

Современные взгляды на клинику, диагностику и лечение герпетических инфекций.

Использование ТФ в комплексных
программах для повышения качества
жизни при герпетической инфекции

Смирнова Светлана Васильевна
Врач-инфекционист
Центр «Вита», 16 мая 2009

- Герпесвирусы (*Herpes viridae*) это семейство ДНК-содержащих вирусов

Геродот (около 100 г. до н.э.): от греч. herpes - ползучая кожная язва.

- Выделен W.Grutter в 1912 г.
- Инфицированность 65-90% населения планеты
- Смертность от ВПГ на 2 месте после гриппа
- В России и СНГ ежегодная инфицированность примерно 20 млн. человек в год
- Всего более 100 представителей герпесвирусов

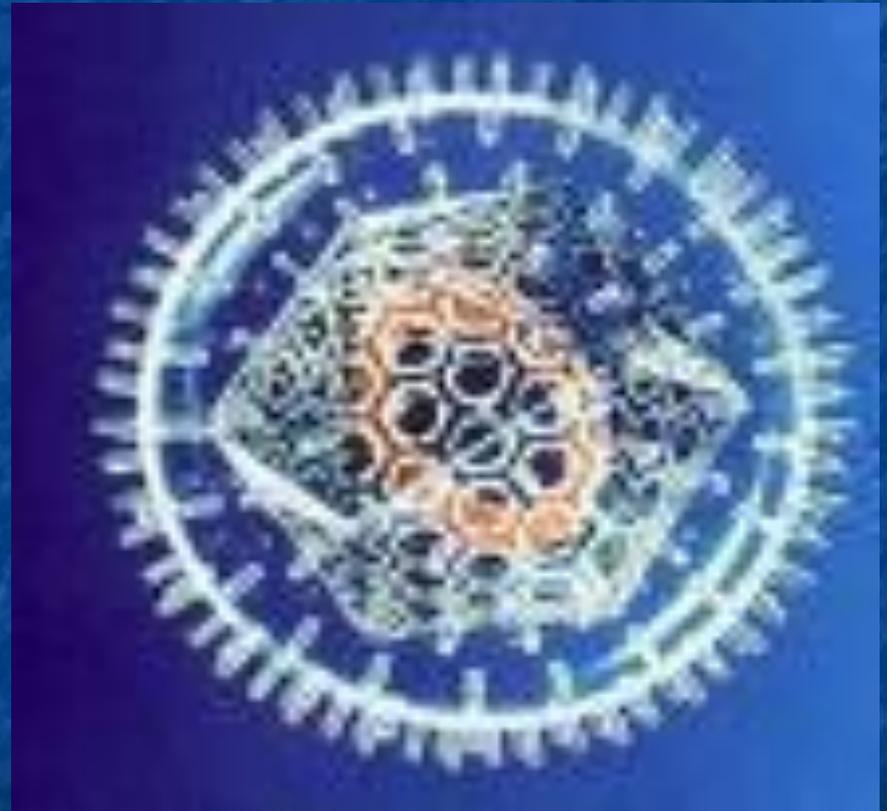
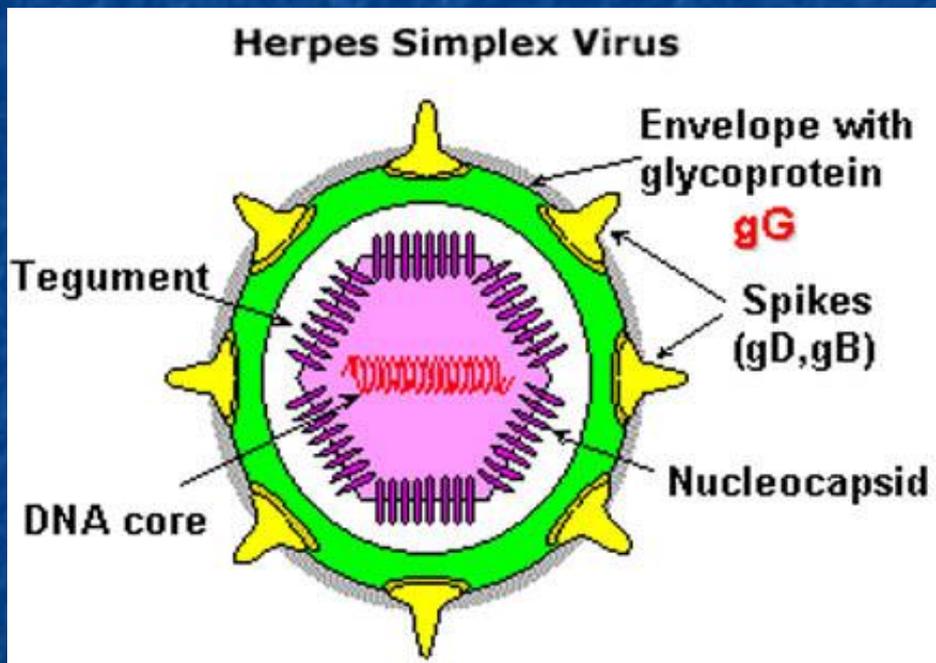
Подсемейства:

- Alpha: поражает эпителий, нервную ткань
 - ВПГ - 1 типа (ротолицевой)
 - ВПГ - 2 типа (генитальный)
 - ВЗВ - 3 (ветряная оспа + опоясыв. герпес)
- Beta: поражает железистую ткань, эпителий, почки, оказывает иммуносупрессирующее действие
 - ЦМВ - 5
 - ВГЧ - 6
 - ВГЧ - 7
- Gamma: поражает лимфоидную ткань (Т и В лимфоциты), маркер онкологических заболеваний
 - ВЭБ - 4 (инфекционный мононуклеоз)
 - ВГЧ - 8

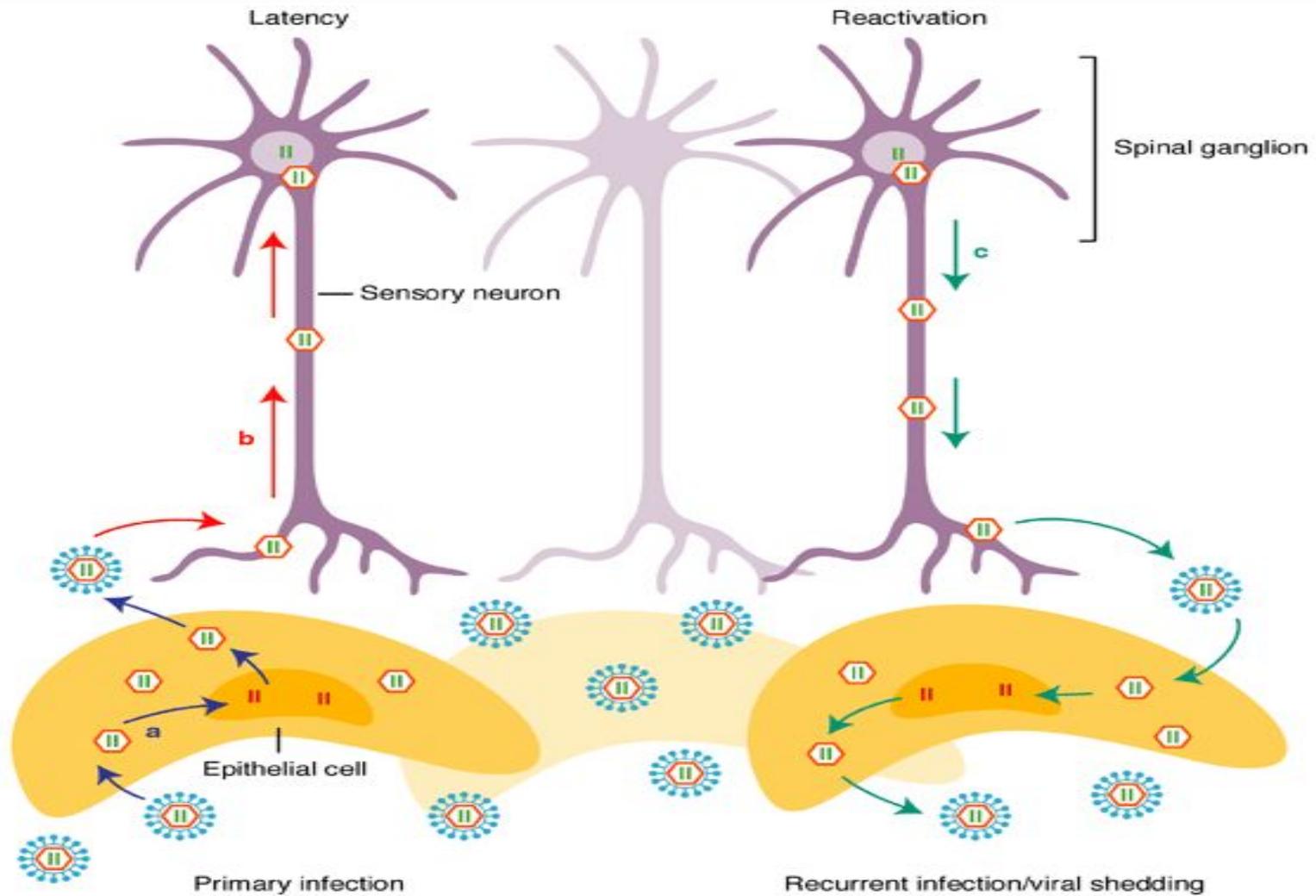
Вирусы герпеса вызывающие поражение у человека

- ВПГ 1 типа – Простой герпес
- ВПГ 2 типа – Генитальный герпес
- ВГЧ 3 = ВЗВ (*Varicella Zoster virus*)
Ветряная оспа + опоясывающий герпес
- ВГЧ 4 = ВЭБ (*вирус Эпштейн-Барра*)
Инфекционный мононуклеоз
- ВГЧ 5 = ЦМВ Цитомегаловирусная инфекция
- ВГЧ 6 типа - Инфекционные розеолы
(внезапная экзантема)
- ВГЧ 7 типа – Синдром хронической усталости
- ВГЧ 8 типа - Саркома Капоши

Морфология вируса



Патогенез



The herpes simplex virus life cycle

Биологические особенности ВГ:

- Внутриклеточные паразиты (в т.ч. могут находиться в составе лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов, моноцитов и макрофагов, что ведёт к распространению и защите от факторов гуморального иммунитета)
- Генетические паразиты (интегративные вирусы)- пожизненная персистенция
- Человек в течение жизни может многократно инфицироваться различными штаммами вируса
- В организме может одновременно существовать несколько различных ВГ
- Активация ВГ происходит вследствие снижения силы специфического иммунного ответа

Клинические проявления

ВПГ-1: Лабиальный герпес Герпес кожи и слизистых
Генитальный герпес Офтальмогерпес
Пневмонии Герпетические энцефалиты

ВПГ-2: Генитальный герпес
 Неонатальный герпес

ВВО-ОГ: Ветряная оспа
 Опоясывающий герпес

ВЭБ: Инфекционный мононуклеоз
 Назофарингеальная карцинома
 Лимфома Беркита
 Волосатая лейкоплакия

ЦМВ: Врождённые поражения ЦНС
 Ретинопатии. Пневмониты.
 Гепатиты. Сиалодениты

ВГЧ-6: Внезапная экзантема

ВГЧ-7: Синдром хронической усталости

ВГЧ-8: Саркома Капоши

Лимфопролиферативные заболевания: лимфома первичного экссудата, многоочаговое заболевание Кастлемана

Иммунологический ответ

■ Развитие специфического иммунного ответа с образованием Ат ко всем Ag вируса:

- gB, gC, gD, gE, gG
- типоспецифические Ag, связанные с нуклеокапсидом и липопротеиновой оболочкой
- гаплотипоспецифические Ag, связанные с нуклеокапсидом и отражающие индивидуальные особенности каждого штамма

■ Образование Ат:

IgM с 4 дня (7-10 дней), если после 14 дней титр на том же уровне или выше
– инфицирование продолжается

IgG с 10-14 дня (21-28 дней), если дольше – инфицирование продолжается

■ Выработка интерферронов (Альфа и Гамма)

- нарушают образования вирусных частиц
- препятствуют поступлению вируса в клетку

■ Активизация НК - разрушают вирионы

■ Активизация ЦТЛ (CD 8) – участвуют в уничтожении вируса



Источник инфекции:

- Больной человек:
 - острая форма
 - скрытая (латентная) форма



Пути передачи:

- Контактный
- Воздушно-капельный
- Половой
- Трансплацентарный
- Парентеральный

Вирус простого герпеса

1 типа 2 типа



Варианты локализованных форм простого герпеса:

- Поражение кожи:- типичное
 - атипичное
 - зостериформное
 - язвенно-некротическое
- Слизистой полости рта (стоматиты)
- Верхних дыхательных путей (герпетические фарингиты)
- Офтальмогерпес (конъюнктивит, ретинит, эписклерит, иридоциклит, хориоретинит, роговичная слепота)
- Поражение половых органов



Вирус простого герпеса



- Легкое - рецидив 1-3 раза в год
- Средней тяжести – 3-7 раз в год
- Тяжёлое – больше 7 раз в год

Факторы, провоцирующие развитие и рецидивы ВПГ

- Любые инфекционные заболевания, особенно ВИЧ
- Соматические:
 - хронические (лёгких, мочеполовой системы, ССС, ЖКТ, дисбактериоз и др.)
 - связанные с нарушением питания
 - эндокринные
 - сахарный диабет
 - системные
 - ревматоидные
 - онко-патология
- Беременность
- Старение
- УФ-облучение
- Физический или эмоциональный стресс

ВГ-3 = ВЗВ -ОГ:

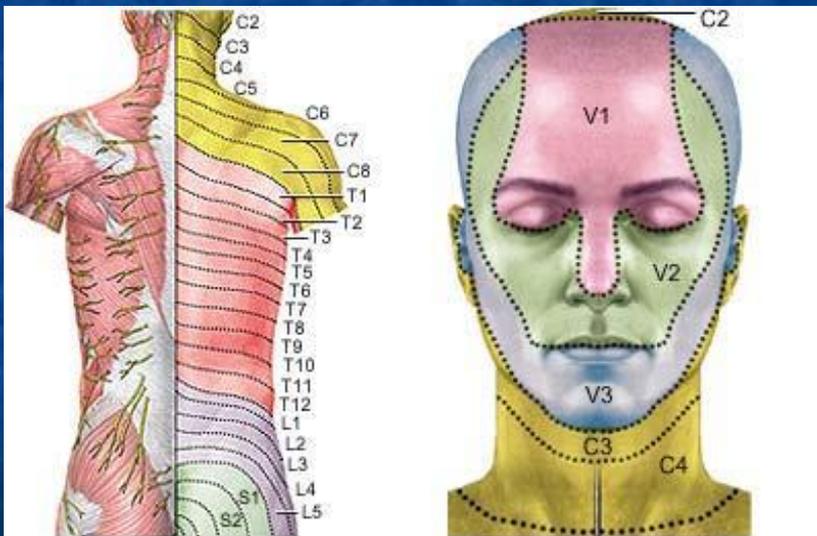


Ветряная оспа
(в первые 6-8 лет
жизни у 90%)

Опоясывающий герпес



- 30-50% пациентов имеют иммунодефицит
- Поражение кожи и нервной системы

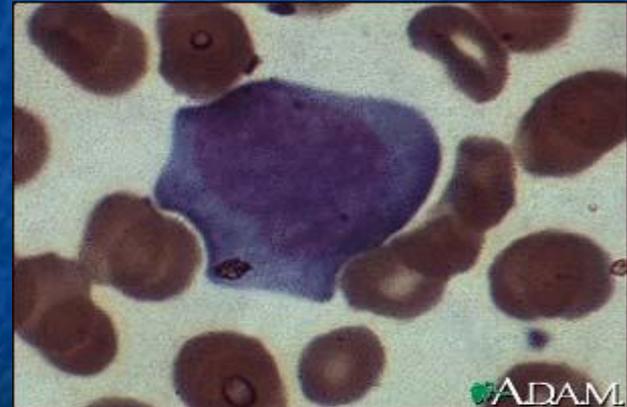


Dermatomes are areas on the skin supplied by sensory fibers of the spinal nerves

- Поражение нервной системы: (ганглиониты, невриты, полирадикулоневриты)
- Постзостерная невралгия

ВГ– 4 (вирус Эпштейн-Барра) Инфекционный мононуклеоз

- Среди населения 50% детей и 85% взрослых имеют Ат к ВЭБ
- Выделение вируса во внешнюю среду в течение 1-1,5 лет после перенесенной инфекции
- Вирус поражает лимфоидную ткань (Т и В лимфоциты)
- Характеризуется:
 - острым началом
 - тонзилитом
 - лимфоаденопатией
 - увеличением печени и селезёнки
 - появлением в крови мононуклеаров



ВГ-5 ЦМВ

Цитомегаловирусная инфекция

- Выделение вируса во внешнюю среду от нескольких месяцев до 4-8 лет после перенесенной инфекции
- Врожденная ЦМВ у 1% новорожденных
- При переливании крови инфицируется от 15 до 40-% детей и 2-3% взрослых, при трансплантации 5%.
- Размножение вируса в лейкоцитах и фагоцитах.
- Тропность вируса к слюнным железам и почкам
- Латентная форма у 90%. У 10% - сиалоденит, гриппоподобный, мононуклеозоподобный синдром (редко тонзилит, нет лимфоаденопатии).
- Генерализованная форма:
(на фоне глубокого иммунодефицита: вялотекущая пневмония,
лихорадка, увеличение печени)
- На фоне ВИЧ инфекции часта причина смерти.

ВГЧ – 6 и 7 типа

- Вирус целенаправленно поражает Т и В лимфоциты, а также нейроглиальные клетки
- Клинические проявления:
 - Внезапная экзантема (Roseola Infantum) - острая детская инфекция. Заболевание проявляется внезапным подъемом температуры, когда через несколько дней она снижается, появляется бледно-розовая сыпь.
 - Синдром хронической усталости (миалгический энцефалит)
 - Лимфопролиферативные заболевания
 - Злокачественные лимфомы



ВПГ- 8 типа

- ВПГ-8 у 50% больных с Саркомой Капоши, также выделен у больных с лимфопролиферативными и аутоиммунными заболеваниями.
- Репликация вируса в В-лимфоцитах и как следствие остановка клеточного цикла иммунитета, индукция апоптоза.
- Может обнаруживаться в предстательной железе, семенной жидкости, тканевых пробах мочеполовых путей.
- Возможна передача половым путём



Диагностика:

- Клинически.
 - Вирусологический метод (культивирование вирусов *in vitro* на культуре клеток)
 - Обнаружение вирусных Ag:
 - иммунофлюоресцентный
 - электронная микроскопия
 - ИФА
 - ПЦР
 - цитологическая диагностика
- Зависит от качества забора материала, стадии заболевания, условий хранения и транспортировки.
- Серологическая (определяем Ат: IgM, IgG)

Принципы лечения герпетических инфекций:

■ **Использование противовирусных препаратов**

Требования к препаратам:

- проникать в клетку
- обладать минимальной цитотоксичностью
- действовать избирательно
- не вызывать привыкания и не накапливаться в организме

■ **Иммунокоррекция**

■ **Симптоматическая терапия**

■ *Непосредственное лечение острой формы или рецидива*

■ *Профилактика*

■ Трудности лечения:

- нет чёткого понимания механизмов заболевания и частоты рецидивирующего течения
- отсутствие высокоэффективных и доступных противогерпетических химиопрепаратов

Противовирусные препараты

Аномальные нуклеозиды:

(встраиваются в вирусную ДНК, нарушая репликацию ВГ)

- Ацикловир: 200 мг x 5 раз в день 5-7 дней (10-14)
- Фамвир 250 мг x 2 раза в день 7 дней
- Валтрекс 500 мг x 2 раза в день 7 дней

На фоне иммунодефицита, при лечении рецидивирующих форм дозировка увеличивается в 2 раза

- Ацикловир крем 5%, глазная мазь 5% - местно

Аналоги пирофосфата (ингибируют вирусспецифические ферменты, блокируя синтез ДНК):

- Фоскарнет 60 мг/кг x 3 раза в день в/в не меньше 5 дней

Чувствительность к противовирусным препаратам

Аналоги нуклеозидов:

- Ацикловир	ВПГ	ВЗВ	ВЭБ +/-		
- Фамвир	ВПГ	ВЗВ	ВЭБ		
- Валтрекс	ВПГ	ВЗВ	ВЭБ	ЦМВ	
- Ганцикловир	ВПГ	ВЗВ	ВЭБ	ЦМВ	ВГ-6

Аналоги пирофосфана:

- Фоскарнет	ВПГ	ВЗВ	ВЭБ	ЦМВ	ВГ-6
-------------	-----	-----	-----	-----	------

Аналоги нуклеотидов:

- Адефовир	ВПГ			ЦМВ	ВГ-6
- Цидофавир	ВПГ	ВЗВ	ВЭБ	ЦМВ	ВГ-6

Иммунокоррекция

- Оказывает синергетический эффект с противовирусной терапией (усиливают действие друг друга)
- Способствует снижению дозы противовирусного препарата, а значит и вероятности развития побочных эффектов и уменьшения токсического воздействия на организм
- Тормозит развитие мутантных штаммов
- Замедляет развитие устойчивости вирусов к противовирусной терапии
- Сокращаются продолжительность острого периода болезни и сроки лечения.

Перед применением делаем иммунограмму!

Иммуноориентированные препараты:

■ **Интерфероны:**

Природные: вэлферон, эгиферон (человеческий лейкоцитарный альфаинтерферон)

Рекомбинантные: - реаферон –ИФН-альфа2а (Россия)

- роферон-А -ИФН-альфа2а (Швейцария)

- интрон (США)

- реальдирон (Литва)

- виферон (свечи по 1 млн х в сутки) (Россия)

Побочные эффекты:

Ранние: лихорадка, ознобы, миалгия и артралгия, снижение аппетита, тошнота, головная боль и нарушение сна. Редко: некроз кожи, гипотония, эпилептоидные припадки и сахарный диабет.

Поздние: (через 2-3 недели ИФН терапии): снижение веса, подавление костномозгового кроветворения, обратимое выпадение волос. Редко: эмоциональная лабильность, депрессия, периферическая нейропатия, аутоиммунные заболевания щитовидной железы, выработка аутоантител, ретинопатия.

Особенности:

- Необходимо правильно подобрать дозу, т.к. высокие дозы ведут не к стимуляции, а к подавлению макрофагов и NK клеток.
- Длительное применение ведёт к выработке нейтрализующих Ат, действующих на определённые субтипы ИФН.

Иммуноориентированная терапия (продолжение)

- **Индукторы интерферрона:**

Препараты из хлопчатника:

- гозалидон, кагоцел, мегасин, рогасин, саврац.

Препараты двунитчатой РНК или содержащие двунитчатые нуклеотидные последовательности:

- ларифан, полигуацил, полудан, ридостин, амплиген.

Прочие: - амиксин, неовир (камедон), циклоферон

- **Препараты тимуса (при снижении Т-лимфоцитов):**

 тимоген, тимолин, тимозин

- Противогерпетической вакцины (мало эффективны)

Иммунокоррекция несовершенна!!!

Что такое трансфер факторы?

- Природа дала всем людям и животным, которые способны производить молозиво в первые часы рождения, универсальный механизм – как отличить врагов и друзей, как научить нашу иммунную систему работать правильно и сбалансировано, так , чтобы защищать нас и не вредить самим себе



трансфер фактор

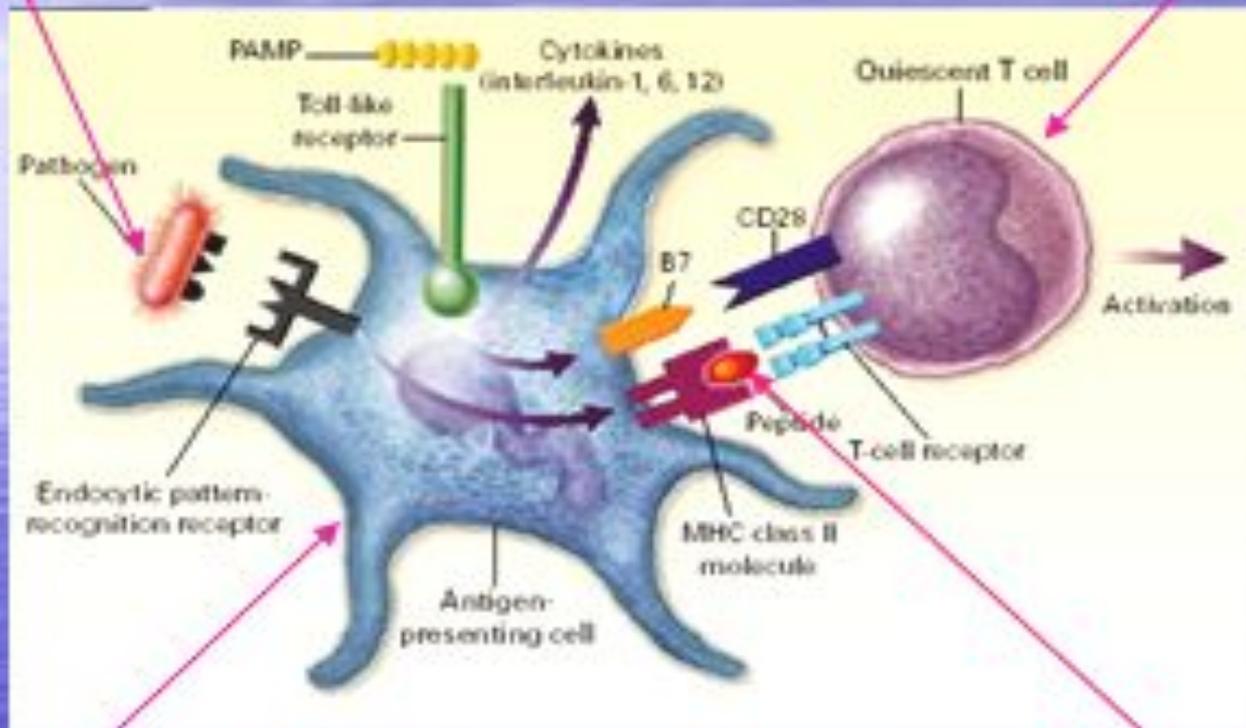
- Трансфер фактор – низкомолекулярный **пептид**, который есть у любого организма.
- Он **регулирует** работу иммунной системы.
- Этот **регулирующий эффект** обеспечивает более точный и быстрый иммунный ответ.



Что такое трансфер факторы

патоген

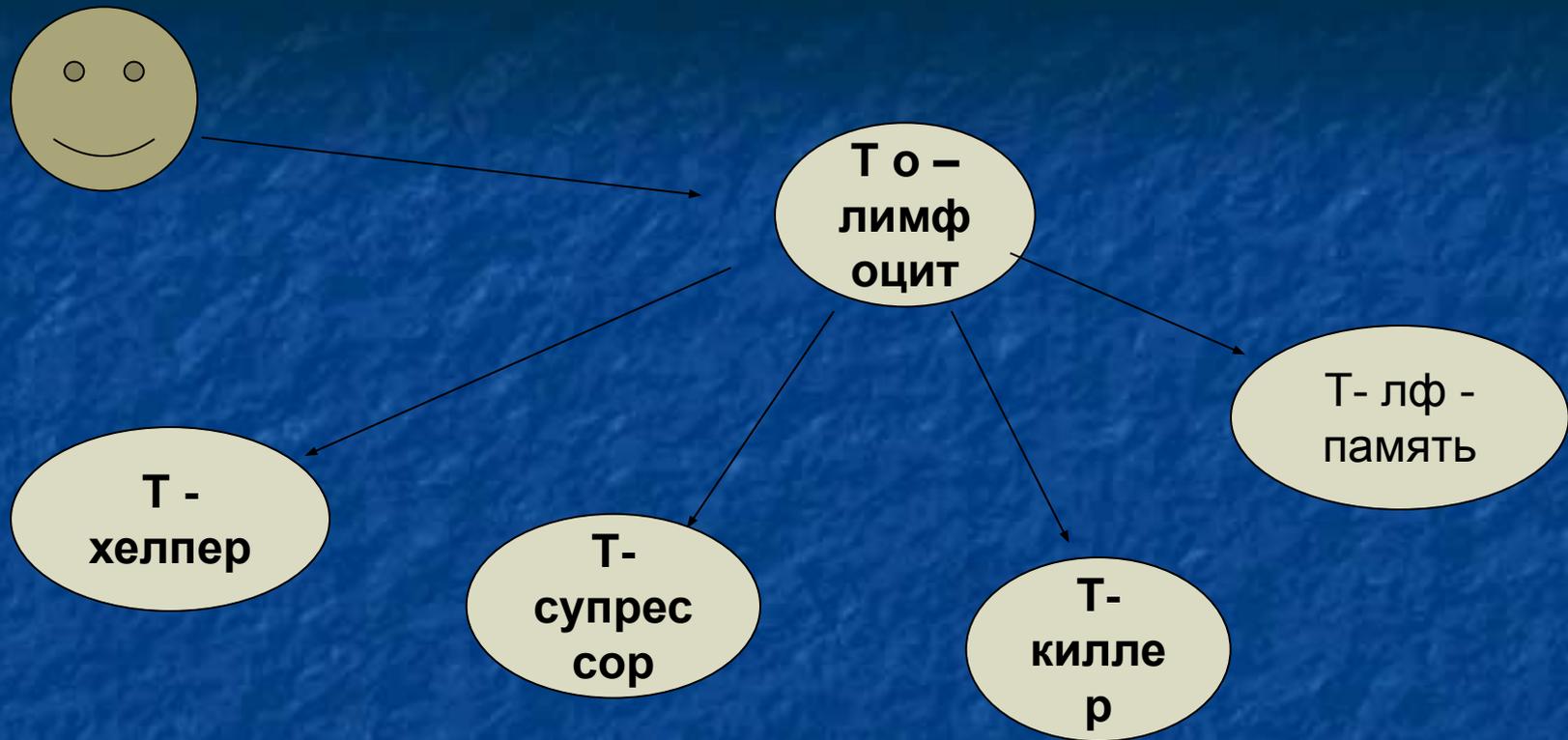
Т-клетка



Антиген-презентирующая клетка

Трансфер фактор

■ макрофаг



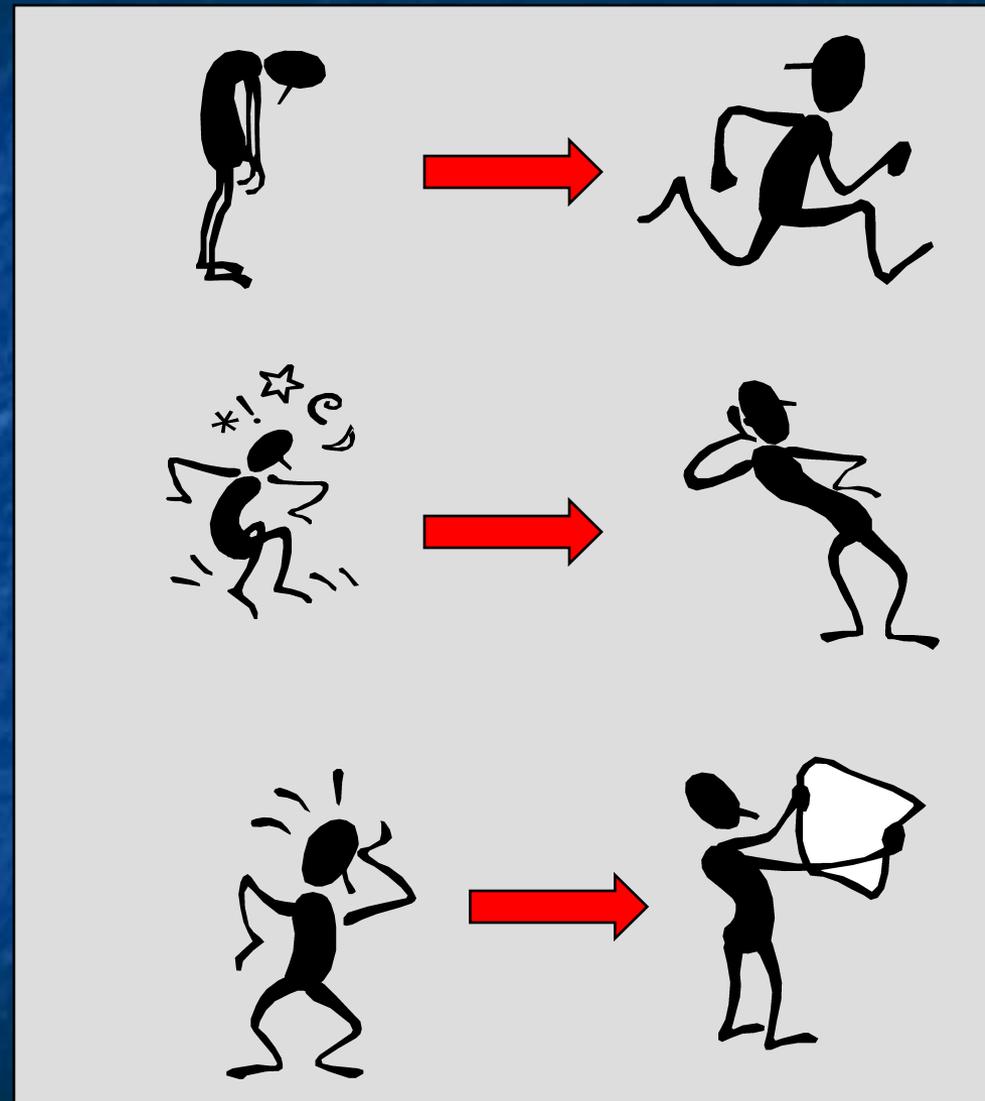
■ Механизмы иммунного ответа

Фракции Трансфер Факторов

Индукторы –
повышают общую
готовность иммунной
системы

Супрессоры - регулируют
интенсивность
иммунного ответа

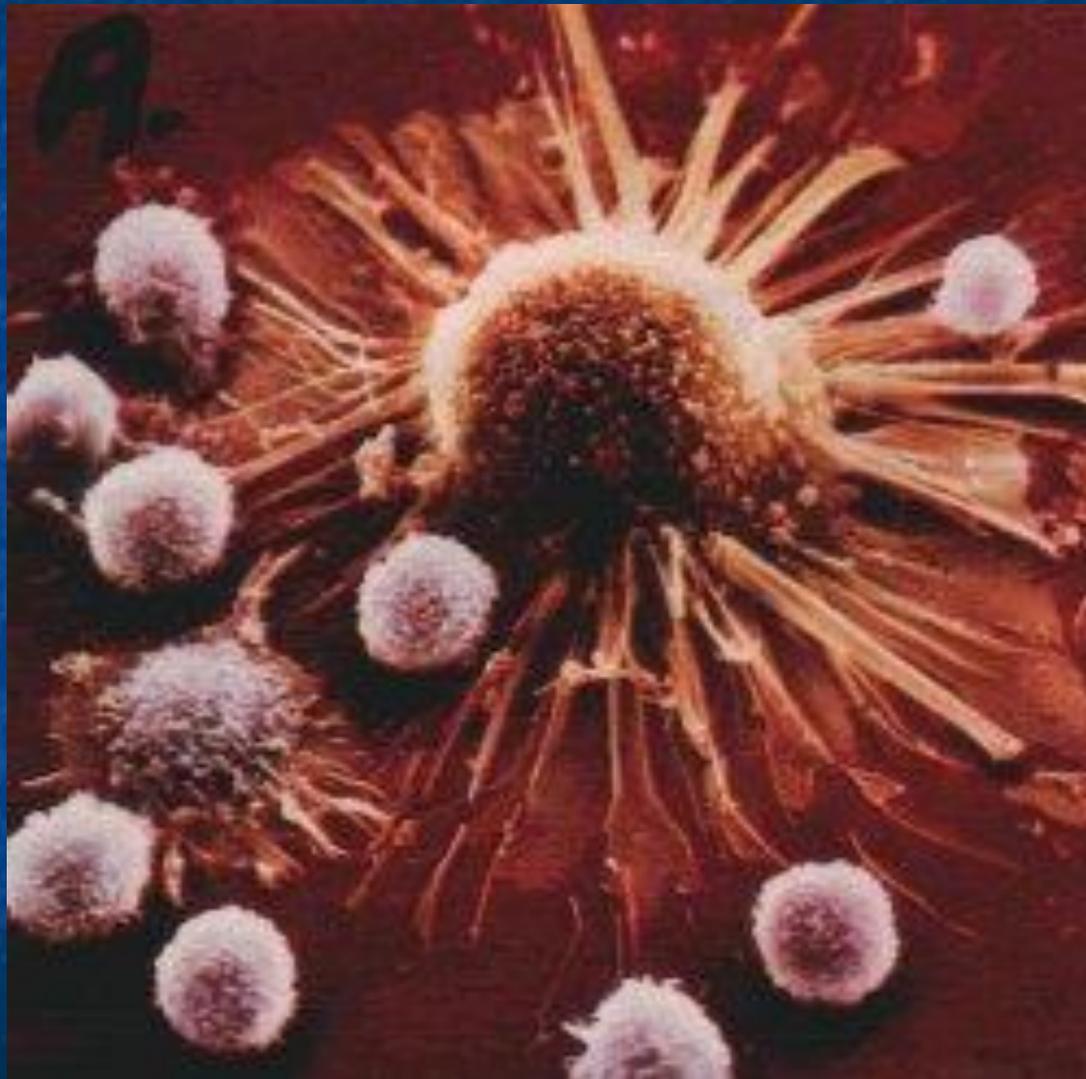
□
Антиген-специфичные
фракции- определяют
специфичность
иммунного ответа



Биологическое действие Трансфер Фактора

- ❑ Модулирует функции Т-супрессоров и Т-киллеров
- ❑ Вызывает неспецифическую активацию макрофагов
- ❑ Оказывает активизирующее влияние на НК-клетки
- ❑ Способствует завершению фагоцитозу
- ❑ Способствует распознаванию антигенов макрофагами
- ❑ Ускоряет презентацию антигенов иммунокомпетентным клеткам
- ❑ Сокращает время выработки антител
- ❑ Усиливает местный иммунитет за счет снижения свободно-радикального окисления липидов и повышения стабильности цитомембран, что оказывает протекторное действие на эпителиальный покров слизистых, увеличивая конкурентную адгезию на них полезной микрофлоры

NK Cells destroying cancer



Сравнительная оценка эффективности влияния природных продуктов и трансфер факторов на активность НК



- Трансфер факторы (ТФ)- это язык межклеточных общений
- ТФ обеспечивают иммунную систему жизненно-необходимой информацией
- Обучают иммунную систему распознавать незнакомые ей антигены
- ТФ регулируют адекватную иммунную реакцию и степень активации патологического процесса, т.е. реакция организма на фоне применения клеточных медиаторов может быть предсказуемой и управляемой
- ТФ значительно ускоряют выработку специфических антител, способствуя синтезу антител на готовой "матрице" антиген-специфического фактора.

ГОТОВЫЙ ПРОДУКТ

- Трансфер фактор
- Трансфер фактор Плюс
- Трансфер фактор Эдванс
- Трансфер фактор Кардио
- Трансфер фактор Глюкоуч



4Life

Спит ли Ваша иммунная
система во время
работы???



Иммунная система

Трансфер
Фактор

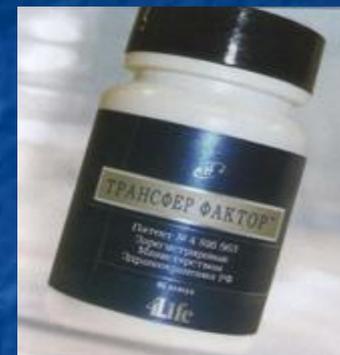


Разбудите Вашу
иммунную систему!!!

Лечение герпетических инфекций с применением трансферфакторов

■ ВПГ 1 типа:

- Ацикловир 200 мг x 5 раз в день 7-10 дней
- ТФ 2к x 3-4 раза в день - первые 7-10 дней, затем 1 x 3 в течение 1 месяца
- ТФ местно на места высыпания



■ ВПГ 2 типа (генитальный герпес):

- Ацикловир 200 мг x 5 раз в день 7-10 дней
- ТФ+ 1-2 x 3 раза 1 месяц
- Симптоматическое лечение

■ ВЗВ (опоясывающий герпес):

- Фамвир (250)x2 мг x 2 раза в день 7 дней или Валтрекс (500)x2 мг x 2 раза в день 7 дней
- ТФ 2к x 3-4 раза в день - первые 3-4 дня, затем ТФ эдванс 1-2 x 2 в течение 1 месяца и ТФ 1x3 1 месяц
- Симптоматическая терапия



Лечение герпетических инфекций с применением трансферфакторов

- ВЭБ (4 типа) инфекционный мононуклеоз

 - Ацикловир 800 мг x 5 раз в день 7-10 дней

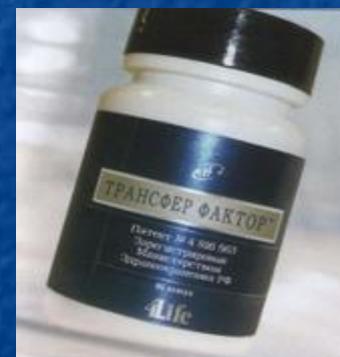
- ЦМВ (5 типа):

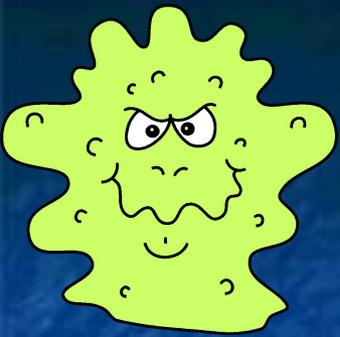
- ВГ - 6 типа

- ВГ – 7 типа

- ВГ – 8 типа:

ИФН терапия длительными курсами =
ТФ от 3-6-12 месяцев





Психоэмоциональный фон при герпетических инфекциях

Неблагоприятный психоэмоциональный фон у 30-50 % больных с рецидивирующим герпесом:

- Депрессия 50%
- Ограничение контактов 53%
- Пониженная работоспособность 40%
- Снижение либидо 35%
- Сексуальная абстиненция 10%
- Суицидальные мысли 10%



Лечение комплексное совместно со специалистами разного профиля: психологами, гинекологами, сексопатологами, психотерапевтами и др.

Взаимодействие иммунной системы с психоэмоциональным состоянием



Кора головного мозга



Лимбическая система (гипофиз, гипоталамус)



Эндокринная (гормональная) система



Иммунная система



ВОЗ: здоровье человека зависит от:

- 10 % социальные условия
- 15 % наследственность
- 8 % медицинское обслуживание
- 7 % климатические условия
- 60% образа жизни самого человека
(питание, движение, социальные условия,
психоэмоциональное состояние)



■ Спасибо за внимание!