

Н. Ф. АКУЛИЧ  
Кафедра инфекционных  
болезней Витебского  
государственного  
медицинского университета,  
Витебск, Беларусь

УДК 578.825.11:616-08-039.71

## ОПЫТ И СХЕМЫ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ВАКЦИНЫ В ПРОФИЛАКТИКЕ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ

Рецидивирующая герпетическая инфекция представляет серьезную проблему для репродуктивного здоровья населения, поскольку с ней связана разнообразная патология. Герпетические высыпания на половых органах, нарушают нормальную половую жизнь, могут приводить к нервно-психическим расстройствам, (5). У женщин с тенденцией к бессимптомному течению генитального герпеса чаще наблюдаются другие осложнения – более частые выкидыши и заражение плода и новорожденного (8).

Большинство механизмов иммунного ответа хозяина на ВПГ-инфекцию имеет защитный аспект, однако иммунные реакции против инфицированных вирусом клеток или вирусных антигенов могут вызывать повреждение тканей. Во время устранения вируса вслед за Т-клеточным ответом развивается воспалительная реакция. Только при условии изучения иммунопатологических изменений при данном заболевании возможно разработать эффективные методы лечения, способные повлиять на течение инфекции (6). Учитывая, что более 90% людей старше 15-летнего возраста инфицированы вирусом простого герпеса, но только у 10% из них наблюдаются стойкие рецидивы заболевания (7) основными методами лечения могут быть лишь те, которые направлены на коррекцию имеющих место иммунологических нарушений. Разработанные вакцины (живые, убитые и рекомбинантные) не нашли широкого применения из-за отсутствия надежных методов оценки эффективности курсов вакцинации, критериев продолжительности вакцинации и дальнейшей реабилитации больных.

**Цель работы:** разработка схем применения и оценка эффективности вакцины против герпеса.

**Материал и методы.** Под нашим наблюдением находилось 126 больных рецидивирующей герпетической инфекцией в возрасте от 13 до 75 лет, в том числе 88 женщин и 38 мужчин. Давность заболевания у большинства пациентов (45,24%) не превышала 2 лет. 34,13% человек болели от 3 до 10 лет. У 20,63% длительность заболевания превышала 10 лет.

Среди больных рецидивирующей герпетической инфекцией 82 человека страдали генитальным герпесом. У находившихся под нашим наблюдением мужчин процесс локализовался чаще всего в области препуциального мешка, у женщин на больших и малых половых губах в виде 1-2-х очагов высыпаний в диаметре от 3 до 6 мм, сопровождающихся болезненностью и жжением в местах высыпаний. У части больных (6 человек) наблюдались явления регионарного пахового лимфаденита (мягкие припухшие, болезненные лимфоузлы). Длительность рецидива генитальной герпетической инфекции у наблюдавшихся нами больных составляла 14-16 дней. У 20 пациентов процес локализовался на лице. У 24 человек диагностированы смешанные формы заболевания.

По тяжести заболевания большинство больных (66 человек) имели тяжелое течение заболевания. Рецидивы герпетической инфекции возникали у этой группы пациентов от 7 до 26 раз в год с ремиссиями от нескольких дней до 6 недель, 34 пациента имели среднетяжелое течение (от 4 до 6 рецидивов в год, с ремиссиями по 2-3 месяца). Больные с легким течением составили 20 (рецидивы 1-3 раза в год, с ремиссиями не менее 4 месяцев). Значительно меньше больных имели хронически рецидивирующее заболевание.

До начала вакцинации больных обследовали на наличие антител к вирусам герпеса I и II типов с использованием ИФА (тест-система "Герпес-скрин", "Биосервис", Россия). Результаты обследования 51 больного с рецидивирующей герпетической инфекцией представлены в таблице 1.

При наличии антител к ВПГ1 при различной локализации процесса тяжелое течение заболевания наблюдалось от 33,3 до 50%, а при наличии антител к ВПГ 1+2 от 56 до 100%. Следовательно среди больных, имеющих антитела к обоим типам вируса число тяжелых форм заболевания значительно выше.

**Таблица 1**

**Частота определения антител к вирусу простого герпеса у больных с рецидивирующей герпетической инфекцией**

Клиническая форма заболевания	Наличие АтВПГ <sub>1</sub>	Наличие АтВПГ <sub>1+2</sub>	Отсутствие антител к ВПГ
Herpes labialis	(3) 25%	(9) 75%	-
Herpes genitalis	(10) 28,57%	(25) 71,43%	-
Смешанная форма	(2) 50%	(1) 25%	(1) 25%

Клеточный иммунный ответ к антигенам вируса герпеса I и II типа изучался в реакции бласттрансформации лимфоцитов. При обследовании с помощью РБТЛ больных рецидивирующей герпетической инфекцией было обнаружено, что 96,6% результатов были отрицательными и только 3,4% - положительными.

Для проведения вакцинации мы использовали герпетическую культуральную инактивированную сухую вакцину, выпускаемую предприятиями по производству бактериальных препаратов (С.-Петербург), содержащую инактивированный антиген вируса простого герпеса 1 и 2-го типа.

Вакцину назначали больным рецидивирующей герпетической инфекцией с различной локализацией процесса (генитальными, лабиальными и смешанными формами герпеса). Противопоказаниями для введения вакцины были: рецидив герпетической инфекции, острые инфекционные и неинфекционные заболевания, обострения или декомпенсация хронически заболеваний, беременность, злокачественные новообразования, аллергия к гентамицину и другим аминогликозидам, а также белку куриного яйца. Вакцину вводили внутрикожно в область внутренней поверхности предплечья в количестве 0,2 мл один раз в четыре дня. Курс лечения составлял 5 инъекций.

В качестве критериев эффективности вакцинации мы использовали следующие показатели: уменьшение частоты и длительности рецидивов герпетической инфекции, удлинение ремиссий, сокращение количества высыпаний, исчезновение или уменьшение субъективных ощущений, таких

как зуд, жжение, болезненность, ощущение дискомфорта. Важным ранним критерием эффективности вакцинации у больных рецидивирующей герпетической инфекцией является оценка напряженности клеточного иммунного ответа к антигенам вируса герпеса и уровня выработки интерлейкина-2 после первого курса вакцинации (1).

**Результаты и обсуждение**

При анализе результатов лечения, отсутствие или значительное уменьшение частоты рецидивов после проводимой вакцинации за время наблюдения отмечено у 60,13% всех вакцинированных больных. В группе больных с давностью заболевания до 2-х лет не отмечали рецидивов 62,5%, среди больных с давностью от 3 до 5 лет - 53%, от 6 до 10 лет - 75% и более 10 лет - 50% т. е. зависимости результатов лечения от давности заболевания не прослеживается.

В некоторых случаях не удалось достичь стойкой ремиссии, но отмечалось снижение частоты рецидивов, выраженность местных проявлений и их длительность. В группах с различной давностью заболевания частота таких случаев составила от 25 до 50%.

Отсутствие положительного эффекта наблюдалось только в 2 - х случаях: у девочки 13 лет с лабиальным герпесом со сроком заболевания около 3 лет и у больного 18-ти лет с генитальным герпесом со сроком заболевания до 2 года. Оба в анамнезе не имели сопутствующей патологии и четких факторов, способствующих возникновению рецидивов.

Таким образом, полученные результаты указывают на то, что эффект вакцинации не зависит от локализации процесса и давности заболевания (4).

При сопоставлении типа антител, имевшихся у больного и эффекта от проведенной вакцинации было обнаружено, что если в среднем вакцинация была эффективна в 64,5% случаев, то у больных с антителами только к одному типу вируса этот процент увеличивался до 91,6. А среди лиц с отсутствием клинического эффекта 90% составляли больные с ВПГ обоих типов. Из этого следует, что пациент у которого выявили антитела к обоим типам вируса скорее всего будет иметь худший

эффект от вакцинации.

После проведения вакцинации мы снова исследовали клеточный иммунный ответ у тех же больных в РБТЛ (Табл. 2).

Из таблицы видно, что число положительных ответов увеличивается с каждым курсом вакцинации. Для оценки выработки интерлейкина-2 в РБТЛ в опытные культуры клеток добавляли рекомбинантный интерлейкин-2. При этом число положительных ответов РБТЛ увеличивалось по сравнению со спонтанной бласттрансформацией. С каждым проведенным курсом вакцинации этот процент нарастал, что видно из таблицы 2.

**Таблица 2**

**Результаты РБТЛ до и после вакцинации**

Курс вакцинации	Значение РБТЛ при постановке с антигенами вирусов герпеса 1 и 2 типов			
	Без добавления интерлейкина-2 (158 исследований)		При добавлении интерлейкина-2 (86 исследований)	
	Положительные результаты	Отрицательные результаты	Положительные результаты	Отрицательные результаты
До вакцинации	2 3,4%	57 96,6%	17 45,9%	20 54,1%
После 1 курса	8 17,8%	37 82,2%	14 66,7%	7 33,3%
После 2 курса	14 41,2%	20 58,8%	13 81,3%	3 18,7%
После 3 курса	7 53,8%	6 46,2%	8 100%	

Средний процент бластных клеток в РБТЛ при спонтанной бласттрансформации, стимулированной антигеном и при добавлении интерлейкина-2 увеличивался от курса вакцинации к курсу. Из

чего следует, что вакцинация способствует увеличению сенсibilизации лимфоцитов к антигенам вируса герпеса, что напрямую коррелирует с клиническим эффектом (2).

**Таблица 3**

**Средний процент бластных клеток до и после герпетической вакцинации**

	Спонтанная	Стимулированная РБТЛ	РБТЛ с интерлейкином-2
До вакцинации	1,663±0,129	2,125±0,446	3,427±0,216
после 1 курса	2,331±0,216	3,295±0,298	4,346±0,676
после 2 курса	2,936±0,347	4,054±0,334	5,53±0,396
после 3 курса	3,245±0,363	4,545±0,498	6,52±0,811

Исходя из полученных результатов нами разработаны схемы применения герпетической вакцины для профилактики рецидивирующего кожного-слизистого герпеса, обусловленного вирусами 1 и 2 типов (3).

**1. Первый этап - купирование рецидива.** В этот период используются противовирусные препараты и проводится обследование больного на наличие антител к 1 и 2 типам вируса герпеса, постановка РБТЛ с антигенами вирусов, желателен и с добавлением рекомбинантного интерлейкина-2 в бластные культуры клеток. Подобное иммунологическое обследование позволит на первом этапе с определенной степенью вероятности определить прогноз вакцинотерапии. При имеющейся возможности целесообразно определить уровень интерлейкина-2 в сыворотке крови, обследуемого пациента.

**2. Второй этап - стартовый (пробный) курс вакцинации.** С этой целью можно использовать культуральную герпетическую вакцину (НИИ вакцин и сывороток, Санкт-Петербург) которая вводится внутрикожно по 0,2 мл один раз в 4 дня в количестве 5 доз. По окончании курса вакцинации вновь проводится иммунологическое обследование пациента с постановкой РБТЛ и определением концентрации интерлейкина-2. При получении положительного результата РБТЛ и увеличении уровня интерлейкина-2 в сыворотке крови не менее чем в 1,5 раза назначается повторный курс вакцинотерапии. В случае отрицательного результата (отрицательный результат РБТЛ, неизмененный уровень интерлейкина-2) больным целесообразно назначить бемитил (производное бензимидазола) в течении 14-20 дней.

**3. Третий этап – вакцинотерапия.** Данный этап, как правило, начинается через 8-10 дней после первого курса вакцинации, что обусловлено временем, затраченным на иммунологическое обследова-

ние. Вновь вводится герпетическая вакцина внутрикожно по 0,2 мл один раз в 4 дня в количестве 5 доз. Затем повторяется иммунологическое обследование, включающее в себя постановку РБТЛ с антигенами вируса герпеса. Полученные результаты сопоставляются.

**4. Четвертый этап – вакцинотерапия.** Данный этап проводится через 3-4 месяца после окончания третьего этапа. Вновь вводится герпетическая вакцина. Если в межвакцинный период у больного имели место рецидивы кожного-слизистого герпеса проводится их лечение. В межвакцинный период желателен проведение 20-дневного курса лечения с использованием бемитила или бемактора, относящихся к группе актопротекторов.

**5. Пятый этап - диспансерное наблюдение.** Диспансерное наблюдение за пациентом проводится в течении 3-х лет при эффективном лечении. В этот период больному проводится каждый год один курс вакцинотерапии. В течении каждого года наблюдения желателен проводить 2-3 20-дневных курсов с использованием бемитила.

Таким образом, у больных с рецидивирующей герпетической инфекцией среди лиц, имеющих антитела к ВПГ<sub>1+2</sub> преобладают тяжелые формы заболевания. Герпетическая вакцинация эффективна в 60,13% случаев. Эффект вакцинации не зависит от локализации процесса и давности заболевания. Больные у которых выявляются антитела к ВПГ<sub>1+2</sub> имеют худший эффект от вакцинации. Вакцинотерапия способствует увеличению сенсибилизации лимфоцитов к антигенам вируса герпеса, что соответствует клиническому эффекту. Разработан лечебно-диагностический комплекс и схема применения убитой герпетической вакцины в лечении и профилактике рецидивирующей герпетической инфекции, обусловленной вирусами герпеса 1 и 2 типов.

#### Литература

1. Акулич Н.Ф., Семенов В.М., Дмитраченко Т.И., Козин В.М. Клинико-иммунопатогенетическое обоснование рационального использования герпетической вакцины в профилактике рецидивирующей герпетической инфекции // IV съезд врачей-инфекционистов Республики Беларусь "Инфекционные болезни в современных условиях" Витебск. 17-18 сентября 1997. Сборник научных трудов. Стр. 9-10.
2. Акулич Н.Ф., Семенов В.М., Дмитраченко Т.И., Козин В.М., Шлеменков В.И. Напряженность клеточного ответа к антигенам вируса герпеса у больных рецидивирующей герпетической инфекцией. // Проблемы современной медицины и фармации. Тезисы докладов 53-й научной сессии института. Витебск. 1998.- с.101.
3. Акулич Н.Ф., Семенов В.М., Дмитраченко Т.И., Козин В.М., Шелюто В.И., Ржеусский Э.И. Методы лечения и профилактики рецидивирующей герпетической инфекции.// Фундаментальные вопросы медицины и фармации. Тезисы докладов 54-й научной сессии института. Витебск. 1999.-с.57.

4. Акулич Н.Ф., Семенов В.М., Дмитраченко Т.И., Козин В.М., Гурко Т.В. Результаты герпетической вакцинации как метода лечения больных рецидивирующей герпетической инфекцией. // Теоретические и практические аспекты медицины. Сборник научных трудов. Витебск. 1998.- с. 129-131.
5. Баринский И.Ф., Шубладзе А.К., Каспаров А.А., Гребенюк В.Н. // Герпес. Этиология, диагностика, лечение. – М., 1986.
6. Сухих Г.Т., Ванько Л.В., Кулакль В.И. Иммуитет и генитальный герпес. - М., 1997.
7. Неизвестная эпидемия: герпес. / Под ред. Л.Н. Хахалина. Смоленск, 1997. – 162с.
8. ACOG Technical Bulletin: Perinatal Herpes Simplex Virus Infections. - 1988. - N 122.
9. Hunt J.S., Hsi B. // Am. J. Reprod. Immunol. Microbiol. - 1990. - Vol. 23. - P. 57.