГ, повышается с возрастом и коррелирует с социально-экономическим статусом (80-100% среди взрослых с низким статусом, 30-50% - с высоким). Также частота сероположительности коррелирует с числом половых партнеров и зависит от пола. У женщин антитела к ВПГ выявляются в два раза чаще, чем у мужчин при одинаковом числе половых партнеров.

В 82% при стойких, не поддающихся терапии кольпитах, лейкоплакиях шейки матки выявляется ВПГ как один из ведущих этиологических факторов. При этом течение инфекции чаще атипично.

ВПГ являются этиологическим фактором 10% общего количества энцефалитов, сопровождающихся высокой летальностью, кроме того полирадикулитов, менингитов. Эти больные не получают должного лечения ввиду отсутствия своевременной вирусологической диагностики.

Между ВПГ-1 и ВПГ-2 50% гомологии, что позволяет предположить происхождение одного от другого. Антитела к ВПГ-1 увеличивают часто-

ту бессимптомного течения заболевания, вызванного ВПГ-2. Инфицированность в детском возрасте ВПГ-1 обычно предупреждает развитие генитального герпеса, чаще обусловленного ВПГ-2.

Повсеместная распространенность герпеса и высокий уровень инфицированности населения могут объясняться возможностью его распространения практически всеми возможными путями передачи.

Под герпетической инфекцией понимают болезнь, для которой характерны одиночные или сгруппированные пузырьковые высыпания на коже или слизистых оболочках, которые располагаются на отечном или гиперемированном участке.

К сожалению, внешние проявления болезни — только «вершина айсберга». Болезнь протекает с общей интоксикацией организма, с поражением ЦНС, внутренних органов, иммунной системы.

Особую актуальность исследование ГВИ приобретает в связи с проблемой СПИДа, поскольку его клинические проявления нередко являются одними из патогномоничных симптомов развивающегося иммунодефицита.

При инфицировании ВПГ-2 высока вероятность развития неопластических процессов, в частности рака шейки матки и рака предстательной железы.

КЛАССИФИКАЦИЯ

В соответствии с приказом Минздрава России от 27.05.1997г. № 170 (с изменениями от 12 января 1998г.) «О переходе органов и учреждений здравоохранения Российской Федерации на Международную статистическую классификацию болезней и проблем, связанных со здоровьем X пересмотра» (далее — МКБ X), для постановки диагноза и оценки тяжести заболевания должна использоваться терминология МКБ X.

Международная МКБ-10
МКБ-10
Класс I: НЕКОТОРЫЕ ИНФЕКЦИОННЫЕ И ПАРАЗИТАРНЫЕ БОЛЕЗНИ
Блок B00-B09: ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИЕСЯ ПОРАЖЕНИЯМИ КОЖИ И СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК

Инфекции, вызванные вирусом герпеса	Герпетическая экзема	B 00.0
	Герпетический везикулярный дерматит	B 00.1
	Герпетический гингивостоматит и фаринготонзиллит	B 00.2
	Герпетический менингит	B 00.3
	Герпетический энцефалит	B 00.4
	Герпетическая болезнь глаз	B 00.5
	Диссеминированная герпетическая болезнь	B 00.7
	Другие формы герпетических инфекций	B 00.8
	Герпетическая инфекция неуточненная	B 00.9
Аногенитальная герпетическая вирусная инфекция	Герпетические инфекции половых органов и мочеполового тракта	A 60.0
	Герпетические инфекции перианальных кожных покровов и прямой кишки	A 60.1
	Аногенитальная герпетическая инфекция неуточненная	A 60.9

ГЛАВА I. ИММУННЫЙ ОТВЕТ ПРИ ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Иммунный ответ при герпесвирусной инфекции является сложным и мультифакторным процессом, главным образом потому, что вирусы герпеса в процессе эволюции, приобрели эффективные механизмы уклонения от иммунного надзора.

Первая линия защиты против вирусов простого герпеса — ВПГ 1 и 2 типов, обеспечивается врожденным гуморальным (комплемент, цитокины, хемокины) и клеточным (интерферон-продуцирующие клетки, макрофаги, нейтрофилы, NK-клетки и γδ-Т-клетки) ответами. Компоненты врожденного иммунитета обеспечивают лизис вирионов и вирус-инфицированных клеток. Конечная цель слаженной работы факторов врожденного иммунитета — обеспечение эффективности адаптивного (приобретенного) иммунного ответа и разрешение болезни. Ключевые компоненты приобретенного иммунного ответа — это В-лимфоциты, Т-лимфоциты, антитела и вторичные лимфоидные органы. Роль адаптивного иммунитета при герпесвирусной инфекции — это контроль прогрессирования заболевания, ограничение распространения вирусной инфекции по организму и контроль персистенции вирусов в тканях.

Врожденный иммунный ответ при инфицировании ВПГ 1-го и 2-го типов

Toll-like receptors (TLRs) являются важными элементами врожденного иммунитета. TLRs это мембрано-связанные белки из группы рецепторов распознавания — pattern recognition receptor (PPR), экспрессируются на клетках врожденной иммунной системы и распознают патоген-ассоциированные молекулярные образы - pathogen associated molecular patterns (PAMPs). TLR единичный трансмембранный некаталитический рецепторный белок, который играет информационную роль в сети врожденного иммунитета против микробных патогенов и, в последствии, индуцирует адаптивный иммунитет. Взаимодействие TLRs со специфическими PAMP-молекулами индуцирует сигнализацию NF-kB и

MAP киназный путь, что в конечном счете приводит к секреции провоспалительных цитокинов и ко-стимулирующих молекул. Хотя взаимодействие каждого TLR активирует различные специфические молекулярные каскады, многие из них могут индуцировать продукцию цитокинов Th1-типа, таких как IL-12 и IFN-γ. Таким образом, TLRs являются связующим мостиком между элементами врожденного и адаптивного иммунитета, активируя клетки последнего.

У человека существует 10 типов TLRs. TLR 3 и TLR 7-9 распознают PAMPs в энодосомах, остальные находятся во внеклеточном пространстве. TLR 2, TLR 3, и TLR 9, участвуют в раннем распознавании герпесвирусной инфекции. TLR2 идентифицируют недифференцированные молекулярные структуры вириона, способствуют индукции воспалительного цитокинового ответа и снижению повреждения нейронов. TLR 9 играют важную роль в ответе дендритных клеток на герпесвирусную инфекцию, а также способствуют индукции ИФН 1-го типа. Решающая роль в этой группе рецепторов при герпесвирусной инфекции принадлежит TLR 3, экспрессия которых выявляется на эпителии маточных труб, эндометрия, шейки матки, а также на стромальных фибробластах влагалища и шейки матки, и NK-клетках генитального тракта. TLR 3 эффективно распознают двух-цепочечную РНК, созданную во время репликации вируса. TLR 3 обеспечивает ранний контроль герпесвирусной инфекции с помощью ИФН 1-го типа.

Естественные киллеры (NK) являются одним из важных факторов естественной врожденной защиты, они играют решающую роль в течение ранней фазы вирусной инфекции. Для реализации цитотоксической реакции NK-клеткам не требуется распознавать специфические антигены. Это одно из преимуществ быстрого цитолиза, осуществляемого NK-клетками по отношению к ВПГ-инфицированным мишеням. Таким образом, NK-клетки — это отдельная популяция Т-лимфоцитов, обладающих спонтанной способностью разрушать клетки, инфицированные вирусами. Помимо высокой цитотоксической активности, NK-клетки способны продуцировать гамма-интерферон и цитокины, в частности, фактор некроза опухоли. Такие цитокины как IL-2, IL-12, IL-15 и IL-18 участвуют в активации NK-клеток. Так, IL-18 обеспечивает активность NK-клеток в верхних дыхательных путях, а IL-15 активирует NK-клетки

генитально тракта, тем самым обеспечивая контроль ранней герпесвирусной репликации. Кроме того, NK-клетки стимулируются вирусным антигеном посредством TLR 2, а в дальнейшем способны напрямую контактировать CD4+T клетками.

Очень важным показателем иммунного ответа при вирусных инфекциях является активность NK-клеток. При острых вирусных инфекциях их активность резко повышается, а при хроническом течении инфекции функция NK снижается при повышении их общего количества, что является неблагоприятным прогностическим признаком и приводит к дальнейшей хронизации процесса.

Дендритные клетки — это профессиональные антиген-презентирующие клетки, они как и Toll-like рецепторы считаются мостиком между врожденным и приобретенным иммунитетом. Специализированные дендритные клетки располагаются как в эпидермисе (клетки Лангерганса), так и в дерме. Вирус простого герпеса взаимодействует с дендритными клетками, которые представляют рецепторы вируса. Субмукозальные дендритные клетки генитального тракта (CD11b+) индуцируют протективный Th1 ответ в дренажных лимфоузлах. Распознавание вируса и индукция противовирусного иммунитета осуществляется инфицированными клетками стромы и неинфицированными дендритными клетками посредством TLR сигнализации. Так, TLR 2 обеспечивают распознавание гликопротеинов герпесвирусного капсида активированными дендритными клетками. Кроме того, дендритные клетки способствуют активации NK- клеток, а также CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов, принимая участие в обеспечении резистентности к герпесвирусной инфекции.

Макрофаги и моноциты

Макрофагально/моноцитарное звено врожденного иммунитета вовлечено в гармоничное сочетание неспецифических и специфических иммунных реакций. Противовирусная активность макрофагов проявляется в течение первых часов инфицирования и/или репликации. Макрофаги обеспечивают фагоцитоз и презентацию вирусных антигенов, а также способствуют внешней противовирусной резистентности за счет непосредственного подавления репликации ВПГ в пермиссивных клет-

ках и выборочного лизиса инфицированных клеток. При герпесвирусной инфекции деятельность макрофагов модулируется цитокинами, в частности, ИФН и ТНФ. При незавершенном фагоцитозе внутриклеточные частицы ВПГ имеют возможность персистировать, когда вокруг вириона образуются дополнительные мембранные оболочки за счет компонентов клетки-фагоцита. В таких случаях, в очаге инфекции возникают зрелые, преимущественно внеклеточные формы ВПГ, способствующие высокой контагиозности заболевания. Кроме того, под воздействием вируса макрофаги секретируют провоспалительные цитокины, которые играют важную роль в первичной защите.

Моноциты периферической крови человека способны в течение 30 мин захватить до 25% вируса. Добавление опсонизирующих антител и комплемента значительно усиливает этот процесс. Также, моноциты, вовлеченные в воспалительный процесс, играют защитную роль в противовирусной защите против герпесвирусной инфекции слизистых оболочек генитального тракта через молекулу CCL2.

Приобретенный иммунный ответ при инфицировании ВПГ 1-го и 2-го типов

Приобретенный (или адаптивный) иммунный ответ опосредован как гуморальными, так и клеточными факторами иммунных механизмов. Клеточное звено эффективной противовирусной защиты обеспечивается балансом между активированными CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитами. В-клетки, в свою очередь, продуцируют антитела с доказанными противовирусными и противовоспалительными свойствами против герпесвирусов человека 1-го и 2-го типов.

Антитела

После первичного инфицирования вирусами простого герпеса в организме последовательно вырабатываются специфические антитела классов M, G и A. Вирус-нейтрализирующие антитела к ВПГ относятся к классам иммуноглобулинов M и G, эффективность которых повышается в присутствии комплемента. Механизм действия антител на инфицированные

клетки связан с подавлением выхода вируса в окружающую среду, что, в свою очередь, ограничивает распространение вируса, но не обеспечивает его элиминацию. Вирус-нейтрализующие антитела связывают внеклеточные вирусные частицы, соединяясь с вирусом, блокируют его рецепторы, изменяют физико-химические свойства поверхностных структур вириона. В результате вирус утрачивает способность адсорбироваться на чувствительной клетке и проникать в нее. Кроме того, происходит агломерация вирионов и их опсонизация, что способствует фагоцитозу патогена. Защитное действие антител связано с активацией комплемент-опосредованного лизиса и антителозависимой клеточной цитотоксичности в отношении инфицированных клеток. Инфекция, вызываемая ВПГ, относится к инфекциям с нетипичной динамикой антителообразования, когда появление IgM не всегда служит надежным маркером рецидива заболевания. Рецидивирующая герпесвирусная инфекция обычно протекает на фоне высоких показателей IgG, свидетельствующих об антигенной стимуляции организма. Уровень и быстрота специфического гуморального ответа являются факторами, определяющими распространенность вируса.

CD4+ и CD8+ Т-лимфоциты

Независимо от фазы герпесвирусной инфекции цитотоксический Т-клеточный ответ на вирусы простого герпеса включает CD4+ и CD8+ компоненты. Локальный иммунный ответ способствует ограничению клинических проявлений вторичной герпесвирусной инфекции при активации эндогенного процесса или экзогенном реинфицировании.

Специфические CD4+ Т-лимфоциты выполняют несколько функций при герпесвирусной инфекции, одной из которых является клеточная цитотоксичность. Цитотоксические CD4+ Т-лимфоциты способны уничтожать инфицированные кератиноциты в присутствии ИФН-γ, и эти клетки обнаруживаются на слизистой оболочке шейки матки и в области герпетических повреждений кожи.

Наиболее важной категорией цитотоксических клеток, уничтожающих вирионы, являются **цитотоксические Т-лимфоциты (ЦТЛ)**, несущие рецептор CD8+. Благодаря специфическим ЦТЛ происходит

HLA-зависимое прямое разрушение инфицированных клеток и индуцированная антигеном продукция цитокинов, которые способны непосредственно воздействовать на инфицированные клетки или активировать макрофаги в зоне воспаления. Активацию CD8+Т-цитотоксических лимфоцитов могут вызывать продукты генов главного комплекса гистосовместимости (MHC), вирусы или опухолеспецифические антигены. ЦТЛ способны разрушить все свободные вирионы, находящиеся в кровотоке, в межклеточном пространстве, инфицированные клетки, кроме клеток ганглиев периферической нервной системы, являющихся «резервуаром» для вируса герпеса человека. Важную физиологическую роль в регуляции дифференцировки ЦТЛ играет ИЛ-2, он также необходим для индукции ЦТЛ.

Интерфероны (ИФН) играют существенную роль в противоинфекционной защите человека и представлены семейством белков с противовирусной, иммуномодулирующей и противоопухолевой активностью. В настоящее время известны интерфероны двух типов: к I типу относят интерфероны α, β и ω, состоящие из множества структурно-родственных членов, ко II типу — интерферон-γ. Интерфероны I типа обладают антивирусными, иммуномодулирующими и антипролиферативными эффектами. Интерфероны II типа, названные иммунными, участвуют в формировании иммунного ответа, стимуляции иммунокомпетентных и кроветворных клеток. Они с равной силой действуют на любые вирусы (врожденный фактор защиты) и относятся к цитокинам (медиаторам иммунитета). Механизм противовирусного действия интерферонов заключается в подавлении сборки вирусных белков и проявляется на стадии внутриклеточной репликации вируса. С помощью ферментов и ингибиторов интерфероны вызывают специфическое торможение транскрипции вирусного генома и подавление трансляции вирусной мРНК. В результате действия интерферонов образуется барьер из неинфицированных клеток вокруг очага вирусной инфекции, что способствует ограничению ее распространения. Кроме того, интерфероны контролируют активацию макрофагов и NK-клеток, стимулируют цитотоксические лимфоциты, индуцируют появление на клеточной поверхности ко-стимулирующих молекул, активируют продукцию других цитокинов и стимулируют локальное воспаление.

Взаимодействие между поверхностными белками вируса и рецепторами иммунокомпетентных клеток запускает первую волну продукции цитокинов после инфицирования. Для целого ряда вирусов описаны белковые структуры, вызывающие цитокиновый ответ организма. Ранняя продукция цитокинов может зависеть от типа проникшего вируса в организм (**таб. 1**).

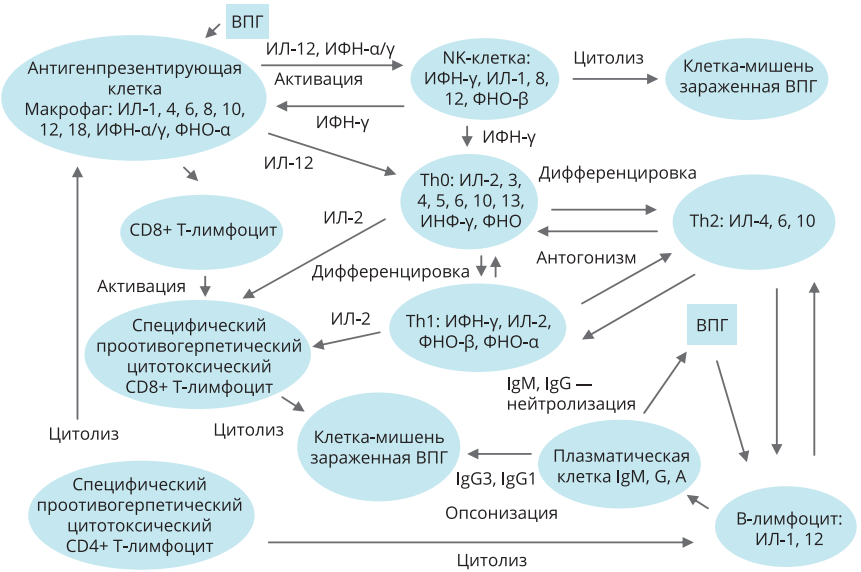
Таблица 1. Цитокины и хемокины, индуцируемые вирусными белками

Вирус	Вирусные белки	Продуцируемые цитокины
ВПГ	GD	ФНОα, ИФНα/β
ЦМВ	GB	ИЛ-1β, ИЛ-6
ВЭБ	gp350, LMP-1, EBNA-2	ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНОα, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 ИФНα/β
Вирус гриппа	NA	ФНОα, ИФНα/β, ИЛ-1β, ИЛ-1α,
Вирус гепатита В	HbsAg, HBc/eAg	ИЛ-2, ИЛ-10, ИФНγ ИЛ-10, ФНОα, ИФНγ
ВИЧ	gp120	ИЛ-1β, ИЛ-1α, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-13, ФНОα, ИФНα/β, ИФНγ

Все представленные цитокины продуцируются моноцитами, макрофагами, естественными киллерами, полиморфноядерными лейкоцитами, клетками различных тканей и органов.

При частых рецидивах герпесвирусной инфекции формируется, так называемое, вторичное иммунодефицитное состояние с нарушением Т- и В-звеньев иммунитета, снижением количества и угнетением функциональной активности NK-клеток и клеток моноцитарно-макрофагального ряда, нарушением иммунорегуляции. Формирование противогерпетического иммунитета во многом зависит от конституциональных факторов, в частности, уровень вирус-специфического иммунного ответа генетически детерминирован. Любые стрессы способствуют супрессии гуморального и клеточного иммунного ответа, повышая тем самым патогенность вируса. Нарушения в иммунном статусе наблюдаются как в ремиссии, так и во время рецидива заболевания.

На **рис. 1** показаны пути вовлечения различных иммуноцитов в иммунный ответ при HSV-инфекции и их роль в противовирусной защите.



ГЛАВА II. ИММУНОМОДУЛЯТОР НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ

Одним из мощных иммуномодулирующих препаратов, показавшим хорошую эффективность при РГ является препарат Лаеннек.

ЛАЕННЕК – ГИДРОЛИЗАТ ПЛАЦЕНТЫ ЧЕЛОВЕКА.

Состав Лаеннек

- **Активные центры факторов роста**
  Инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1)
  Трансформирующий фактор роста β1 (TGF-1)
  Фактор роста гепатоцитов (HGF)
  Фактор роста колоний макрофагов (M-CSF)
  Фактор роста васкулярного эндотелия (VEGF)
  Тромбоцитарный фактор роста (PDGF)
  Колониестимулирующий фактор гранулоцитов (G-CSF)
  Фактор роста фибробластов (FGF)
  Эпидермальный фактор роста (EGF)
  Фактор роста нервной ткани (NGF)
- **Иммунорегуляторные пептиды**
  Интерлейкины-1α, 1β, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12
  Интерферон-γ
- **Другие биологически активные вещества:**
  Аминокислоты: аспарагиновая кислота, треонин, серин, глутаминовая кислота, пролин, глицин, аланин, валин, метионин, изолейцин, лейцин, тирозин, фенилаланин, гистидин, лизин, аргинин
  Пептид DHEA
  Лептин
- **Витамины:** B1, B5, B6, B12, C, K, A, E
- **Макроэлементы:** N ,P ,C ,S ,Na ,Mg ,Ca , K
- **Микроэлементы:** Zn, Br, Si, Fe, Mn , Sc, Se, Cr, V ,Cu ,Li ,B , Co

В России препарат Лаеннек зарегистрирован с 2002 г как гепатопротектор и с 2009 г как иммуномодулятор.

По данным, полученным О.Н. Минушкиным (д. м. н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии Учебно-научного медицинского центра Управления делами Президента РФ, г. Москва) в клиническом исследовании, лекарственный препарат Лаеннек:

- стимулирует регенерацию гепатоцитов,
- снижает отложения липидов и холестерина в гепатоцитах,
- повышает активность тканевого дыхания,
- снижает развитие соединительной ткани в печени,
- обладает противовирусной активностью (латентное состояние).

Эти результаты подтвердил в своем исследовании А.В. Калинин (д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии Государственного института усовершенствования врачей МО РФ).

По данным профессора Максимова В.А. (д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, Заслуженный деятель науки РФ, академик Российской академии медико-технических наук (РАМТН):

- у 100% больных, получавших Лаеннек, наблюдается положительная динамика ультразвуковых и лабораторных показателей при жировой дистрофии печени В апробационных исследованиях получено, что препарат Лаеннек:
- оказывает нормализующее влияние на процессы желчеобразования и желчевыделения;
- восстанавливает моторную функцию биллиарного тракта и сократительную способность желчного пузыря;
- положительно влияет на основные характеристики желчи: биохимические, физико-коллоидные, реологические;
- восстанавливает функцию печеночной клетки.

С целью изучения иммуномодулирующей способности препарата Лаеннек с 2004 по 2008 год были проведены доклинические исследования в «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России заведую-

щим отделением иммунодиагностики и иммунокоррекции Пинегиным Б.В.

В опытах in vivo и in vitro исследовано действие Лаеннека на факторы врожденного (фагоцитоз и естественные киллеры) и адаптивного (клеточный и гуморальный иммунитет, продукция цитокинов) иммунитета, а также исследованы некоторые молекулярные механизмы активации клеток иммунной системы под влиянием Лаеннека.

Для изучения гуморального иммунитета был использован метод локального гемолиза в агаре по Ёрне и Нордину, позволяющий количественно оценить этот показатель иммунитета. С помощью этого метода определяется количество антителообразующих клеток в селезёнке мышей, иммунизированных эритроцитами барана. Установлено, что предварительное введение Лаеннека в низких дозах достоверно активирует, а высоких дозах подавляет антителообразование. Уже одного этого факта достаточнодля отнесения препарата в разряд биологически активных веществ с иммунотропной активностью. Очень важным является факт дозовой зависимости действия препарата, что свидетельствует о неслучайности его действия на клетки иммунной системы.

При исследовании влияния препарата Лаеннек на образование активных форм кислорода, регистрируемых с помощью хемилюминесценции, установлено, что препарат обладает способностью стимулировать люминолзависимую и люцегининзависимую хемилюминесценцию, т.е. образование мембранной формы перекиси водорода и супероксидного аниона. При индукции хемилюминесценции опсонизированным зимозаном после активации лейкоцитов препаратом Лаеннек обнаружено, что препарат снижает последующее развитие люминолзависимой и люцегининзависимой хемилюминесценции, индуцированной опсонизированным зимозаном, что является, вероятно, следствием перехода лейкоцитов из стадии возбуждения после воздействия исходного препарата в стадию торможения.

Другим важным свойством, является способность препарата Лаеннек при его непродолжительном культивировании с клетками усиливать внутриклеточную гибель золотистого стафилококка (стадия завершенного фагоцита), поглощенного лейкоцитами периферической крови

здоровых доноров. Завершённость фагоцитоза является главным показателем эффективности этой важнейшей защитной реакции организма. От этого свойства в конечном итоге зависит элиминация внеклеточных бактерий из организма и оно, в первую очередь, страдает при различных патологиях фагоцитарной системы. Так, при хронической гранулематозной болезни, тяжелом генетическом дефекте фагоцитоза, нейтрофилы нормально поглощают стафилококк, но не способны его убивать. Известно, что гибель в фагоците поглощённых бактерий обусловлена кислородозависимыми и кислородонезависимыми механизмами. В первом случае гибель зависит от образования активных форм кислорода (синглетного кислорода, перекиси водорода, супероксидного аниона и др.), во втором случае — от комплекса внутриклеточных бактерицидных белков и пептидов (лизоцим, дефензины, каталецидины и др.) В настоящее время мы можем сказать, что одной из причин повышенной гибели захваченных фагоцитами бактерий под влиянием препарата Лаеннек может быть образование в НАДН-оксидазозависимой реакции мембранной перекиси водорода и супероксидного аниона, регистрируемых с помощью люминололзависимой и люцегенинзависимой хемилюминесценции. Однако нельзя исключить и возможности активации препаратом Лаеннек и кислородонезависимых механизмов бактерицидности. Для такого утверждения нужны более углубленные молекулярно-клеточные исследования. Нельзя также исключить и прямое влияние ИФНγ, ФНОα и ИЛ-6 на фагоцитарные клетки, синтез которых под влиянием Лаеннека несколько увеличивается. Хорошо известно, что все эти цитокины являются мощными активаторами клеток врожденного иммунитета, таких как нейтрофилы, моноциты, макрофаги и дендритные клетки.

При исследовании функциональной активности естественных киллеров (NK-клетки) путем определения их способности разрушать клетки-мишени миелобластоидной линии K-562 установлено, что препарат Лаеннек стимулирует в низких дозах цитотоксическую активность NK-клеток, а в высоких дозах не оказывает достоверного влияния, Активация NK-клеток может быть результатом прямого действия препарата на функциональные свойства этих клеток и опосредованной, через цитокины. Как известно,в результате активации цитокиновой сети

развивается цепь последующих событий, втягивающих в процесс активации практически все клетки иммунной системы, ИФНγ и ФНОα являются мощными активаторами естественных киллеров. (NK-клеток), что и было нами зарегистрировано с помощью радиометрического метода по их способности убивать клетки перевиваемой миелобластоидной линии K562, являющейся классической моделью для определения функциональной активности NK-клеток. Эти клетки играют важную роль в защите организма от внутриклеточных возбудителей (дистерий, микобактерий, сальмонелл, хламидий, патогенных грибов и простейших, риккетсий, вирусов и др.) и опухолевых клеток осуществляют в организме иммунологический надзор и осуществляют элиминацию клеток, несущих признаки чужеродной генетической информации.

Были изучены молекулярные механизмы активации клеток иммунной системы с помощью Лаеннека. При определении внутриклеточной перекиси водорода и внутриклеточного кальция (показателей активации клетки) с помощью специальных флюорохромных зондов в проточной лазерной цитометрии не было получено однозначных результатов, вскрывающих механизм действия этого препарата. Убедительными являются только данные о стимуляции внутриклеточной перекиси водорода в нейтрофилах, что может объяснить повышение бактерицидности этих клеток по отношению к стафилококку и образование ими мембранных форм активного кислорода. Микромолярные количества перекиси водорода являются мощными активаторами клеток иммунной системы. Этот эффект перекиси водорода связан с активацией одного из важнейших цитоплазматических транскрипционных факторов NF-kB, который после расщепления инактивирующего его белка отправляется в ядро, где активирует транскрипцию около 120 генов воспаления и иммунного ответа. Следствием этого, как мы полагаем, и могут быть все те иммуностимулирующие эффекты, которые мы наблюдали в процессе выполнения НИР.

На основании способности стимулировать гуморальный иммунный ответ, повышать функциональную активность фагоцитов и естественных киллеров можно сделать вывод, что препарат Лаеннек является биологически активным иммунотропным препаратом.

С 2009 года после клинических исследовани, проведенных в институте иммунологии ФМБА России на пациентах с рецидивирующим герпесом и атопическим дерматитом препарат Лаеннек зарегистрирован как иммуномодулятор.

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ИММУНОЛОГИИ И ДЕРМАТОЛОГИИ ПРЕПАРАТА ЛАЕННЕК

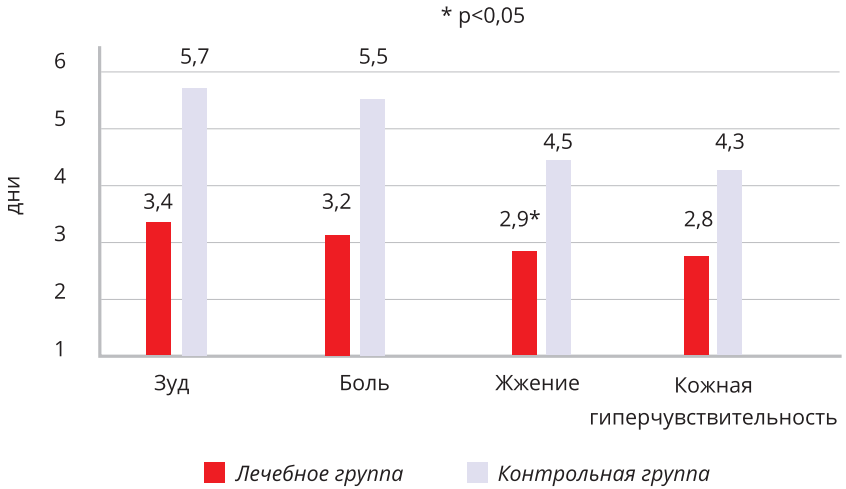
Хроническая рецидивирующая герпесвирусная инфекция

Комплексное лечение и клинико-лабораторное обследование проведено пациентам с хронической рецидивирующей герпетической инфекцией с генитальной локализацией с частотой обострений не менее 1 раза в месяц. Комплексная терапия включала препарат Лаеннек® в сочетании с препаратом Ацикловир. Схема введения препарата Лаеннек® по 10,0 мл внутривенно капельно в локтевую вену 3 раза в неделю, всего 10 введений (3,5 недели). Препарат Ацикловир применялся внутрь из расчета 200 мг (по 1 таблетке) 5 раз в сутки в течение 10 дней. Начало терапии в первые 48 часов от начала обострения заболевания. Контрольная группа применяла только препарат Ацикловир по той же схеме.

Результаты клинической эффективности комплексной терапии препаратом Лаеннек®

Отмечено эффективное купирование местных симптомов рецидива генитальной герпесвирусной инфекции, таких как зуд, жжение и кожная гиперчувствительность в местах поражений у пациентов на фоне комплексной терапии. Достоверные изменения касались укорочения продолжительности зуда и жжения в области высыпаний (в среднем — на 2,3 и 1,6 дня, $p<0,05$) при сравнении с контрольной группой применявший монотерапию препаратом Ацикловир (**рис. 2**).

Рисунок 2. Длительность местных симптомов рецидива у пациентов на фоне лечения

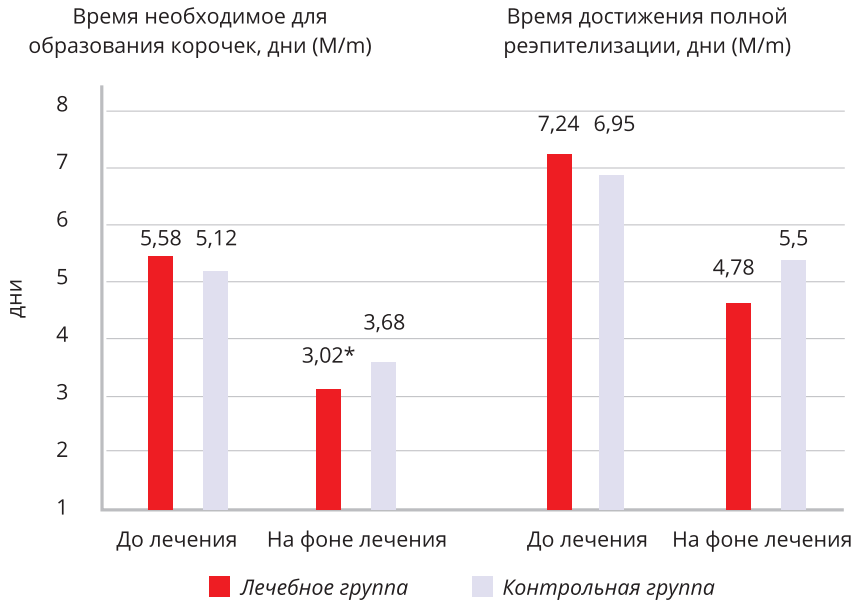


**** — достоверность различий с контрольной группой p<0,05***

Важными критериями эффективности лечения рецидива герпесвирусной инфекции являются время, необходимое для образования корочек и сроки полного выздоровления (полной реэпителизации).

В ходе проведения сочетанной терапии Лаеннеком с Ацикловиром период образование корочек составил около 3,0 дней и достоверно отличался от показателей до лечения, а также контрольной группы (p<0,05). Продолжительность периода выздоровления у пациентов, получавших комплексную терапию Лаеннеком, получилась достоверно короче по сравнению с показателями до лечения (в среднем 4,8 и 7,2 дней после и до лечения, соответственно, p<0,05) (**рис. 3**).

Рисунок 3. Сроки образования корочек и полной реэпителизации у пациентов с генитальным герпесом на фоне лечения



**** — достоверность различий с контрольной группой p<0,05***

Наблюдение за пациентами в отдаленном периоде показало изменение характера обострений герпесвирусной инфекции у пациентов, получивших комплексную терапию препаратом Лаеннек. Так, отмечено постепенное снижение частоты обострений в группе ко 2-3-му месяцу наблюдения (**таб. 2**).

Таблица 2. Результаты клинической эффективности терапии препаратом Лаеннек в отдаленном периоде наблюдения

Период наблюдения	Лечебная группа n=30	Контрольная группа n=30
	Доля пациентов с повторными рецидивами	
1 месяц	66,7% (20 чел)	76,7% (23 чел)
2 месяц	46,7% (14 чел)	66,7% (20 чел)
3 месяц	33,3% (10 чел)	83,3% (25 чел)*

**** — достоверность различий с показателями контрольной группы (p<0.05)***

РЕЗУЛЬТАТЫ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТОМ ЛАЕННЕК

Естественные киллеры (NK)

Естественные киллеры (NK) являются одним из важных факторов естественной врожденной резистентности. Для реализации своей функции NK-клетки используют несколько рецепторов в частности, CD161, который представляет собой С-лектин и распознает концевые остатки маннозы на молекулах мембранных гликопротеинов и гликолипидов клеток; рецептор, запрещающий лизис при наличии на клетке молекул MHC-I. Во время инфекции NK клетки скапливаются в местах поражения и действуют в качестве факторов местного иммунитета. Их роль особенно велика в раннем периоде инфекции — они ограничивают и контролируют распространение вируса в первые часы и дни после заражения. Очень важным показателем иммунного ответа при вирусных инфекциях является активность NK-клеток. По данным исследований, цитотоксическая активность NK-клеток снижена приблизительно у 60% больных с манифестными формами герпесвирусной инфекции. Отмечена четкая тенденция к понижению цитотоксичности NK-клеток в среднем за 7 дней до очередного рецидива и последующее её повышение в острый период герпетической инфекции

Исследование функциональной активности NK-клеток проводится методом постановки цитотоксического теста. В качестве мишеней в работе была использована человеческая эритромиелоидная линия K-585. При исследовании динамики активности NK клеток на фоне терапии препаратом Лаеннек® у 30% пациентов лечебной группы выявлено повышение уровня активности NK-клеток ($p<0,05$ по сравнению с показателями в контрольной группе). У большинства пациентов лечебной группы (57,6%) показатели NK-активности не изменились, оставаясь в пределах нормальных значений (**таб. 3**).

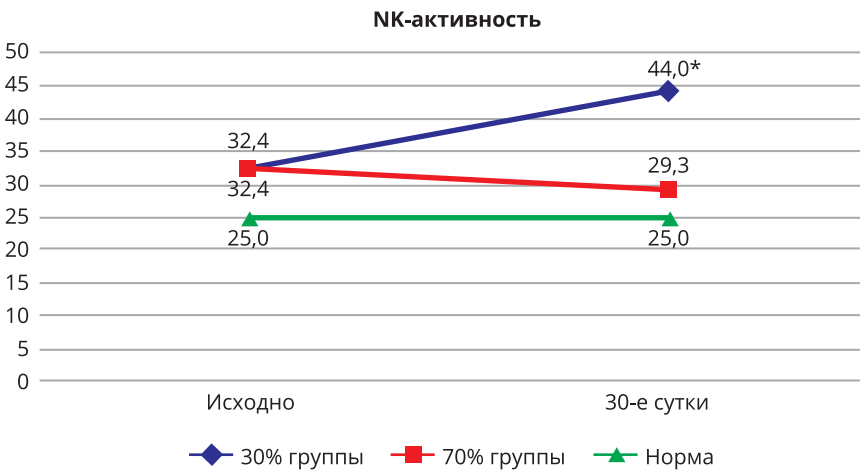
Таблица 3. Динамика NK-активности на фоне терапии

Показатели	Лечебная группа	Контрольная группа
Повышение NK-активности	30,0% (9 чел)*	10% (3 чел)
Снижение NK-активности	13,3% (4 чел)	33,3% (10 чел)
Отсутствие изменений NK-активности	56,7% (17 чел)	56,7% (17 чел)

**** — достоверность различий с показателями контрольной группы (p<0.05)***

Средние показатели NK-активности у 30% пациентов повысились с 32,4% до 44,0% (норма NK-активности — более 25%). У остальной части группы данный показатель не изменился, сохраняясь в пределах нормальных значений (**рис. 4**).

Рисунок 4. Динамика активности естественных киллеров на фоне терапии исследуемым препаратом Лаеннек® в лечебной группе



**** — достоверность изменений до и после лечения у 30% пациентов, p<0,05***

Интерфероновый и цитокиновый ответ

Герпесвирусная инфекция стимулирует секрецию целого ряда цитокинов и интерферонов. Все они выполняют различную роль в ее формировании и течении. ИФН-α, ИЛ-1β, ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО-α способствуют формированию и развитию воспалительной реакции и активации клеточного иммунного ответа (CD8+ цитотоксического). ИЛ-4 и ИЛ-10 уменьшают воспалительную реакцию и, вместе с тем, способствуют репликации вируса. ИЛ-2, ИЛ-12 и ИЛ-18 играют протективную роль при острой ВПГ-инфекции и способствуют развитию Th-1-зависимого специфического противовирусного ответа, усиливая синтез ИФН-γ.

Оценка показателей интерфероновой системы у пациентов лечебной группы показала наличие исходно гиперпродукции α-ИФН у 26,6% (8 чел) пациентов и γ-ИФН у 66,7% (20 чел) пациентов. У остальных пациентов этой группы показатели спонтанного и стимулированного синтеза α-ИФН и γ-ИФН в период обострения герпес-вирусной инфекции сохранялись в пределах нормы. На фоне терапии отмечено незначительное изменение продукции α-ИФН у 80% пациентов в пределах нормы от 383,7±12,8 пкг/мл до 315,4±26,8 пкг/мл ($p>0,05$).

Усиление стимулированной продукции γ-ИФН после завершения лечения получено у 16,6% пациентов с 805,3±96,8 пкг/мл до 1507,6±191,6 пкг/мл. Для остальных пациентов (83,4%) отмечена тенденция к нормализации исходно повышенных показателей стимулированной продукции γ-ИФН с 1395,8±98,6 пкг/мл до 1044,6±76,3 пкг/мл. Изменения разнонаправленного характера одновременно по двум звеньям ИФН (α и γ) наблюдались у 53,3% пациентов (**таб. 4**).

Таблица 4. Показатели интерферонового статуса у пациентов лечебной группы на фоне терапии исследуемым препаратом Лаеннек®

Параметры	Норма	До лечения (M±m)	После лечения (M±m)
Сывороточный ИФН (пкг/мл)	0-10	0,80±0,51	1,02±0,24
Спонтанный ИФН (пкг/мл)	0-50	15,9±0,02	10,6±0,01
Стимулированный ИФН-альфа (пкг/мл)	100-500	387,5±33,1	318,3±32,6

Спонтанный ИФН-гамма (пкг/мл)	0-100	34,0±4,8	20,4±7,5
Стимулированный ИФН-гамма (пкг/мл)	100-1000	1435,4±21,6	1044,4±35,8*

**** — достоверность изменений показателей в ходе лечения p<0,05***

В контрольной группе показатели стимулированной продукции α-ИФН и γ-ИФН были снижены до начала лечения. После окончания терапии эти показатели сохранялись в пределах исходных значений.

Исследование показателей содержания в сыворотке провоспалительных интерлейкинов (ИЛ-1β, ИЛ 6, ФНО-α) показало их усиленную продукцию в период обострения герпесвирусной инфекции у 73,3% пациентов лечебной группы и 60% пациентов контрольной группы. В период завершения терапии отмечена тенденция к снижению уровня ИЛ-1β, ИЛ-6 у 40% пациентов. Уровень ФНО-α сохранялся повышенным у большинства пациентов и в период окончания терапии и наступления ремиссии герпесвирусной инфекции (**таб. 5**).

Таблица 5. Динамика уровня провоспалительных цитокинов у пациентов на фоне терапии исследуемым препаратом Лаеннек.

Показатель	**Лечебная группа**		**Контрольная группа**	
	До лечения	**После лечения**	**До лечения**	**После лечения**
ИЛ-1β (пкг/мл) (N до 50,0 пг/мл)	247,8±25,6	169,3±43,2	197,8±25,6	220,2±32,0
ИЛ 6 (пкг/мл) (N до 5,0 пг/мл)	7,8±2,1	6,9±1,8	6,7±1,5	7,2±2,6
ФНО-α (пкг/мл) (N до 5,0 пг/мл)	5,2±1,6	3,2±1,1	4,8±2,1	5,1±1,8

Изучение цитокинового профиля обследованных больных показало, что в процессе лечения сохранялась активность провоспалительных цитокинов у большинства пациентов (60%) в обеих группах, что связано с хроническим рецидивирующим характером заболевания.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ:

Клинический пример №1

Больная Б., 42 лет, Клинический диагноз: Хроническая рецидивирующая герпесвирусная инфекция, Herpes simplex, кожная форма, фаза обострения, при поступлении, фаза ремиссии при выписке.

При поступлении жалобы на пузырьковые высыпания в ягодичной области (с частотой 1 раз в месяц), сопровождающиеся зудом, жжением, болезненностью по задней поверхности бедра, ухудшение общего самочувствия, озноб, нарушение сна.

Из анамнеза: С 2002 года — генитальная форма герпесвирусной инфекции, с 2005года локализация высыпаний — экстрагенитальная (ягодичная область). Длительность рецидивов 10-12 дней с выраженными местными симптомами, невралгией, ухудшением общего состояния (слабость, озноб, повышение температуры тела до 37,5С). Частота рецидивов до 1 раза в месяц, связаны с началом менструального цикла, простудными заболеваниями, стрессом. Получала местную терапию — р-ром фукорцина, 5% мазью ацикловир. Настоящее обострение герпесвирусной инфекции в течение 1 суток, в связи с чем госпитализирована для обследования и проведения терапии.

При поступлении: состояние удовлетворительное. Очаги высыпаний на ягодичной области. Носовое дыхание свободное. Небные дужки умеренно гиперемированы, миндалины рыхлые. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Сердечные ритм правильный, тоны ясные. ЧСС — 84 в минуту. АД 110/80 мм рт ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Периферических отеков нет. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Дизурических расстройств нет.

Status localis: На коже правой половины ягодичной области 2 очага сгруппированных пузырьковых высыпаний 3,5 см d, 1,2см d, на фоне отека. Паховые лимфоузлы увеличены справа до 1,0см, болезненные, не спаянные с окружающими тканями.

При клинико-лабораторном обследовании в клиническом анализе крови отмечен лейкоцитоз: 9,9*109/л, остальные показатели в норме.

В общем анализе мочи, биохимическом анализе крови отклонений не выявлено. Антитела к вирусу простого герпеса (1,2 типа) в сыворотке крови: IgM1+2 — отриц., IgG1 — положит., IgG1+2 — положит. ПЦР-исследование мазка с области поражения выявило наличие HSV 1,2 типа. Результаты иммунологического обследования: снижение активности NK-лимфоцитов 20% (н.>25%).

На основании жалоб, данных анамнеза и результатов обследования (положительный результат ПЦР-мазка, обнаружение специфических антител IgG к HSV 1,2) установлен диагноз: хроническая рецидивирующая герпесвирусная инфекция, экстрагенитальная форма, высокая частота рецидивов (более 10 раз в год).

В отделении больная получала лечение: Ацикловир-Акри по 200 мг (по 1 таблетке) 5 раз в сутки в течение 10 дней. Лаеннек 10,0 мл (5 ампул по 2,0 мл) разводили экстемпорально в 250,0 мл физиологического раствора. Введение проводили внутривенно капельно в локтевую вену (скорость введения 90-120 капель в минуту) 3 раза в неделю, всего 10 введений (3,5 недели).

На фоне проведения противовирусной терапии отмечалось быстрое купирование местных симптомов (к 3-му дню), образование корочек отмечено на 4-й день, полная реэпителизация наблюдалась на 7-й день лечения (**Фото 1**). В отдаленном периоде наблюдения (3 месяца после завершения лечения) за пациенткой отмечено увеличение периода ремиссии герпесвирусной инфекции до 60 дней (2 месяца).

Фото 1 (слева — 1-ые сутки рецидива, справа — 7-ые сутки от начала терапии)



Клинический пример №2

Больной М., 27 лет, Клинический диагноз: Хроническая рецидивирующая герпесвирусная инфекция, Herpes simplex, генитальная форма; фаза обострения при поступлении, фаза ремиссии при выписке. Хронический простатит, фаза обострения.

При поступлении жалобы на пузырьковые высыпания на половых органах, сопровождающихся болью, жжением, зудом в области высыпаний; на тянущие боли в области промежности и по внутренней поверхности правого бедра, зуд, жжение при мочеиспускании, снижение эрекции; слабость; раздражительность.

Из анамнеза: Впервые пузырьковые высыпания в области полового члена возникли 3 года назад на фоне смены полового партнера. Частота обострений — 1 раз в 1,5 месяца, продолжительность рецидива 7-8 дней. Обострения провоцировались приемом алкоголя, избыточной инсоляцией, нарушением режима труда и отдыха, эмоциональным перенапряжением. Наблюдался в КВД по месту жительства, где в период обострения проводилась противовирусная терапия (ацикловир-мазь, ацикловир, валтрекс в таблетках по стандартной схеме). На фоне проводимой терапии отмечался выраженный клинический эффект (сокращение продолжительности рецидива до 5 дней). Однако проводимое лечение не влияло на частоту рецидивов. 1 год назад на фоне сильного эмоционального перенапряжения отметил учащение рецидивов герпес-вирусной инфекции до 1 раза в 2-3 недели. Настоящий рецидив генитального герпеса в течение 1,5 суток. Пациент госпитализирован в стационар для обследования и лечения.

При поступлении: состояние удовлетворительное. Кожные покровы обычной окраски, влажности. Носовое дыхание свободное. Стенки зева не гиперемированы. Язык влажный, с бело-желтым налетом. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧД 18 в минуту. Сердечные ритм правильный, тоны ясные. ЧСС – 76 в минуту. АД 120/75 мм рт ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. При пальцевом ректальном исследовании простатическая железа умеренно болезненна.

Status localis: В области крайней плоти полового члена очаг сгруппированных пузырьковых элементов 0,4 и 0,7 см d с прозрачным содержимым. Вокруг пузырьковых элементов — гиперемия до 1,5см d.

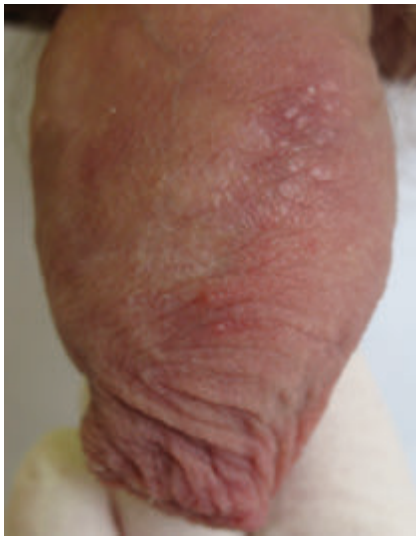
При клинико-лабораторном обследовании в клиническом анализе крови, биохимическом анализе крови, общем анализе мочи – показатели в норме. Антитела к вирусу простого герпеса (тип 1,2) в сыворотке крови: IgM1+2 — отриц., IgG1 — отриц., IgG1+2 — положит. ПЦР-исследование мазка с места поражения: обнаружен HSV 2 типа. При иммунологическом обследовании: снижение относительного и абсолютного содержания NK-клеток (6%, 110*103/мл), снижение активности NK-клеток (15%), содержание иммуноглобулинов в пределах нормы, снижение индуцированной выработки альфа и гамма-интерферона лейкоцитами периферической крови.

На основании жалоб, данных анамнеза и результатов обследования (положительный результат ПЦР-мазка, обнаружение специфических антител IgG к HSV 1,2) выявлена хроническая рецидивирующая герпесвирусная инфекция, генитальная форма, типичного течения, высокая частота рецидивов (более 10 раз в год).

В отделении пациент получал терапию: Ацикловир-Акри по 200 мг (по 1 таблетке) 5 раз в сутки в течение 10 дней. Лаеннек 10,0 мл (5 ампул по 2,0 мл) разводили экстемпорально в 250,0 мл физиологического раствора. Введение проводили внутривенно капельно в локтевую вену (скорость введения 90-120 капель в минуту) 3 раза в неделю, всего 10 введений (3,5 недели).

Фото 2 (слева — 2-е сутки обострения, справа — 5-ые сутки от начала терапии)





На фоне проведения противовирусной терапии отмечалось быстрое купирование местных симптомов (к 3-му дню), образование корочек отмечено на 3-й день, полная реэпителизация наблюдалась на 5-й день лечения (Фото 2). В иммунном статусе отмечено восстановление активности NK-клеток до 43% (н.>25%). В отдаленном периоде наблюдения (3 месяца после завершения лечения) за пациенткой отмечено увеличение периода ремиссии герпесвирусной инфекции до 78 дней (2,5 месяца).

Известно, что герпесвирусы, после первичного инфицирования, способны длительно персистировать в организме хозяина благодаря наличию у них механизмов, обеспечивающих возможность уклонения патогенов от иммунологического надзора. Факторы противовирусной иммунной защиты и репликация вирусов герпеса находятся в динамическом равновесии, что ограничивает бесконтрольное размножение и распространение инфекционного агента. Переход от латентного состояния к активной репликации, наблюдается при нарушении равновесия между иммунным гомеостазом и вирусами, что проявляется срывом контролирующих механизмов организма. В ряду факторов, играющих основную роль в противовирусной защите, стоят специфические антитела, цито-

токсические лимфоциты, естественные киллеры, система интерферона.. Таким образом, назначение препаратов, влияющих на звенья иммунного ответа, является патогенетическим оправданным.

Основными положениями применения иммуномодуляторов при герпесвирусной инфекции являются следующие:

1. Иммуномодулирующая терапия не должна заменять этиотропную (противовирусную) терапию как в период обострения герпесвирусной инфекции, так и при проведении супрессивной терапии.
2. При низкой частоте обострений герпесвирусной инфекции (менее 6 раз в год) иммуномодулирующая терапия может назначаться в виде монотерапии в межрецидивный период с целью профилактики обострений. В случае высокой частоты рецидивов возможно проведение иммунотропной терапии только в комплексе с приемом ациклических нуклеозидов по супрессивной схеме.

Препарат Лаеннек был исследован в комплексной схеме с ациклическими нуклеозидами в период обострения герпесвирусной инфекции (на 1-2-е сутки обострения), где он показал свою эффективность в плане снижения тяжести рецидива герпеса. В связи с продолжительной схемой введения препарата (3,5недели) его применение продолжалось и в период ремиссии герпесвирусной инфекции. После завершения лечения отмечена клиническая эффективность в виде снижения частоты обострений герпеса и иммунологическая активность в отношении продукции цитокинов и интерферонов.

В качестве профилактики рецидивов заболевания, возможно, начало лечения препаратом Лаеннек и в межрецидивный период без противовирусной терапии.

ГЛАВА III. КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ:

Показатели клеточного иммунитета у больных с различными вариантами течения простого герпеса

Показатели иммунитета	**Здоровые люди (п =124), М±ш**	**Герпетическая инфекция (п = 133), М±т**	**ВИЧ+ ГИ (п = 50), М±т**
	Число клеток крови в 1 мкл (аб.числа)		
Лейкоциты х109/л	6565,9 ± 380,1	5223,5 ±236,6 p < 0,001	4882,0 ± 239,7 p < 0,001
Лимфоциты	2792,3 ± 195,9	1865,0 ±84,9 p < 0,001	2078,2 ± 146,7 p < 0,001
CD3	2006,6 ± 151,8	1257,3 ±69,6 p < 0,001	1367,9 ±86,9 p < 0,001
CD4	1410,8 ±85,9	846,9 ± 51,3 p < 0,001	739,9 ± 54,8 p < 0,001
CD8	581,9 + 58,1	422,6 ±31,7 p< 0,001	640,8 ± 59,2 p > 0,05
CD16	355,9 ± 46,2	293,9 ± 20,2 p > 0,05	375,0 ±34,1 p > 0,05
Индекс CD4/CD8	2,81 ±0,19	2,23+0,05 p < 0,05	1,67+0,12 p < 0,001
Фагоцитоз с латексом	2673,3 ± 254,8	1984,0 ± 134,8 p < 0,05	1132,6 ±79 ,6 p < 0,001

Показатели иммунофенотипирования у больных герпетической инфекцией

Клетки крови	Иммунофенотипы	ГИ(n=133) M±m	Здоровые люди (n=6) M + m	P
WBC (лейкоциты)	L	4960 ±339,3	5860 ±775,7	>0,05
Lym (лимфоциты)	CD45+ (high)	1688,4± 155,7	1742 ±142,8	>0,05
Моп (моноциты)	CD 14+(high)	212±54,9	353,3+116,3	>0,05
Gra (гранулоциты)	CD 14+(low)	2140 + 399,2	2566,7 ±987,3	>0,05
Eos (эозинофильные лейкоциты)	CD 14+ (low) + CD45+ (low)	92,5 ±9,98	166,6 + 49,4	>0,05
Клетки крови	**Иммунофенотипы**	**ГИ(n=133) M±m**	**Здоровые люди (n=6) M + m**	**P**
Т-лимфоциты	CD5+CD20-	698,9+164,8	1097 ±35,5	<0,05
В-1 лимфоциты (от всех В)	CD20+CD5+	37,3 ±8,76	148 ±6,3	<0,001
В-2 лимфоциты (от всех В)	CD20+CD5-	51± l,9	287 + 11,4	<0,001
Активированные Т-лимфоциты (от числа CD3+)	HLA-DR+	153,7 ±33,9	83,3 ±8,8	<0,05
Активированные Т-лимфоциты (маркер апоптоза)	CD3+ CD95+	203 ±21,9	635 ±101,5	<0,001
Т-лимфоциты, несущие IL-2 рецептор (от числа CD3+)	CD25+	368 ±78,8	114,5 ±56,2	<0,001
Содержание средних/ больших лимфоцитов	-	96,3±18,9	21,6+15,9	<0,001

ДИАГНОСТИКА:

Клинические формы ГВИ характеризуются выраженным полиморфизмом, поэтому своевременное установление этиологического диагноза основывается на использовании специальных молекулярно-

биологических, вирусологических, серологических, цитологических и иммунологических исследований.

1. В настоящее время «золотым стандартом» в диагностике герпетической инфекции является выделение вируса и его типирование. Чувствительность — 80-100%, специфичность — 100%. Результаты можно получить через 2-5 дней.

2. Полимеразная цепная реакция — метод быстрой диагностики, он высокочувствителен (95%) и специфичен (90-100%). Необходимое время — 1-2 дня.

3. Обнаружение антигенов производится быстро (1-2 часа), но имеет 70-75% чувствительности и 90% специфичности.

4. Серологические методы диагностики (ИФА). Большинство доступных коммерческих серологических тесты не точно различают антитела к ВПГ-1 и ВПГ-2 (из-за большого количества перекрестных реакций). Таким образом, подобная диагностика представляет интерес только при неонатальном герпесе, где необходимо зарегистрировать возрастание IgG в двух последовательных исследованиях при наличии IgM, и при выявлении первичной герпетической инфекции у матери (для которой характерно отсутствие антител в острую фазу заболевания).

В некоторых лабораториях сейчас уже доступны раздельные анализы на антитела к ВПГ-1 и ВПГ-2. Единственный типоспецифический белок на поверхности ВПГ-2 — гликопротеин G-2 — используется в ИФА для обнаружения ВПГ-2 — специфических IgG и IgM. Очень высокая чувствительность (95-99%) и специфичность (100%) были достигнуты с помощью этих типоспецифических серологических тестов. Необходимое время - 4-6 часов.

Рекомендуется проведение повторного исследования (2-4 раза в течение 5-7 дней) материала из различных очагов инфекции (на 18-20 дни менструального цикла) для повышения выявляемости ВПГ.

Для точной диагностики необходимо исследовать как антиген с антителами, так и иммунный статус. Наличие интерферона в сыворотке крови более 2 ЕД говорит об острой инфекции.

ГЛАВА IV. ЛЕЧЕБНАЯ ТАКТИКА ПРИ ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Современная медицина не располагает методами лечения, позволяющими элиминировать ВПГ из организма человека. Поэтому целью лечебных мероприятий является:

- Подавление репродукции ВПГ в период обострения (купирование рецидива)
- Формирование адекватного иммунного ответа и его длительное сохранение с целью блокирования реактивации в очагах персистенции
- Чтобы избежать различных осложнений необходимо вовремя назначить комплексное лечение, включающее в себя общую и местную противовирусную терапию.
- Использование для лечения исключительно кремов или мазей на основе ацикловира и подсушивающих высыпания препаратов - недостаточно!

Основные этапы лечения и профилактики рецидивирующего простого герпеса кожи и слизистых:

Первый этап — лечение в острый период болезни (рецидив).

1. Противовирусные препараты (в/в, перорально, местно).
2. Природные антиоксиданты (витамины Е, С), курс 10–14 дней.
3. В случае выраженного экссудативного компонента показаны ингибиторы простагландинов (индометацин и др.), курс 10–14 дней.
4. Противовирусные препараты в сочетании с иммунобиологическими средствами (ИФ или его индукторы, иммуномодуляторы).
5. Психотерапевтическое воздействие.

Второй этап — терапия в стадии ремиссии, подготовка к вакцинотерапии.

1. Иммуномодуляторы.
2. Адаптогены растительного происхождения.
3. При выраженной иммуносупрессии — гормоны тимуса, коротким курсом.

Третий этап проводится при достижении стойкой клиникоиммунологической ремиссии — профилактика герпетической инфекции с использованием герпетических вакцин (инактивированных, рекомбинантных), с целью активации клеточного иммунитета.

Четвертый этап — диспансерное наблюдение и реабилитация больных с герпетической инфекцией.

Существующие подходы к лечению методологически можно разделить на симптоматические, этиотропные и патогенетические.

Симптоматическая терапия основывается на традиционных антисептических средствах, способных оказывать временный терапевтический эффект, связанный с химико-физическим воздействием препаратов непосредственно на очаги поражения. К таким средствам относятся бриллиантовый зеленый, жидкость Кастеллани (фукарцин), борно-салициловый спирт.

Этиотропное лечение заключается в использовании специфических лекарственных средств, воздействующих на определенные структуры ВПГ и организма человека, отвечающие за развитие иммунного ответа.

Преимущества комплексной терапии герпетической инфекции

- Сочетанное применение противогерпетических химиопрепаратов и иммунобиологических средств обеспечивает аддитивный или синергидный эффект.
- Снижение дозы противовирусного химиопрепарата, а следовательно, вероятности развития побочных эффектов, уменьшение токсического воздействия на организм больного.

- Снижение вероятности возникновения устойчивых штаммов ге рпесвирусов к данному препарату.
- Достижение иммунокорригирующего эффекта.
- Сокращение продолжительности острого периода болезни и сроков лечения.

Критериями оценки эффективности лечения являются:

- Уменьшение времени везикуляции;
- Уменьшение времени эпителизации;
- Уменьшение площади поражения;
- Уменьшение/исчезновение общеинтоксикационного синдрома;
- Увеличение продолжительности ремиссии в 1,5-2 раза и более

Схема терапии первичного эпизода генитального и лабиального герпеса

Терапевтическая группа	Препарат выбора	Терапевтическая доза
Противовирусные препараты	Ацикловир	Ацикловир по 200 мг 5 раз в сутки в течение 5-7 дней
	Фоскарнет натрия	в/в 60 мг/кг 3 раза в сутки в течение 10–14 дней,
	Ганцикловир	в/в по 3–15 мг/кг 3 раза в сутки в течение 10–15 суток.
	Валацикловир	При первичном эпизоде - 500 мг 2 раза в сутки, в течение 10 дней; при рецидиве — в течение 5 дней.
	Ацикловир крем	5 раз в сутки в течение 5-10 дней с момента рецидива.
Иммуномодулятор (Табл. №5)	Гидролизат плаценты человека	10 мл, в/в капельно в течение 1,5 часа 2-3 раза в неделю №10

Схема терапии рецидивирующего генитального и лабиального герпеса

Терапевтическая группа	**Препарат выбора**	**Терапевтическая доза**
	I ЭТАП	
Противовирусные препараты	Ацикловир	200 мг 5 раз в сутки в течение 5-7 дней
	Фоскарнет натрия	в/в 60 мг/кг 3 раза в сутки в течение 10–14 дней
	Ганцикловир	в/в по 3–15 мг/кг 3 раза в сутки в течение 10–15 суток
	Валацикловир	При первичном эпизоде — 500 мг 2 раза в сутки, в течение 10 дней; при рецидиве — в течение 5 дней.
	Ацикловир крем	5 раз в сутки в течение 5-10 дней с момента рецидива.
Иммуномодулятор (Табл. №5)	Гидролизат плаценты человека	10 мл, в/в капельно в течение 1,5 часа 2-3 раза в неделю №10
	II ЭТАП	
Иммуномодулятор (Табл. №5)	Гидролизат плаценты человека	10 мл, в/в капельно в течение 1,5 часа 2-3 раза в неделю №10
	III ЭТАП	
МИБП-вакцина	поливалентная герпетическая вакцина	0,2 мл каждые 2-3 дня (5 инъекций), затем с интервалом в 10 дней (5 инъекций)
	IV ЭТАП	
Иммуномодулятор (Табл. №5)	Гидролизат плаценты человека	10 мл, в/в капельно в течение 1,5 часа 2-3 раза в неделю №10

КЛАССИФИКАЦИЯ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ ПРИМЕНЯЕМЫХ ПРИ ГЕРПЕС-ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Таблица №5

МНН	Эффекты
Регуляторные пептиды и цитокины	
Гидролизат плаценты человека	Иммуномодулирующий Гепатопротективный
Иммунорегуляторные пептиды	
Тимуса экстракт	Иммуномодулирующий
Цитокины	
Интерлейкин 1b	Иммуномодулирующий
Рекомбинантные интерлейкины	
Интерлейкин-2	Иммуномодулирующий
Альдеслейкин	Иммуномодулирующий Противоопухолевый
Интерфероны **Препараты природных интерферонов**	
Интерферон альфа-2	Противовирусный Иммуномодулирующий Противоопухолевый
Рекомбинантные интерфероны	
Интерферон альфа-2	Противовирусный Иммуномодулирующий Противоопухолевый
Интерферон альфа-2a	Противовирусный Иммуномодулирующий Противоопухолевый
Интерферон альфа-2b	Противовирусный Иммуномодулирующий Противоопухолевый

Интерферон бета-1a	Противовирусный Иммуномодулирующий Противоопухолевый
Интерферон бета-1b	Противовирусный Иммуномодулирующий Противоопухолевый
Интерферон γ	Противовирусный Иммуномодулирующий Противоопухолевый Противотуберкулезный
Индукторы интерферона **Природные индукторы интерферона**	
Гистидин-глицин-валин-серин-глицин-гистидин-глицин-глутамин-гистидин-глицин-валин-гистидин-глицин	Противовирусный Иммуномодулирующий
Синтетические индукторы интерферона	
Тилорон	Противовирусный Иммуномодулирующий
Оксодигидро-акридинилацетат натрия	Противовирусный Иммуномодулирующий
Метилфенилтиометил-диметиламинометил-гидроксиброминдол карбоновой кислоты этиловый эфир	Противовирусный Иммуномодулирующий
Меглюмина акридонацетат	Противовирусный Иммуномодулирующий Противоопухолевый
ПРЕПАРАТЫ АНТИТЕЛ **Иммуноглобулины**	
Иммуноглобулин человека нормальный для в/в введения	Иммуномодулирующий
Препараты моноклональных антител	
Паливизумаб	Противовирусный
Этанерцепт	
Базиликсимаб	
Омализумаб	Антиаллергический

НУКЛЕИНОВЫЕ КИСЛОТЫ	
Натрия рибонуклеат	Противовирусный Иммуномодулирующий Противоопухолевый
Дезоксирибонуклеинат натрия	Противовирусный Иммуномодулирующий Регенерирующий
ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ СИНТЕТИЧЕСКОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ	
Аминодигидрофталазиндион натрия	Противовирусный Иммуномодулирующий
Глутамил-Цистеинил-Глицин динатрия	Иммуномодулирующий Цитопротекторный
Инозин пранобекс	Противовирусный Иммуномодулирующий
Азоксимера бромид	Иммуномодулирующий Антитоксический
Пидотимод	Иммуномодулирующий
Глатирамера бромид	Иммуномодулирующий
Пидотимод	Иммуномодулирующий
Глатирамера ацетат	Иммуномодулирующий
Альфа-глутамил-триптофан	Иммуномодулирующий
Аргинил-альфа-аспартил-лизил-ванил-тирозил-аргинин	Иммуномодулирующий Гепатопротекторный Антиоксидантный
Треонин-глутамил-лизил-лизил-аргинил-аргинил-глутамил-треонил-валил-глутамил-аргинил-глутамил-лизил-глутамат	Противовирусный Иммуномодулирующий Противоопухолевый Противовоспалительный Ранозаживляющий
ПРЕПАРАТЫ БАКТЕРИАЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ	
Лизатов бактерий смесь	Иммуномодулирующий
Полусинтетические бактериальные препараты	
Глюкозаминил-мурамилдипептид	Иммуномодулирующий
ПРЕПАРАТЫ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ	
Монопрепараты растительного происхождения	
Эхинацеи пурпурной травы сок	Иммуномодулирующий Противовоспалительный
Эхинацеи пурпурной травы	Иммуномодулирующий Противовоспалительный

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом в стандарты терапии ГВИ входит комплексная терапия — обязательно прием во время рецидива противовирусной терапии и иммуномодулирующей терапии, Список противовирусных и иммуномодулирующих препаратов приведен выше. В данном пособии уделяется большое значение новому иммуномодулирующему препарату из гидролизата плаценты человека Лаеннек, который успешно апробирован на пациентах с этой нозологией в институте иммунологии и который зарегистрирован РФ как иммуномодулятор и гепатопротектор

Применение препарата Лаеннек в комплексной терапии пациентов с хронической рецидивирующей герпесвирусной инфекции уменьшает частоту и тяжесть последующих рецидивов в 66,7% случаев. Выявлено улучшение показателей активности NK-клеток у 30% пациентов, тенденция к нормализации продукции интерферона гамма, провоспалительных цитокинов ИЛ-1β, ИЛ-6 на фоне применения препарата Лаеннек. Показано, что препарат Лаеннек хорошо переносится пациентами при лечении хронической рецидивирующей герпесвирусной инфекции, вызванной ВПГ 1,2 типа. Препарат Лаеннек может быть рекомендован как иммуномодулятор в составе комплексной терапии для лечения и профилактики хронической рецидивирующей вирусной инфекции, вызванной ВПГ 1,2 типа.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гомберг М.А. Рекомендации по ведению больных с генитальным герпесом: чему учит мировой опыт. Росс. журн. кожных и венерических болезней. Прил.: Герпес. 2009;2:57-62.
2. Ершов Ф.И., Романцов М.Г. Лекарственные средства, применяемые при вирусных заболеваниях: руководство для врачей. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 363 с

3. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей.- СПб.: СпецЛит, 2013 - 667 с.

4. Рэдклиф К. Европейские стандарты диагностики и лечения ЗППП. 2006- 272 с.

5. Шульженко А.Е. Стандартные и альтернативные подходы к диагностике и лечению герпес-вирусных инфекций: диссертация доктора медицинских наук. - Москва, 2006.- 220 с.

6. Шульженко А.Е., Зуйкова И.Н. Иммунотерапия герпесвирусных инфекций//Иммунотерапия. Руководство для врачей/Под ред. Р.М. Хаитова, Р.И. Атауллаханова. М., 2011.

7. Cunningham A.L., Mikloska Z. The Holy Grail: immune control of human herpes simplex virus infection and disease. Herpes. 2001;8(Suppl 1):6A–10A.

8. Gill N., Chenoweth M.J., Verdu E.F., Ashkar A.A. NK cells require type I IFN receptor for antiviral responses during genital HSV-2 infection. Cell Immunol. 2011; 269:29-37.

9. Gupta R., Warren T., Wald A. Genital herpes. Lancet. 2007; 370:2127-37.

10. Patel R., Alderson S., Geretti A., et al. IUSTI/WHO Europe. European guideline for the management of genital herpes, 2010. Int. J. STD AIDS. 2011; 22 (1):1-10.

11. Pietras E.M., Saha S.K., Cheng G. The interferon response to bacterial and viral infections. J. Endotoxin Res. 2006; 12(4):246–50.

12. Rouse B.T., Gierynska M. Immunity to herpes simplex virus: a hypothesis. Herpes. 2001; 8-1: 2-5.

13. Chan T, Barra NG, Lee AJ, Ashkar AA. Innate and adaptive immunity against herpes simplex virus type 2 in the genital mucosa. J Reprod Immunol. 2011;88:210–218.

14. Himmelein S, St Leger AJ, Knickelbein JE, Rowe A, Freeman ML, Hendricks RL. Circulating herpes simplex type 1 (HSV-1)-specific CD8+ T cells do not access HSV-1 latently infected trigeminal ganglia. Herpesviridae. 2011;2:5.

15. Hofstetter AM1, Rosenthal SL, Stanberry LR. Current thinking on genital herpes. Curr Opin Infect Dis. 2014 Feb; 27 (1):75-83.

16. Miller RL, Tomai MA, Harrison CJ, Bernstein DI. Immunomodulation as a treatment strategy for genital herpes: review of the evidence. Int Immunopharmacol. 2002; 2:443-451.

17. Haina Shin and Akiko Iwasaki, Generating protective immunity against genital herpes, Trends Immunol. 2013 October ; 34(10)

18. Schiffer JT, Swan D, Sallaq RA, Magaret A, Johnston C, Mark KE, Selke S, Ocbamichael N,

19. Kuntz S, Zhu J, Robinson B, Huang M-L, Jerome KR, Wald A, Corey L. Rapid localized spread and immunologic containment define Herpes simplex virus-2 reactivation in the human genital tract. eLife. 2013; 2

20. Paludan, SrR; Bowie, AG.; Horan, KA.; Fitzgerald, KA. Recognition of herpesviruses by the innate immune system. Nat Rev Immunol. 2011; 11:143–154. [PubMed: 21267015].



Эксклюзивный дистрибутор Лаеннек в России и странах СНГ –
Медицинская Корпорация RHANA

125009, г. Москва, Леонтьевский пер., д. 2а, стр. 1
+7 (495) 609 98 01, +7 (495) 609 98 03

www.laennec.ru, www.rhanaopt.ru
E-mail: mail@rhanaopt.ru