

Особенности иммунотерапии цитомегаловирусной инфекции у женщин с невынашиванием беременности

В.В. Чопьяк, И.Я. Господарский, Ю.В. Федоров, Г.О. Потемкина, Х.О. Господарская
 Национальный медицинский университет им. Д. Галицкого, г. Львов
 Медицинская академия им. И.Я. Горбачевского, г. Тернополь

Резюме. Проведено сравнительное изучение эффективности различных терапевтических схем лечения цитомегаловирусной инфекции, у женщин с невынашиванием беременности. Разработаны показания к применению антицитомегаловирусного иммуноглобулина («Биофарма», Украина) в зависимости от специфических показателей иммунной системы женщин.

Ключевые слова: невынашивание беременности, цитомегаловирусная инфекция, иммунотерапия, антицитомегаловирусный иммуноглобулин.

Введение

По данным ВОЗ, цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция является лицом инфекционной патологии в XXI в. В последние годы резко возросла роль ЦМВ инфекции (ЦМВИ) как одного из основных факторов невынашивания беременности (НБ) [1]. Течение этой болезни характеризуется полиорганными поражениями, значительными трудностями в диагностике и лечении. Проблемность терапии этих больных в значительной мере связана с активацией вируса на фоне дефектов иммунного ответа, снижающих эффективность противовирусных средств и не обеспечивающих полноценность специфической иммунной защиты [2, 3]. Оптимальным в лечении таких больных является сочетание противовирусных и иммуномодулирующих медикаментов [4, 5, 6].

Целью работы было изучение особенностей специфического иммунного ответа у пациенток с НБ вследствие ЦМВИ и воздействия на нее антицитомегаловирусного иммуноглобулина (АЦМВА) (производства ЗАО «Биофарма», Украина).

Материал и методы исследований

Обследованы 42 женщины с отягощенным акушерским анамнезом — повторным НБ, при котором у выкидышей имели место морфологические признаки ЦМВИ. Важными методами верификации диагноза являлись: полимеразная цепная реакция с использованием амплификатора Percep Elmer 2700 (Швейцария) и тест-систем ампли-сенс «ДНК-сорб-В» для выделения ДНК из клинического материала, ампли-сенс 200 для амплификации участка ДНК ЦМВ (Центральный НИИ эпидемиологии МЗ РФ), иммуноферментный анализ (ИФА) для определения специфических IgM и IgG к ЦМВ с помощью ИФА-анализатора — «Stat Fax 303 Plus» (США), тест-систем «Roche» (Швейцария).

Результаты исследований и их обсуждение

На консультацию к клиническим иммунологам акушерами-гинекологами были направлены 42 женщины по поводу НБ, вызванной ЦМВИ (согласно заключениям

патанатомов). У 14 женщин (33,3%) выявлены острые маркеры активации ЦМВИ. Наличие ДНК ЦМВ в клетках крови было установлено у 6 женщин (14,3%) и/или повышенный уровень специфического IgM к ЦМВ в сыворотке крови — у 10 женщин (23,8%). Распределение этих маркеров острой ЦМВИ среди обследованных было следующим: 4 женщины (ДНК-тест положительный — «+» и уровень IgM к ЦМВ повышенный — «↑»), 2 женщины (ДНК-тест положительный, уровень IgM к ЦМВ нормальный — «N»), 7 женщин (ДНК-тест отрицательный — «-» и уровень IgM к ЦМВ повышенный). Маркером хронической персистенции ЦМВ и его реактивации являлось определение уровня специфического IgG к ЦМВ в сыворотке крови методом парных сывороток. В результате проведенных исследований было установлено, что у 14 пациенток (33,3%) этот уровень был выше контроля более, чем в 6 раз, и составлял $11,8 \pm 1,9$ МОЕ/мл, у 25 обследованных (59,5%) он поднимался более, чем в 2–6 раз и составлял $6,5 \pm 0,7$ МОЕ/мл, а 3 женщины (7,1%) имели нормальный уровень IgG к ЦМВ, не превышающий 1,5 МОЕ/мл.

Серологические профили специфического иммунного ответа к ЦМВ обследованных женщин имели следующие особенности и были четырех видов: первый вариант (4 женщины — 9,5%) — ДНК — «+» или IgM к ЦМВ — «↑» и IgG к ЦМВ — «↑» более, чем в 6 раз; второй вариант (10 женщин — 23,8%) — ДНК — «+» или IgM к ЦМВ — «↑» и IgG к ЦМВ — «↑» более, чем в 2–6 раз; третий вариант (10 женщин — 23,8%) — ДНК — «-», IgM к ЦМВ — «N» и IgG — «↑» более, чем в 6 раз; четвертый вариант (18 женщин — 42,9%) — ДНК — «-», IgM к ЦМВ — «N» и IgG к ЦМВ — «↑» более, чем в 2–6 раз или «N».

В результате проведения клинико-иммунологического анализа указанным больным были назначены различные виды этиотропной и иммуномодулирующей терапии. В первом серологическом варианте иммунного ответа к ЦМВИ больные получали только цимевен (по 1 г 3 раза в день в течение 21 дня), при третьем варианте — изоприназин (по 50 мг/кг веса в течение 21 дня). Особенно заинтересовали третий и четвертый варианты специфического серологического иммунного ответа к ЦМВ у обследованных женщин, что стало основанием нашего исследования по использованию специфического АЦМВИ.

Пациентки с серотипом (ДНК — «+» или IgM к ЦМВ — «↑» и IgG к ЦМВ — «↑» более, чем в 2–6 раз) были разделены на две подгруппы по 5 женщин: первой подгруппе назначался только цимевен по 3 г в сутки, а второй — цимевен и АЦМВИ — внутримышечно по 1,5 мл 1 раз в три дня, курс — 10 инъекций. При четвертом серологическом варианте иммунного ответа к ЦМВИ (ДНК — «-», IgM к ЦМВ — «N» и IgG к ЦМВ — «↑» более, чем в 2–6 раз или «N»), больные также были разделены на 2 подгруппы:

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

Таблица
Показатели активности ЦМВИ у больных с различными схемами
лечения через 3 мес после их завершения

Лечение	ДНК ЦМВ, %		IgM к ЦМВ, %	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Цимевен (n=5)	60	40*	100	60*
Цимевен + АЦМВИ (n=5)	60	0*+	100	20*+
АЦМВИ (n=9)	0	0	0	0
Изоприназин (n=9)	0	22*^	0	44*^

Примечание. * — достоверная разность с показателем до лечения ($p < 0,05$);
+ — достоверная разность с показателем после лечения цимевеном и цимевеном + АЦМВИ ($p < 0,05$);
^ — достоверная разность с показателем после лечения изоприназином и АЦМВИ ($p < 0,05$).

первой назначались изоприназин по 50 мг/кг в течение 21 дня, второй — внутримышечно АЦМВИ по 1,5 мл 1 раз в 3 дня, курс — 10 инъекций. Специфические иммунологические и молекулярно-генетические исследования проводились до и после проведенного лечения а также через 3 мес в данных подгруппах пациенток.

В таблице указаны показатели активности ЦМВИ у женщин в зависимости от различных видов лечения через 3 мес после их проведения.

В результате проведенных исследований было установлено, что применение только цимевена при первом варианте специфического иммунологического ответа у женщин снижается выявление ДНК ЦМВИ у 40 %, также осуществляется нормализация уровня иммуноглобулина М к ЦМВ — у 40 % больных, в то же время комбинированное применение цимевена с АЦМВИ показало отсутствие выявления специфической ДНК ЦМВИ у всех обследованных и нормализацию уровня специфического IgM к ЦМВИ у 80 % больных.

Анализ результатов лечения женщин с четвертым вариантом специфического иммунного ответа к ЦМВ показал, как видно из таблицы, реактивацию ЦМВИ при применении изоприназина как иммуностимулятора. Этот факт подтверждается наличием у 22 % пациенток специфической ДНК в клетках крови после проведенного лечения и повышением уровня IgM к ЦМВ в сыворотке крови — у 44 % обследованных. В то же время применение АЦМВИ в этой подгруппе больных не изменяло показатели острой репликации ЦМВИ, что может свидетельствовать о стабилизации иммунологического надзора над этим возбудителем.

Эти показатели коррелируют с особенностями синтеза специфических IgG к ЦМВИ во всех исследуемых подгруппах через 3 мес после проведенного лечения методом парных сывороток. Так, в группе больных, принимающих цимевен, у 40 % обследованных женщин наблюдалось нарастание IgG к ЦМВИ, в то же время у больных, получающих цимевен и специфический АЦМВИ, нарас-

тания уровня IgG к ЦМВИ не наблюдалось ни у одной больной. У женщин, получающих изоприназин, увеличение уровня IgG к ЦМВИ наблюдалось у 66 % пациенток через 3 мес лечения, а женщинам, которым вводился только АЦМВИ, нарастания уровня IgG к ЦМВИ в сыворотке не наблюдалось по сравнению с его уровнем после проведенного лечения.

Высокий уровень специфических иммуноглобулинов класса IgG к ЦМВИ (более чем в 6 раз от нормального уровня) сохранялся в этой подгруппе пациенток, а также в подгруппе, получающей АЦМВИ в комбинации с цимевеном сразу после проведенного курса лечения этими препаратами и достоверно не менялся через 3 мес при повторном его исследовании методом парных сывороток.

Полученные результаты свидетельствуют о различных видах специфического иммунного ответа при условиях репликации и реактивации ЦМВИ у женщин с НБ. При этих условиях необходимо более глубокое исследование иммунологических показателей таких пациенток с определением типа иммунодефицита и подбором тактики иммунотерапии [7]. Специфический подход на основе молекулярно-генетических и иммуноферментных исследований с определением специфического серотипа иммунного ответа позволил дифференцированно подойти к лечению женщин с ЦМВИ и назначением этиотропной, а также иммуноотропной терапии.

Проведенные исследования показали, что применение специфической терапии АЦМВИ основным подходом в лечении таких женщин при условиях повышения уровня IgG к ЦМВИ в 2–6 раз независимо от наличия острых маркеров репликации этой инфекции, комбинация цимевена и АЦМВИ является наиболее эффективным методом лечения острой ЦМВИ и стабилизации ее хронической репликации.

Выводы

1. ЦМВИ у женщин с НБ имеет различные молекулярно-генетические и специфические иммунологические профили, характеризующиеся четырьмя вариантами специфического иммунного ответа.
2. Цимевен в комбинации со специфическим АЦМВИ является наиболее эффективным методом лечения острой репликации этого возбудителя и осуществляет стабилизацию иммунологического надзора над ЦМВИ.
3. Специфический АЦМВИ может использоваться при недостаточно высоком уровне IgG к ЦМВИ в сыворотке крови как основной метод лечения этой инфекции у больных с отсутствующими маркерами острой репликации ЦМВ в крови, но с морфологическими ее признаками в тканях-мишенях.
4. Применение изоприназина не улучшает специфического иммунологического надзора над ЦМВИ и может приводить к реактивации этого возбудителя в отдаленный период проведенного наблюдения (через 3 мес).

ЛИТЕРАТУРА

1. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. — Одесса: Астропринт, 1999. — 603 с.
2. Field A.K., Biron K.K. "The end of innocence" revisited: Resistance of herpesviruses to antiviral drugs // Clin. Microbiol. Rev. — 1994. — V. 7. — P. 1–13.
3. Safrin S. Treatment of acyclovir-resistant HSV and VZV infections // The AIDS Reader. — 1994. — V. 6. — P. 59–65.
4. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммунная недостаточность (выявление и лечение). — М.: Медицинская книга, 2003. — 442 с.
5. Понякина И.Д., Лебедев К.А. Классификация типов и причин иммунной недостаточности // Физ. человека. — 2003. — Т. 29, № 3. — С. 147.
6. Perry C.M., Faulds D. Valaciclovir: A review of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in herpesvirus infections // Drugs. — 1999. — V. 52. — P. 754–772.
7. Якобсак М. Иммунология. Пер. с польск. / За ред. проф. В.В. Чоп'як. — Вінниця: Нова книга, 2004. — 672 с.

Особенности иммунотерапии цитомегаловирусной инфекции в жінок із невиношуванням вагітності

В.В. Чоп'як, І.Я. Господарський, Ю.В. Федоров,
Г.О. Потьомкіна, Х.О. Господарська

Резюме. Проведено порівняльне вивчення ефективності різних терапевтичних схем лікування цитомегаловирусної інфекції в жінок із невиношуванням вагітності. Розроблено показання до застосування антицитомегаловирусного імуноглобуліну («Біофарма», Україна) в залежності від специфічних показників імунної системи жінок.

Ключові слова: невиношування вагітності, цитомегаловирусна інфекція, імунотерапія, антицитомегаловирусний імуноглобулін.

Features Immunotherapy in Women With Miscarriage in Case of Cytomegaloviral Infection

V.V.Chopyak, I.Ya. Gospodarsky, Yu.V. Fedorov,
G.O. Potyomkina, H.O. Gospodarska

Summary. The comparative studying of effectiveness of different therapeutic schemes in treatment of cytomegaloviral infection in women with miscarriage. The indications to anti-cytomegaloviral immune globulin («Biopharma», Ukraine) applying are developed with dependence on specific immune state of women.

Key words: miscarriage, cytomegaloviral infection, immunotherapy, anticytomegaloviral immune globulin.

Новости



ЖЗдоровье
Женщины

ВОЗ дает бой эпидемии гриппа!?

По данным ВОЗ, при определенных условиях (правильно скоординированной научной работе, квалифицированных ученых, поддержке правительства в виде \$13 млн.) уже через год будет разработана новая революционная вакцина от гриппа.

По всему миру эксперты твердят о реальной угрозе грядущей чудовищной эпидемии гриппа, и благо дело, что SARS и птичий грипп держат эпидемиологические службы по всему миру в должном тонусе. Наличие вакцины — главное оружие в борьбе с болезнью. Три эпидемии, прокатившиеся по миру в прошлом веке, имели место еще до того, как появилась возможность определять штаммы вируса и создавать вакцины.

Впервые за всю историю прививок складываются все условия для появления вакцины, способной не только предотвращать, но, возможно, и стереть вирус гриппа с лица Земли. Пока что главная проблема — нехватка денег. Очень важно, чтобы новая вакцина была доступна всем желающим, естественно, под контролем врачей. Недопустимо применение вакцины только у тех лиц, которые по чьему-то субъективному мнению более предрасположены к болезни. Так может подействовать только вакцина, предотвращающая заболевание, и то это будет не очень эффективно и правильно. Чем больше охват населения прививками, тем больше шансов.

В связи с этим недавно на ассамблее ООН ведущие представители медицинских и околomedicalных кру-

гов обсуждали проблему эпидемии гриппа, вакцин, их доступности и эффективности. Поле деятельности для создания противэпидемической вакцины от гриппа — очень широкое и тут главное — не упустить свой шанс и быть во все оружие, если вдруг произойдет несчастье. Эксперты считают, что недавно увидевшие свет законы, упрощающие лицензирование и технологию производства, во многом облегчат создание безопасных и эффективных вакцин и их выход на рынок.

В настоящее время испытания ведутся на 2-х прототипах вакцины, созданных на основе вируса птичьего гриппа, циркулирующего в Азии. При получении четких данных об эффективности экспериментальных препаратов некоторые организации готовы выделить по \$13 млн. на доработку каждого препарата.

Совершенно не обязательно, что вакцины будут применены при первой же эпидемии гриппа. Скорее всего, они окажутся весьма эффективны в случае, если вирус птичьего гриппа мутирует до такой степени, что будет, в основном, поражать людей. Даже если следующая эпидемия будет обусловлена не азиатским штаммом птичьего гриппа, то процесс тестирования и производства вакцин будет прежним, а клиническое испытание еще больше отточит мастерство борьбы с эпидемией.

Источник: The Associated Press, November, 26, 2004.