

# Герпесвірусні інфекції: раціональні підходи до лікування та діагностики

**Г.Б. Матейко**

Івано-Франківський національний медичний університет

Наявність різних підходів до лікування хворих на герпесвірусні інфекції (ГВІ) в практичній медицині вимагає розробки нових протоколів лікування. Вирішальне значення в діагностиці ГВІ має полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР), а серологічні методи її доповнюють і збагачують в ретроспективному і прогностичному плані. Визначення антитіл класу IgM і IgG методом ІФА в парних сироватках з одночасним тестуванням IgG на авідність, вірусної ДНК методом ПЛР у крові і іншому біологічному матеріалі (з урахуванням тропності збудника, генітальної і екстрагенітальної локалізації патологічного процесу) оптимізують діагностику ГВІ.

**Ключові слова:** герпесвірусні інфекції, вірусна діагностика, полімеразна ланцюгова реакція, противірусна терапія, імунотерапія, імуномодуляція.

Для успішного лікування хворих на герпесвірусні інфекції (ГВІ) необхідно пам'ятати, що для герпесвірусів характерні:

**1. Цитопатична дія.** Герпесвіруси запускають апоптоз – генетичну програму загибелі клітини. Механізм цитопатичної дії – пригнічення вірусами синтезу клітинних ДНК, РНК, білків, руйнування клітинних лізосом зі звільненням лізосомальних ферментів.

Ураховуючи короткий цикл реплікації герпесвірусів і швидкий розвиток цитопатичного ефекту, противірусні препарати слід призначати як можна раніше (з перших годин клінічних проявів, розвитку інфекційного процесу), адже вони діють на вірус, що розмножується, а не на персистуючий у гангліях в період латенції.

**2. Інтеграційна взаємодія** – вбудова вірусної ДНК в клітинну ДНК. Вірусні антигени, як і клітинні, спадково передаються дочірнім клітинам під час поділу інфікованих клітин, що несуть інтегрований вірусний геном. Тому противірусна терапія не забезпечує елімінації збудника з організму і не володіє протирецидивним ефектом.

**3. Імунопатологічні, зокрема автоімунні, реакції** часто розвиваються при ГВІ. Автоімунні процеси зумовлені імунним лізисом клітин під впливом:

- реакцій специфічного противірусного імунітету (клітинних і гуморальних);
- реакцій, що запускаються проти власних клітин організму.

Розвиток пошкоджувальних реакцій клітин організму пов'язаний:

- з локалізацією вірусних антигенів на поверхні інфікованих клітин і впливом на них факторів клітинного (цитотоксичні CD8+T-лімфоцити) і гуморального (цитотоксичні антитіла) імунітету;
- зі спорідненістю (гомологією) вірусних антигенів і антигенів людини, внаслідок чого противірусний імунітет набуває рис автоімунного процесу;
- з демаскуванням антигенів організму з подоланням факторами імунітету бар'єрів: гематоенцефалічного, гематимічного, гематоофтальмічного з розвитком автоімунного енцефаліту, тиреоїдиту, ураженням очей, гонад;
- із запуском під впливом вірусів «заборонених клонів» лімфоцитів, що реагують проти власних антигенів організму.

У зв'язку з цим:

- противірусна терапія ефективна тільки на ранніх стадіях інфекційного процесу і не ефективна на пізніх після розвитку імунної відповіді організму;

- на стадії розвитку імунної відповіді (індукції) слід обережно використовувати кортикостероїди, імунодепресивний ефект яких має позитивний вплив на перебіг інфекції тільки при запуску автоімунних реакцій.

Довічна персистенція герпесвірусів з періодичною вірусемією на тлі постійної циркуляції противірусних антитіл сприяє формуванню великої кількості циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), які відкладаються в стінках судин, тканинах, зв'язують комплемент, в результаті чого запускаються пошкоджувальні вторинні реакції аутоімунного запалення, які лежать в основі розвитку вузликового периартеріту, мембранозного гломерулонефриту, міокардиту, міозиту, дерматиту, артралгій. Тому при високому вмісті і постійному рості ЦІК імуностимулювальна терапія протипоказана.

**4. Імунодепресивний вплив** – герпесвіруси пригнічують специфічний і неспецифічний клітинний і гуморальний імунітет. Вони знижують функціональну активність натуральних кілерів, макрофагів, імунокомпетентних клітин, пригнічують антитілоутворення, зумовлюють дефіцит інтерферонів – зниження здатності лейкоцитів, фібробластів та імунних лімфоцитів виробляти відповідно  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -інтерферони (ІФН). Герпесвіруси тропні (афінні) до клітин моноцитарно-макрофагальної системи (ММС), Т-хелперів (Th), поліморфно-ядерних нейтрофілів. Репродукція вірусів у цих клітинах лежить в основі імунодефіциту за Т-клітинним типом і супроводжується зниженням фагоцитозу, функції Th, Т-кілерів, натуральних кілерів. Про неефективність гуморального імунітету свідчать рецидиви ГВІ, після яких не реєструють достовірне зростання титрів специфічних антитіл.

Рецидив ГВІ – показник зниження імунітету, недостатньої ефективності його контролю за персистенцією вірусу в організмі. Розвиток хронічної рецидивної ГВІ зумовлений:

- здатністю вірусу долати і обходити захисні реакції організму;
- нездатністю імунних захисних реакцій людини еліминувати вірус з організму [1, 4].

Ураховуючи імунодепресивний вплив герпесвірусів на організм людини, частий розвиток імунопатологічних реакцій при ГВІ, лікувальна тактика по відношенню до хворих на ГВІ повинна включати:

- **імунодіагностику:** виявлення порушень імунітету шляхом дослідження показників загального і місцевого імунітету з оцінюванням імунного статусу пацієнта в стадії загострення (рецидиву) хронічної інфекції;

- **імунотерапію** за допомоги імуномодуляторів відповідно до виявлених порушень імунітету з метою їхньої корекції, головним чином у вигляді замісної, відновлювальної, а не стимулювальної терапії;

- **імунологічне тестування після імунотерапії** для оцінювання її ефективності та імунореабілітації хворих. Крім клінічних і вірусологічних (відсутність маркерів

Таблиця 1

реплікації вірусів) критеріїв ефективності лікування хворих слід використовувати також імунологічні (нормалізація показників імунного статусу), які підтверджують стійку ремісію ГВІ [1–3].

Успішна імунотерапія неможлива без імунодіагностики, яка визначає показання до її застосування, вибір тих чи інших імунотропних препаратів, дозволяє контролювати їхню ефективність, доцільність призначення курсу імунореабілітації.

Важливим є індивідуалізований підхід до імунотерапії. При оцінюванні ролі імуногенетичних факторів у розвитку ГВІ слід пам'ятати золоте правило генетики: сила імунної відповіді конкретна і генетично детермінована. У кожної людини є спеціальні індивідуальні гени, які визначають силу імунної відповіді на конкретний вірус. Це свідчить, що треба лікувати не хворобу, а хвору людину.

Найчастішими ознаками загального варіабельного імунодефіциту є:

1. Т-лімфоцитопенія (зниження вмісту CD3+лімфоцитів).
2. Дисімуноглобулінемія (дефіцит одного або декількох класів імуноглобулінів (Ig) на тлі гіперпродукції інших класів).
3. Зниження імунорегуляторного індексу (показник співвідношення CD4+/CD8+ менший за 1,3).
4. Зростання експресії активізаційних маркерів на лімфоцитах (CD25+, CD71+).
5. Порушення поглинальної і перетравлювальної активності фагоцитів.
6. Зниження активності Th1 і продукції відповідних цитокінів.
7. Зниження вмісту ІФН.
8. Зниження вмісту специфічних антитіл.

Лікування хворих на ГВІ пов'язано зі значними труднощами і залежить від форми перебігу і тяжкості інфекційного процесу, локалізації уражень. В останні роки створено цілий ряд ефективних *протигерпетичних хіміопрепаратів*. Вони швидко призупиняють прояви гострої інфекції, але не попереджають рецидивів хронічної. Ураховуючи, що при рецидивуючій ГВІ розвивається імунодефіцитний стан, зумовлений недостатністю різних ланок імунної системи, у схеми лікування хворих необхідно включати імунобіологічні препарати для корекції імунного статусу, а також патогенетичні засоби, які полегшують їхній стан. Отже, лікування хворих на ГВІ повинно бути комплексним, індивідуалізованим.

Сучасна стратегія комплексного лікування хворих на ГВІ – поєднане застосування препаратів з противірусною, імуномодулювальною та антиоксидантною активністю, яке забезпечує пригнічення реплікації вірусу, формування адекватної імунної відповіді і її підтримку для попередження реактивації інфекційного процесу. Ураховуючи такі пріоритетні напрямки лікування, зрозуміло, що монотерапія ациклическими нуклеозидами для вирішення цих завдань недостатня. На сьогодні створюються комплексні програми контролю за перебігом тяжких і рецидивуючих ГВІ. Сутью

Засоби лікування хворих на ГВІ

Засоби	Загострення	Ремісія
Етіотропні препарати	+	-
Інтерферони	+	+
Індуктори інтерферонів	+	+
Інші імуномодулятори	+	+
Препарати імуноглобулінів	+	+
Вакцини	-	+

таких програм є поєднання методів хіміотерапії та імунотерапії [10, 11].

**Переваги комплексної терапії хворих на ГВІ**

1. Поєднане застосування противірусних хіміопрепаратів та імунобіологічних засобів забезпечує синергійний ефект.
2. На тлі імунотерапії є можливість не використовувати максимальні дози противірусних хіміопрепаратів, що зменшує частоту розвитку побічних ефектів, токсичний вплив на організм.
3. Зниження ймовірності виникнення стійких до противірусних препаратів штамів герпесвірусів.
4. Досягнення імунокорегувального ефекту.
5. Скорочення тривалості реплікаційної фази інфекції і термінів лікування.

Крім етіотропних засобів лікування хворих на хронічну ГВІ (табл. 1) включає використання препаратів інтерферону (людський лейкоцитарний інтерферон, реаферон, лейкінферон, роферон А, інтрон А, віферон, генферон), індукторів інтерферону (ларифан, мегасин, ридостин, циклоферон, неовір, камедон, кагоцел, полудан, аміксин), інших імуномодуляторів, які впливають на різні ланки імунітету (ізопрінозин, гропрінозин, лікопід, поліоксидоній, Т-активін, ронколейкін, імунофан, імуномакс, гепон, рибомуніл), препаратів специфічних імуноглобулінів, людського імуноглобуліну (пасивна специфічна імунотерапія) і вакцин (активна специфічна імунотерапія).

Лікування хворих на рецидивну герпетичну інфекцію (ГІ) поділяють на три етапи.

**I етап.** Терапія у стадії загострення.

**II етап.** Терапія у стадії ремісії.

**III етап.** Специфічна вакцинація.

**I етап. Лікування під час рецидиву.** Застосовують противірусні засоби, нерідко одночасно місцево і перорально чи парентерально. Курс лікування від 5 до 10 днів. При наявності імунодефіциту тривалість противірусної терапії пролонгується до 10–14 днів, а разові добові дози подвоюються або потроюються. Під час рецидиву оптимальним є поєднання етіотропної і патогенетичної терапії. Існує 2 варіанти етіотропної терапії рецидивної ГІ: епізодична (вживання препарату в момент загострення) і превентивна (з метою профілактики рецидивів ГІ). Лікування починають одним із противірусних препаратів. У більшості випадків при ГІ використовують ацикловір (зовіракс,

Таблиця 2

Противірусні препарати для лікування хворих на ГІ

Варіант терапії	Препарат (доза)		
	Ацикловір	Валацикловір	Фамцикловір
При первинному епізоді	200 мг 5 разів на день, 7–10 днів	500 мг 2 рази на день, 5–10 днів	250 мг 3 рази на день, 7 днів
Для епізодичної терапії при рецидивах	200 мг 5 разів на день, 5 днів	500 мг 2 рази на день, 5 днів	125 мг 2 рази на день, 5 днів
Для превентивної терапії (не менше 3 міс)	400 мг 2 рази на день	500 мг 1 раз на день	150 мг 2 рази на день

Препарати для лікування ацикловіррезистентної ПІ

Препарат	Спосіб і режим введення	Разова доза	Курс лікування
Відарабін	внутрішньовенно краплинно з інтервалом 12 год.	7-15 мг/кг	протягом 7-12 днів, при імунодефіциті 3 рази на день протягом 10-14 днів
Ганцикловір	внутрішньовенно краплинно з інтервалом 8 год.	10-15 мг/кг	протягом 10-14 днів, далі всередину по 6 мг/мг/кг на добу протягом 5 днів на тиждень

віролексе) і валацикловір (вальтрекс) як найбільш ефективні (табл. 2). Будь-яка заміна в ланцюгу вірусної ДНК хоч би одного нуклеозиду на інший призводить до генного дефекту або нежиттєздатності ДНК. Стабільність фосфорилізованого фамцикловіру (пенцикловіру) перевищує стабільність фосфорилізованого ацикловіру в інфікованих клітинах у 10 разів. У свою чергу, валацикловір у 160 разів більше тропний до вірусної ДНК-полімерази, ніж фамцикловір. Ці відмінності фамцикловіру і валацикловіру від ацикловіру забезпечують їхню більш високу біодоступність і клінічну ефективність порівняно з ацикловіррезистентними штамми вірусів. На таких принципах ґрунтується сучасна етіотропна терапія при ПІ.

Чутливість різних герпесвірусів до хіміопрепаратів суттєво відрізняється і залежить від комплементарності хіміопрепарату до вірусних ферментів. У лікуванні хворих на цитомегаловірусну інфекцію (ЦМВІ) ацикловір не є ефективним засобом. Це пов'язано з відсутністю у віруса гена, що детермінує синтез клітинної тимідинкінази. Препаратом вибору при ЦМВІ є ганцикловір (інгібітор вірусної ДНК-полімерази), у тому числі у новонароджених, а при ганцикловіррезистентних формах інфекції – фоскарнет. У реципієнтів органів для профілактики ЦМВІ застосовують валацикловір. При інфекційному мононуклеозі ацикловір дає тимчасовий ефект і не рекомендується для лікування хворих. Недоліком усіх без винятку ациклических нуклеозидів є те, що вони пригнічують тільки герпесвіруси, які розмножуються. Це означає, що проведений курс будь-якого хіміопрепарату в жодній мірі не попереджує можливий рецидив цієї ж інфекції, тим більше виникнення нової ГВІ.

Для лікування хворих з ацикловіррезистентною ПІ препаратами вибору є відарабін і ганцикловір – інгібітори ДНК-полімерази вірусу (табл. 3).

Вибір методу терапії при рецидивній ПІ проводять з урахуванням багатьох факторів: частоти і ступеня тяжкості загострень, наявності психосоціальних проблем, можливості передачі інфекції партнеру, прихильності пацієнта до терапії (табл. 4).

**II етап. Терапія в стадії ремісії.** Після реплікаційної стадії інфекції для корекції імунної відповіді застосовують імуномодулятори або адаптогени. Рекомендують курси препаратів ІФН або індукторів їхньої продукції. Проводять симптоматичне, загальнозміцнювальне лікування, санацію вогнищ інфекції. Тривалість етапу 30–60 днів залежно від клініко-лабораторних показників активності захворювання. Основна мета цього періоду – підготовка хворого до вакцинації.

У більшості випадків усі імунотропні препарати чинять комплексний вплив на імунну систему. Тому їхній поділ на групи залежно від впливу на окремі ланки імунної системи є умовним, але в той же час використовується в клінічній практиці. Для корекції порушень функції клітин ММС ефективні метилурацил, пентоксил, нуклеїнат натрію, поліоксидоній, лікопід, лісобакт, рибомуніл. При дисфункції Т-клітинної ланки імунітету можна використовувати Т-активін, тимоген, тималін, імунофан, поліоксидоній, нуклеїнат натрію, ербісол. При порушенні функції В-клітинної ланки імунітету необхідно призначати мієлопід, поліоксидоній, препарати імуноглобулінів, препарати мікробного походження (продигіозан, пірогенал, рибомуніл), імунофан, спленін. Для стимуляції натуральних кілерів використовують препарати ІФН (віферон, генферон, егіферон), індуктори ІФН (циклоферон, дибазол, кагоцел, аміксин, гропринозин) [3, 6, 7].

Для лікування хворих на рецидивну ПІ найчастіше використовують препарати із групи ІФН та їхніх індукторів, які володіють подвійною дією – противірусною та імуномодулювальною. Позаяк препарати ІФН найбільш ефективні по відношенню до віріонів, у терапевтичному аспекті у них найбільш виражена профілактична активність. Вони стримують розмноження віріонів, знижують їх концентрацію в крові і тканинах. На цьому ґрунтуються показання до їхнього застосування [2, 3, 5].

Призначення індукторів ІФН має певні переваги перед застосуванням препаратів ІФН. Перш за все утворюються ІФН декількох типів. Після застосування індуктора в організмі значно довше визначається високий рівень ІФН, ніж після введення ендogenous ІФН, не утворюються антитіла до ІФН, рідше виникають побічні ефекти, організм не сенсифікується чужерідним білком. Ураховуючи різноманітність індукторів ІФН, різні шляхи стимуляції ними інтерфероноутворення, можна індивідуалізовано підібрати ті засоби, які забезпечують менш грубе і більш прогнозоване втручання в роботу імунних механізмів [10,11].

Для підвищення противірусної активності індукторів, що слаба, ніж у препаратів ІФН, необхідно індивідуалізувати їхній підбір з урахуванням особливостей перебігу захворювання, стану клітинного імунітету, системи ІФН. Для підвищення ІФН-індукувального ефекту можна одночасно призначати два індуктори ІФН, які стимулюють синтез ендogenous ІФН різними шляхами або різними клітинами. У випадку впливу на один тип клітин-продуцентів препарати повинні мати різні ме-

Таблиця 4

Фактори, які враховують при виборі варіанту етіотропної терапії у хворих на рецидивну ПІ

Перебіг хвороби у пацієнта	Епізодична терапія	Превентивна терапія
Захворювання дуже впливає на якість життя	-	+
Пацієнт добре переносить рідкі і нетяжкі рецидиви	+	
Психосоціальний, психосексуальний, психологічний дискомфорт	-	+
Рецидиви:		
нечасті	+	-
часті	-	+
легкі	+	-
тяжкі	-	+

ханізми ІФН-продукувальної дії. Індуктори ендogenous ІФН слід приймати з певною частотою для уникнення попадання в рефрактерну фазу імунної відповіді, тобто таким чином, щоб стимулювальний вплив одного не співпадав з рефрактерним періодом, зумовленим дією іншого [3, 10, 11].

При ГВІ застосовують імуноглобулінотерапію. Терапевтичний ефект отримано при використанні специфічного проти-герпетичного імуноглобуліну при лікуванні офтальмогерпесу, герпетичного енцефаліту, стоматиту у дітей [3, 5]. У *ранній період рецидиву* показано введення специфічного імуноглобуліну внутрішньом'язово 1,5-3 мл щоденно впродовж 5-10 днів. Для лікування хворих на ГІ також застосовують нормальний людський імуноглобулін для внутрішньовенного введення. Доведена ефективність вітчизняного внутрішньовенного імуноглобуліну проти цитомегаловірусу у лікуванні новонароджених з даною інфекцією [5].

Препарати імуноглобулінів призначають при тяжкому перебігу гострої ГВІ, рецидивах хронічної, пацієнтам з низьким специфічним антитілоутворенням. Вони володіють подвійним ефектом: зв'язують вірусні антигени з утворенням ЦК, володіють непрямою віруснейтралізуючою дією через імуномодулювальний ефект – стимулюють антитілозалежну клітинну цитотоксичність натуральних кілерів, моноцитів і макрофагів по відношенню до інфікованих клітин, беруть участь у комплементзалежному підсиленні фагоцитозу.

#### Рекомендації щодо призначення імунотерапії

1. Призначення і вибір імуномодулювальних препаратів (ІМП), які відновлюють порушені функції імунітету, повинно проводитися на підставі клінічних даних і результатів імунологічного обстеження, яке виявить переважаючий дефект у конкретній ланці імунної відповіді.

2. Під час аналізу результатів імунологічного дослідження слід враховувати фактори, що можуть вплинути на імунну систему (інтоксикація, біологічно активні речовини). Усунення їх з допомогою етіотропних засобів, як це часто буває при гострій інфекції, може нормалізувати стан імунної системи без призначення ІМП.

3. Під час аналізу імунологічних порушень необхідно визначити їхній характер – це захисна імунологічна реакція чи імунодефіцит, при якому доцільно призначити ІМП. Якщо в першому випадку розлади імунітету є нестійкими і зникають після дії провокуючого фактора, то при імунодефіциті прояви хвороби зумовлені стійким імунним дефектом.

4. Імуномодулювальна терапія не показана при гострій інфекції, за винятком тяжкого її перебігу при збереженні імунної недостатності на етапі завершення імунної відповіді. Це 4-й тиждень захворювання, коли імунна відповідь набуває ознак збалансованості, яка дозволить визначити доцільність і характер ІМП з метою корекції імунітету. Перші 3 тиж гострого інфекційного процесу імунна відповідь має ознаки стресового реагування, призначені в цей період ІМП є додатковим антигенним навантаженням і можуть завдати шкоди. Наприклад, препарати тимусу в гострій стадії можуть сприяти різкому зниженню кількості Т-лімфоцитів після завершення терапії, що значно погіршує стан хворого.

5. Щоб досягти клінічного ефекту, призначити ІМП доцільно в проліферативній, імунорегуляторній фазі імунної відповіді (формування специфічних антитіл чи проліферація Т-кілерів), тобто не раніше 14-го дня при гострій інфекції і 7-го дня при рецидиві хронічної. В інших фазах імунної відповіді (індукції, ефекторній, формування імунологічної пам'яті) їхній вплив на специфічну імунну відповідь незначний.

6. При хронічному перебігу ГВІ препарати інтерферону призначають у складі комплексної терапії одночасно з етіотропними препаратами.

7. Імуномодулятори, які впливають на фагоцитарну ланку імунітету (препарати ІФН, лікопід, рибомуніл) можна призначати всім хворим, незважаючи на наявність чи відсутність у них

на час обстеження порушень імунного статусу. Підставою для їхнього призначення є хронічний перебіг захворювання.

8. При рецидивному перебігу інфекції ІМП доцільно застосовувати на тлі імунологічного моніторингу. У випадку його неможливості вплив на імунну систему повинен обмежуватися використанням засобів імунозамісної (препарати специфічних імуноглобулінів, людського імуноглобуліну) та інтерферозамісної (препарати ІФН) терапії.

9. Призначення імуностимуляторів обмежене лише на підставі результатів імунологічного обстеження. Зокрема, при ЕБВ-інфекції, у патогенезі якої є загроза проліферації В-лімфоцитів, імуностимулятори можуть викликати їхнє безупинне розмноження з розвитком лімфом.

Важливо пам'ятати, що ІМП призначають тільки хворим. Корегувати зміни імунного статусу (ймовірно компенсаторного характеру) у клінічно здорових осіб, які перехворіли, не рекомендується.

#### Критичного аналізу потребують наступні проблеми імунотерапії:

- по-перше, для більшості імуномодуляторів не визначені оптимальні показання, коли почати і як довго використовувати їх у різних фазах інфекційного процесу;

- по-друге, неспецифічні функціональні сигнали імунної системи від імуномодуляторів повинні бути дозозалежними (їхній імуномодулювальний ефект повинен залежати від кількості і функціонального стану клітин, які відгукуються на даний сигнал), на практиці імуномодулятори застосовують в універсальних дозах, без попереднього вивчення кількості і функціонального резерву клітин-мішеней імунної системи;

- по-третє, якщо у людей з тяжким і рецидивним перебігом ГВІ є генетична неповноцінність імунної відповіді, то вона не може бути подолана слабким неспецифічним стимулом.

Слід відзначити, що методи імунотерапії, які використовують у сучасній медичній практиці у хворих на ГВІ, не дають гарантованого клініко-лабораторного ефекту. Крім того, вони не завжди є безпечними і недостатньо контролюється їхня ефективність за допомогою імунологічних тестів.

**III етап. Специфічна вакциноterapia.** Роль вакцинації при ГВІ ще не визначена. Активна імунотерапія з допомогою специфічних вакцин проводиться тільки при ГІ. Герпетичні вакцини застосовують у період стійкої ремісії захворювання. Сьогодні всі спроби підсилити специфічну імунну відповідь повинні реалізуватися шляхом активної імунізації герпетичними вакцинами. Однак в умовах гіперантигенемії вакцина може запустити неконтрольований каскад моноклональної імунної відповіді, що призведе до аутоімунних реакцій.

Живі атенуйовані протигерпетичні вакцини недостатньо безпечні через можливість відновлення вірулентності вакцинальних штамів. Субдиничні вакцини з ад'ювантами мають ефект тільки у серонегативних пацієнтів і реципієнтів трансплантатів. Найчастіше використовують рекомбінантні вакцини з метою активації клітинного імунітету, специфічної сенсibiliзації організму.

#### Сьогодні вакциноterapia не є привабливою з наступних причин:

1. Ліквідувати імунну толерантність, яка є причиною імунодефіциту при рецидивній ГІ, можна тільки вакциною, створеною із автостаму вірусу.

2. Оскільки вакцина містить вірусну ДНК чи її фрагменти, які можуть бути використані клітиною для створення мутантної ДНК, вона може стати антигенним початком для вибіркової імунологічної толерантності, існує можливість виникнення додаткового імунодефіциту.

3. Існує ризик розвитку аутоімунних захворювань при системному лікуванні, зокрема демієлінізації ЦНС, у зв'язку з тим, що вакцина може індукувати каскад моноклональної імунної відповіді в умовах гіпоантигенемії і формування аутоімунної реакції.

У кожному випадку діагностика ГВІ повинна ґрунтуватися на ретельному клініко-лабораторному обстеженні хворого із верифікацією інфекції не менше ніж двома методами лабораторної діагностики – імуноферментного аналізу (ІФА) і полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Згідно з протоколом лабораторної діагностики ГВІ спочатку обстежують пацієнта на антитіла (АТ) класу IgG. При позитивному результаті тесту визначають АТ класу IgM, а при наявності останніх виявляють ДНК вірусу. Негативний результат на специфічні IgG виключає необхідність подальшого тестування на ГВІ. Однак винятком із цього правила повинні бути вагітні, які є групою ризику первинного інфікування під час вагітності з високою загрозою акушерських ускладнень, інфікування плода [6–9]. Тому з метою ранньої діагностики первинної ГВІ слід проводити скринінгове обстеження серонегативних вагітних 1 раз у 3 міс, а з ускладненнями вагітності, ознаками порушення стану плода і плаценти – щомісячно протягом усієї вагітності на АТ класу IgM і IgG, при наявності останніх визначати динаміку їхнього росту в парних сироватках, взятих з інтервалом у 2–3 тиж. Проте серологічне дослідження в такому часовому режимі не завжди задовольняє лікаря, адже 3-тижневий очікування може мати несприятливі наслідки для вагітної через загрозу невчасної діагностики первинної ГВІ. Тому під час першого обстеження серопозитивних вагітних доцільно одночасно визначати індекс авідності (ІА) специфічних IgG, що допоможе вчасно діагностувати гостру інфекцію. Ранні IgG-антитіла характеризуються слабкою силою зв'язку з вірусними антигенами (АГ), тобто є низькоавідними (ІА<50%), що характерно для первинної інфекції. Високоавідні IgG-антитіла (ІА>50%) мають високу спорідненість до АГ вірусів, здатні елімінувати їх із крові. Наявність високоавідних IgG-антитіл свідчить про давнє інфікування, хронічну інфекцію і відповідно менший ризик для плода. Серологічне тестування вагітних жінок з визначенням низькоавідних IgG дає підстави віднести їх до групи високого ризику внутрішньоутробного інфікування плода, що є стратегічно важливо не тільки як початковий етап профілактичних заходів, але й як можливість провести відповідне лікування, яке б сприяло зниженню ризику передачі інфекції плоду і новонародженому. Тому визначення авідності АТ класу IgG має виконуватись як стандарт обстеження серопозитивних вагітних жінок [6, 7, 12].

Основою профілактики трансмісії вірусів від матері плоду повинен бути лабораторний моніторинг вагітної на гостру первинну або реплікативну форму хронічної ГВІ. Перше обстеження вагітної слід проводити до 12 тиж вагітності (краще до вагітності), друге – на 24–26-у тижні вагітності, у тому

числі «серонегативних» жінок при першому обстеженні, а третє здійснювати на 34–36-у тижні вагітності, у тому числі «серонегативних» вагітних при другому обстеженні [6, 7].

За відсутності даних попередніх серологічних обстежень хворого визначення первинної чи загострення хронічної інфекції досить складне, позаяк неможливо встановити, виник інфекційний процес внаслідок первинного зараження чи реактивації латентної інфекції. У таких випадках також визначають ІА специфічних АТ класу IgG, що допоможе діагностувати первинну чи реактивацію латентної ГВІ після одноразового дослідження. Наявність низькоавідних IgG може служити критерієм первинної інфекції протягом останніх 18–20 тиж.

Одноразовий негативний аналіз крові на специфічні IgG відносно виключає інфекцію. Тому для точності слід у цій же сироватці визначити IgM і повторити аналіз через 3 тиж. Наявність сероконверсії при паралельному тестуванні двох сироваток свідчить про свіже інфікування. Достовірним вважається дослідження парних сироваток одним методом і в одній лабораторії.

Під час серологічного обстеження хворих на ГВІ можуть виявляти варіабельні концентрації IgG, рідко визначаються IgM-антитіла. Відсутність IgM не виключає гострої інфекції, тут є важливим ІА специфічних IgG і динаміка їхнього рівня, а вирішальним – позитивний результат ПЛР. Діагностичне наростання титру IgG у парних сироватках, яке може свідчити на користь гострої ГВІ, часто не спостерігається. Це ускладнює трактування результатів серологічної діагностики. Доказом реплікативної стадії інфекції є позитивні результати ПЛР на ДНК вірусу у біологічному матеріалі, які є показанням до протівірусної терапії і критерієм її ефективності.

Серологічні дослідження методом ІФА з визначенням ранніх маркерів інфекції (специфічних IgM), а також спостереження за динамікою наростання титрів специфічних IgG у парних сироватках часто не дозволяють однозначно інтерпретувати результати. Крім того, специфічні антитіла класу IgM при активації ГВІ виявляють не більше ніж у 15% випадків.

Метод ІФА ключовий у встановленні інфікування, проте показники специфічних IgG і динаміка їхнього росту не завжди корелюють з активністю хронічної інфекції. Хронічну активну ГВІ частіше діагностують в осіб з низькими і середніми титрами специфічних IgG, діагностичний ріст яких у парних сироватках спостерігається не більше як у 30% випадків. Не частіше при загостренні хронічної інфекції виявляють специфічні IgM, характерні для гострої інфекції. Тому вони неінформативні для їхньої диференціації. Усе це свідчить про складність лабораторної діагностики ГВІ, яка повинна бути комплексною.

Таблиця 5

Клініко-лабораторні критерії різних форм ГВІ

Критерій	Первинна форма		Хронічна форма	
	активна	латентна	активна	латентна
Клінічні прояви	+	-	+	-
Високоавідні IgG-антитіла	-	-	+	+
Низькоавідні IgG-антитіла	+	+	-	-
IgM-антитіла	+	-	+/-	-
Антиген вірусу	+	+/-	+	+/-
Цитомегалічні клітини	+	-	+	-
ДНК вірусу у крові	+	-	+	-
ДНК вірусу в іншому біологічному матеріалі *	+	+/-	+	+/-

Примітка: \* – залежно від локалізації уражень (у слині, сечі, лікворі, зішкрібках із кон'юнктиви, слизової порожнини рота, уретри, піхви, цервікального каналу, прямої кишки).

У серопозитивних осіб, в яких підозрюють ГВІ, методом ПЛР виявляють ДНК вірусу у крові та іншому біологічному матеріалі, враховуючи локалізацію патологічного процесу. Такий порядок діагностики ГВІ з одночасним визначенням серологічних і вірусологічних маркерів є вирішальним для вибору раціональної лікувальної тактики.

Метод ПЛР незамінний для діагностики атипичних і безсимптомних форм ГВІ з наявністю збудника у слині, сечі, цервікальному каналі, піхві, уретрі. Його слід застосовувати з метою діагностики ранніх стадій ГВІ у хворих із симптомами цервіциту, кольпіту, уретриту, вагінальними виділеннями, а також сіалоаденітом, грипоподібним синдромом. Застосування ПЛР дозволяє виявити реплікативні форми ГВІ і своєчасно призначити адекватне лікування.

Крім цього, для діагностики ЦМВІ доцільно використовувати цитоскопію, яка підвищує ефективність верифікації її реплікативних форм без інвазивного втручання. Мікроскопія слини, сечі, вагінальних змивів на цитомегалічні клітини (ЦМК) є додатковим методом діагностики реплікативних форм ЦМВІ, у тому числі безсимптомних і субклінічних, з локалізацією патологічного процесу у слинних залозах, нирках, цервікальному каналі. Цей тест корелює з позитивними результатами ПЛР при дослідженні сечі і слини на ЦМВ.

Вивчення клінічних проявів і специфічних лабораторних маркерів ГВІ дозволило виділити наступні їхні клініко-патогенетичні форми: первинну (гостру) або вторинну (хронічну, рецидивну), а за ступенем активності інфекційного процесу – активну (маніфестну) чи латентну (безсимптомну). Наведені форми є відповідними стадіями інфекційного процесу за двома варіантами: гостра форма → латентна → хронічна активна чи гостра форма → хронічна латентна або активна (табл. 5).

У цілому лабораторна діагностика ГВІ ускладнена з наступних причин.

*Серологічні маркери малоінформативні для підтвердження хронічної активної ГВІ.* Її активація не супроводжується діагностичним ростом IgG в парних сироватках (взятих з інтервалом 2–3 тиж). Висота рівнів специфічних IgG не відображає активності інфекційного процесу – реплікативні форми ГВІ виявляють в осіб з низькими і невисокими рівнями IgG. Відсутня пряма кореляція між рівнем титрів IgG-антитіл, динамікою їх наростання в парних сироватках та активністю хронічної інфекції. В осіб з імунною недостатністю (СНІД) титри IgG, навпаки, знижуються і можуть не визначатися. Метод ІФА з одноразовим визначенням рівня специфічних IgG-антитіл може служити тільки скринінг-методом при обстеженні на ГВІ. Їхня наявність свідчить лише про факт інфікування вірусом.

*Специфічні IgM-антитіла не завжди є беззаперечним діагностичним критерієм хронічної активної ГВІ* (їх виявляють тільки у 10–15% хворих з рецидивом інфекції), а також не дозволяють віддиференціювати первинну інфекцію від активації хронічної. Наявність IgM при відсутності клініки і від'ємній ПЛР свідчить про хибнопозитивні результати ІФА. Причини хибнопозитивних результатів ІФА: наявність у крові ревматоїдного фактора; перехресна реакція IgM, що є відповіддю на інші ГВІ; низькочутливі тест-систе-

ми I і II поколінь для ІФА. Крім цього, можуть мати місце і хибнонегативні результати ІФА – при визначенні IgM в інактивованій сироватці.

Таким чином, незважаючи на очевидні успіхи в лікуванні хворих на ГВІ, пов'язані з широким застосуванням ациклічних нуклеозидів, у всьому світі не вирішеною залишається проблема профілактики цих захворювань, не розроблений ефективний метод контролю за ними. Імуномодуляція і вакциноterapia досить недосконалі, недостатньо ефективні, а хіміотерапевтичні препарати не гарантують 100% ефект при будь-якій ГВІ, не попереджують її рецидивів. У зв'язку з цим вітчизняні вчені продовжують спроби створити комплексні програми з контролю за рецидивними ГВІ. Суттю таких програм є поєднання або послідовне використання методів хіміотерапії та імунотерапії.

Наявність різних, часто невиправданих і необґрунтованих підходів до лікування хворих на ГВІ в практичній медицині вимагає розроблення нових протоколів лікування.

Вирішальне значення у діагностиці ГВІ має ПЛР, а серологічні методи її доповнюють і збагачують в ретроспективному і прогностичному плані. Визначення АТ класу IgM і IgG методом ІФА в парних сироватках з одночасним тестуванням IgG на авідність, вірусної ДНК методом ПЛР у крові й іншому біологічному матеріалі (з урахуванням тропності збудника, генітальної і екстрагенітальної локалізації патологічного процесу) оптимізують діагностику ГВІ.

#### **Герпесвірусные инфекции: рациональные подходы к лечению и диагностике** **Г.Б. Матейко**

Наличие различных подходов к лечению больных ГВИ в практической медицине требует разработки новых протоколов лечения. Решающее значение в диагностике ГВИ имеет ПЦР, а серологические методы ее дополняют и обогащают в ретроспективном и прогностическом плане. Определение антител класса IgM и IgG методом ИФА в парных сыворотках с одновременным тестированием IgG на авидность, вирусной ДНК методом ПЦР в крови и другом биологическом материале (с учетом тропности возбудителя, генитальной и экстрагенитальной локализации патологического процесса) оптимизируют диагностику ГВИ.

**Ключевые слова:** герпесвирусы инфекции, вирусная диагностика, ПЦР, противовирусная терапия, иммунотерапия, иммуномодуляция.

#### **Herpesvirus infections: a rational approach to the treatment and diagnosis** **G.B. Mateiko**

The availability of different approaches to treatment of Herpes virus infection in medical practice requires the development of new treatment protocols. Decisive importance in the diagnosis of Herpes virus infection is PCR method and serological methods to supplement and enrich in retrospective and prognostic terms. Determination of the antibodies (class IgM and IgG) by ELISA in paired sera with simultaneous testing for IgG avidity, viral DNA by PCR method in blood and other biological material (including pathogen association, genital and extragenital localization of the pathological process) optimize diagnostic of Herpes virus infection.

**Key words:** herpes infection, viral diagnostics, PCR, antiviral therapy, immunotherapy, immune modulation.

#### **Сведения об авторе**

**Матейко Галина Богдановна** – Ивано-Франковский национальный медицинский университет, 76018, г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2; тел.: (03422) 52-73-86.

*Все указанные в статье лабораторные исследования выполняются в Медицинской лаборатории Синэво*

СПИСОК ЛИТЕРАТУРИ

1. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология: учебное пособие / Г.Н. Дранник. – К.: ООО «Полиграф плюс», 2006. – 482 с.
2. Исаков В.А. Герпесвирусные инфекции человека / В.А. Исаков, Е.И. Архипова, Д.В. Исаков. – М.: «Спец. Лит.», 2006. – 304 с.
3. Исаков В.А. Современная терапия герпесвирусных инфекций: руководство для врачей / В.А. Исаков, С.А. Сельков, Л.К. Мошетова и др. – СПб. – М.: 2004, – 168 с.
4. Инфекции, вызываемые герпесвирусами / Д. Бернштейн, М. Брейди, Б. Коннелли, Ч. Прюбер [и др.] // Инфекционные болезни у детей / под ред. Д. Марри [пер. с англ.]. – М.: Практика, 2006. – 582 с.
5. Крамарьов С.О. Інфекційні хвороби в дітей / За ред. С.О. Крамарьова, О.Б. Надраги. – К.: Медицина, 2010. – 392 с.
6. Матейко Г.Б. Оцінка серологічних та вірусологічних тестів у діагностиці генітального герпесу у вагітних / Г.Б. Матейко // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Медицина». – 2004. – Вип. 23. – С. 183–185.
7. Матейко Г.Б. Значимість серологічних і вірусологічних маркерів в діагностиці цитомегаловірусної інфекції у вагітних жінок / Г.Б. Матейко // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2004. – Т. 8, № 2. – С. 513–514.
8. Марков И.С. Мониторинг хронических герпесвирусных инфекций и профилактика внутриутробного заражения плода у беременных: обнадеживающая перспектива / И.С. Марков, Ю.П. Вдовиченко, Е.С. Щербинская // Репродуктивное здоровье женщины. – 2004. – № 1. – С. 5–22.
9. Прилуцкий О.С. Діагностика цитомегаловірусної інфекції у вагітних жінок, плода, новонароджених / О.С. Прилуцкий // Лабораторна діагностика. – 2003. – № 2. – С. 3–7.
10. Сепиашвили Р.И. Классификация и основные принципы применения иммуномодулирующих препаратов в клинической практике / Р.И. Сепиашвили // Аллергология и иммунология. – 2002. – Т. 3, № 3. – С. 325–331.
11. Сепиашвили Р.И. Современная стратегия и тактика иммуномодулирующей терапии / Р.И. Сепиашвили // Аллергология и иммунология. – 2004. – Т. 5, № 1. – С. 216.
12. Чернишова Л.І. Дискусійні питання діагностики та лікування персистентних інфекцій у дітей / Л.І. Чернишова // Вірусні хвороби. Токсоплазмоз. Хламідіоз: матеріали наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України, 5–6 трав. 2004 р. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2004. – С. 238–240.

Статья поступила в редакцию 09.09.2013

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

НАТРИЙ ПОМОЖЕТ «ПОЙМАТЬ» РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Существующие методы неинвазивной диагностики опухолей молочной железы имеют один существенный изъян - слишком большой процент ложнопозитивных результатов. А новая методика, работу над которой завершают ученые из США, лишена этого недостатка.

Маммография и магнитно-резонансная томография позволяют определить наличие новообразования в груди без забора образца ткани. Однако при определенных условиях (слишком плотная ткань молочных желез, избыточный вес пациентки и другие) точность этих методов исследования снижается и получается замкнутый круг: в подозрительных случаях врач все равно вы-

нужден направлять больную на биопсию.

Американские ученые из университета штата Юта (University of Utah) и университета Бригама Янга (Brigham Young University) усовершенствовали традиционный метод МРТ таким образом, что количество ложнопозитивных и "подозрительных" результатов значительно снизилось.

Новая методика является разновидностью так называемой "натриевой МРТ" - в ее основу положено недавно обнаруженное свойство опухолевых клеток накапливать большее количество натрия по сравнению со здоровыми.

Аппарат, созданный учеными двух университетов, позволяет

получать изображения с исключительно высоким разрешением, которое превышает качество снимков, полученных с помощью более ранних методов натриевой МРТ.

Другим преимуществом нового метода является его скорость - пригодные для диагностики изображения врач получает в течение всего 20 минут.

Метод уже получил высокую оценку врачей-клиницистов, принимавших участие в предварительных испытаниях, хотя до его внедрения в практику пройдет еще некоторое время - авторы метода хотят еще больше повысить его точность.

Источник: [www.health-ua.org](http://www.health-ua.org)