

# 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 полиорганностью поражений, 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 нас интересовали 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 иммунотропной 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. Якобисяк М. Иммунология. Пер. з 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 действовать 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 противоэпидемической 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.