

И.А. Ракитянская¹, Т.С. Рябова^{1,2}, У.А. Тоджибаев¹,
А.А. Калашникова³, А.С. Мануилов²

Влияние ингарона на динамику копий дезоксирибонуклеиновой кислоты вируса Эпштейна – Барр в образцах слюны и клинические проявления

¹Городская поликлиника № 112, Санкт-Петербург

²Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

³Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова, Санкт-Петербург

Резюме. Обследованы 60 больных (38 женщин и 22 мужчины в возрасте $36,54 \pm 2,14$ лет), страдающих хронической инфекцией, вызванной вирусом Эпштейна – Барр. Больные были разделены на 2 группы в зависимости от схемы терапии: 34 пациента 1-й группы получали терапию ингароном (10 инъекций внутримышечно по 500000 МЕ через день); 26 пациентов 2-й группы получали вальцит внутрь по 450 мг 2 раза в день в течение 2 месяцев и ингарон в той же дозировке. Через месяц после окончания противовирусной терапии в 1-й группе отрицательные результаты полимеразно-цепной реакции были получены только у 29,41% больных. Комбинация вальцита и ингарона у пациентов 2-й группы была различной и отличалась длительностью введения ингарона: больные 2а подгруппы получали 10 инъекций ингарона по 500000 МЕ внутримышечно через день; больные 2б группы – 20 инъекций ингарона по 500000 МЕ внутримышечно через день; больные 2в группы – 10 инъекций ингарона по 500000 МЕ и 15 инъекций по 100000 МЕ внутримышечно через день. Наилучший результат после введения ингарона был получен у 90% пациентов, получивших максимально длительный курс ингарона в виде 20 инъекций по 500000 МЕ через день в сочетании с вальцитом. В остальных группах, где суммарная доза ингарона была меньше, положительные результаты были получены у 60 и 66,7% пациентов. Выявлена достоверная положительная динамика количества копий дезоксирибонуклеиновой кислоты вируса Эпштейна – Барр в образцах слюны и выраженности клинических жалоб у больных через месяц после окончания монотерапии ингароном или комбинированной терапии (вальцит + ингарон). Наилучший эффект от терапии ингароном достигается у больных хронической инфекцией, вызванной вирусом Эпштейна – Барр, при длительном введении ингарона (не менее 20 инъекций).

Ключевые слова: хроническая инфекция, вызванная вирусом Эпштейна – Барр, врожденный иммунный ответ, мононуклеозоподобный синдром, количество копий дезоксирибонуклеиновой кислоты, комбинированная противовирусная терапия, рекомбинантный интерферон-гамма, ациклические нуклеозиды, синтетический нуклеозидный аналог гуанозина.

Введение. В середине 80-х годов прошлого века было показано, что у иммунокомпетентных индивидуумов вирус Эпштейна – Барр (ВЭБ) вызывает развитие хронической инфекции, характеризующейся хроническими или рецидивирующими инфекционными мононуклеозоподобными симптомами, которые сохраняются в течение длительного времени, сопровождаются высокой продукцией антител иммуноглобулина (Ig) G к капсидному (VCA) и раннему антигену (EA), а также очень низкой продукцией или отсутствием антител к ядерному антигену (EBNA) [19]. Однако у некоторых пациентов могут отсутствовать anomalно высокие титры антител, связанные с ВЭБ [9]. В 1983 г. D. Hellman et al. [8] впервые предложили аббревиатуру для этого синдрома «хроническая активная ВЭБ-инфекция» (Chronic Active EBV infection – CAEBV).

Известно, что ВЭБ распространяется через контакт со слюной и проникает через эпителий, который выстилает носоглотку. Кольцо Пирогова – Вальдейера, включающее в себя аденоиды, мин-

далины и лимфоидную систему, окружающую носоглоточный регион, образует непрерывную структуру, называемую лимфоэпителием [17]. Вирус инфицирует эпителиальные клетки, реплицирует, далее высвобождается с последующим инфицированием покоящихся В-клеток в близлежащих областях посредством активации латентных белков, кодируемых программой роста, в результате клетка становится пролиферирующим лимфобластом (лимфобластный взрыв). Таким образом, В-клетки памяти являются местом длительной вирусной персистенции, где вирус может оставаться в течение всей жизни пациента, потому что формируется иммунологическая память, а вирус перестает быть патогенным для хозяина.

Показано, что уровень инфицированных В-клеток в популяции колеблется от 5 до 3000 в каждых 10^7 В-клеток памяти как в периферической крови (в среднем $110/10^7$), так и в кольце Пирогова – Вальдейера (среднее значение – $175/10^7$). Таким образом, уровень инфицированных клеток аналогичен в пери-

ферической крови и кольце Пирогова – Вальдейера, но в 20 раз ниже, чем в другой лимфоидной ткани [15]. Количество инфицированных В-клеток памяти исчисляется до 10^4 – 10^7 (в среднем $0,5/10^6$), представляя собой небольшой, стабильный и наиболее критически «безопасный» пул инфицированных клеток, который гарантирует длительную персистенцию. В периферической крови находится около 1% этих клеток. Одна латентно инфицированная В-клетка памяти в миндалях может дифференцироваться в плазматическую клетку и посредством литической репликации выделять вирус, который поражает эпителиальные клетки. Вирус постоянно просачивается в полость рта, где в течение примерно 2 мин смешивается со слюной перед актом глотания. Следовательно, полость рта является резервуаром ВЭБ [14].

Реактивация ВЭБ у инфицированного пациента индуцируется либо химическими агентами, либо биологическими стимулами, включая В-клеточно-рецепторное взаимодействие (BCR), трансформирующий фактор роста-бета (TGF- β) и гипоксию [10]. С.Р. Fagundes et al. [6] показали, что хронический межличностный стресс (тревога, незащищенный тип отношений, беспокойство, отказ, неприятие) оказывает влияние на клеточный иммунитет и может стимулировать реактивацию и репликацию ВЭБ за счет ослабления контроля клеточной иммунной системы за вирусной латентностью через вегетативные и глюкокортикоидные пути. Взаимосвязь со стрессом может быть ключевой психологической особенностью между страданием и реактивацией ВЭБ. При этом лица с повышенной тревожностью имеют высокие уровни IgG VCA ВЭБ, что отражает у них более выраженный иммунный ответ в борьбе с латентным вирусом. Таким образом, впервые была продемонстрирована связь между латентной реактивацией ВЭБ и выраженной принадлежностью к тревожности.

Для хронической ВЭБ-инфекции характерно длительное течение и частые рецидивы с клиническими и лабораторными признаками вирусной активности [12]. Больных беспокоят длительный субфебрилитет ($37,1$ – $37,3^\circ\text{C}$), слабость, немотивируемая утомляемость, повышенная потливость, чувство дискомфорта и/или боли в области горла, лимфаденит, отек слизистой носа с обильным стеканием слизи, стоматит, кожные высыпания, артралгии, боли в мышцах туловища и конечностей, неврологические расстройства (головные боли, нарушения памяти и сна, снижение концентрации внимания, раздражительность, плаксивость, склонность к депрессиям). По данным ультразвукового исследования брюшной полости, у части больных выявляется увеличение селезенки и/или печени, может беспокоить чувство тяжести в правом подреберье. В клиническом анализе крови у больных наблюдается лимфоцитоз и моноцитоз, реже может быть лимфопения и лейкопения, тромбоцитоз.

Интерферон- γ (IFN- γ) является наиболее мощным плейотропным цитокином, продуцируемым многими иммунными клетками в ответ на интерлейкин-12 (IL-

12), а также микробные стимулы. Он стимулирует иммунный ответ путем регуляции продукции нескольких цитокинов и хемокинов. Во время вирусной инфекции IFN- γ стимулирует клеточный противовирусный механизм, индуцируя экспрессию нескольких противовирусных белков, а также экспрессию dsRNA-специфической аденозиндезаминазы (ADAR), которая ингибирует репликацию вируса путем редактирования или вызывая нарушение синтеза вирусных белков. IFN- γ может индуцировать апоптоз, регулируя Fas-лиганд (FasL) для устранения вирус-инфицированных клеток. Кроме того, IFN- γ усиливает экспрессию IFN 1-го типа, играет важную роль в передаче противовирусных сигналов от врожденного до адаптивного иммунного ответа с целью активации противовирусного иммунитета.

У больных герпес-вирусной инфекцией при введении рекомбинантного IFN- γ через 3–4 дня после инфицирования происходит уменьшение ВЭБ-индуцированной пролиферации В-клеток и секреции иммуноглобулинов, а эффективность введения IFN- α/β продолжается не более 24 ч. На ранней стадии ВЭБ-инфицированные клетки могут регулироваться всеми IFN, а далее развивается промежуточный период, когда только IFN- γ способен непосредственно влиять на ВЭБ-индуцированный ответ В-клеток. В период третьей фазы В-лимфоциты становятся нечувствительными к прямым воздействиям всех интерферонов и регулируются только цитотоксическими клетками [16]. В 1993 г. были опубликованы положительные результаты лечения тяжелой ВЭБ-инфекции введением рекомбинантного IFN- γ [7]. В 1996 году были опубликованы результаты эффективности терапии рекомбинантным IFN- γ в сочетании с введением иммуноглобулинов и ацикловира у больных с ВЭБ-инфекцией [5].

В Российской Федерации зарегистрирован единственный препарат IFN- γ под торговым названием «Ингарон», разработанный научно-производственным предприятием «Фармаклон» путем микробиологического синтеза в рекомбинантном штамме *E. Coli* и очищенный колоночной хроматографией. Ингарон состоит из 144 аминокислотных остатков, кроме первых трех из них – Cys-Tyr-Cys, замененных на Met.

Цель исследования. Оценить эффективность терапии ингароном на количества копий дезоксирибонуклеиновой кислоты ВЭБ в образцах слюны и на динамику клинических жалоб через месяц после ее окончания у больных хронической ВЭБИ.

Материалы и методы. Обследованы 60 больных, страдающих хронической ВЭБ-инфекцией. Средний возраст больных составлял $36,54 \pm 2,14$ лет. Женщин было 38, мужчин – 22 человека. Длительность хронической ВЭБ-инфекции от момента появления первых жалоб у больного до момента лабораторного подтверждения ВЭБ-инфекции и постановки диагноза составила $2,15 \pm 0,23$ лет. У всех больных отсутствовали какие-либо иммунологические нарушения или другие инфекции, которые могли бы объяснить жалобы на

момент начала исследования, а также любые хронические заболевания, которые могли повлиять на результаты исследования. В исследование не были включены больные, которые за последние 3 месяца получали противовирусную или иммуномодулирующую терапию.

Клинические методы исследования включали в себя сбор анамнеза, данные о ранее проводимой противовирусной терапии, наличии сопутствующих заболеваний. Клиническое состояние пациентов оценивалось по общепринятой методике, включающей объективные данные и жалобы пациента на момент осмотра. Регистрация жалоб пациента проводилась с использованием шкалы субъективной оценки по 3-балльной шкале (0 – отсутствие симптомов, 1 – слабая выраженность симптомов, 2 – умеренная выраженность симптомов, 3 – значительная выраженность симптомов).

Все больные были разделены на 2 группы для проведения разных схем терапии. В 1-ю группу вошли 34 больных (от 22 до 52 лет), которые получали терапию ингароном (10 инъекций внутримышечно по 500000 МЕ через день), во 2-ю группу вошли 26 больных (от 19 до 58 лет), получавших пролонгированную терапию синтетическим нуклеозидным аналогом гуанозина – вальцитом по 450 мг 2 раза в день внутрь в течение 2 месяцев в сочетании с ингароном в той же дозировке. Ранее все больные во 2-й группе по назначению врача или самостоятельно (часто неоднократно) получали терапию препаратами группы ациклических естественных нуклеозидов, в том числе валтрексом короткими курсами (7–10 дней). Выраженного клинико-лабораторного эффекта от проводимой ранее терапии валтрексом у больных не было, поэтому им был назначен вальцит в сочетании с ингароном. Для оценки эффективности проводимого лечения через месяц после окончания курса терапии в обеих группах была проанализирована динамика количества копий ДНК ВЭБ в образцах слюны и проявления клинических жалоб.

С целью подтверждения вирусной этиологии заболевания у больных проводилось выявление ДНК вируса путем полимеразной цепной реакции (ПЦР) в образцах слюны. Это сделано потому, что при хронических формах инфекции исследование ПЦР в образцах крови не дает положительного результата. Количественное определение ДНК ВЭБ в образцах слюны проводили, используя ПЦР с гибридационно-флуоресцентной детекцией в режиме «реального времени». Для этого использовали тест-системы, разработанные Центральным научно-исследовательским институтом эпидемиологии «АмплиСенс EBV/CMV/HHV6-скрин-FL» (Россия). Единицы измерения, используемые для оценки вирусной нагрузки при экстракции ДНК из слюны, – количество копий ДНК ВЭБ на мл образца (КП_{ДНК}). Этот показатель рассчитывается по формуле из инструкции к набору: $K_{ДНК} = K_{ДНК} \times 100$ (копий/мл), где $K_{ДНК}$ – количество копий ДНК ВЭБ в пробе ДНК. Аналитическая чувствительность тест-системы составляет 400 копий/мл.

Статистический анализ полученных результатов проводился с помощью статистического пакета программного обеспечения IBM SPSS Statistics, версия 26. Групповые результаты представлены в виде средней \pm стандартная ошибка от средней ($M \pm Standard Error$). Обработка результатов проводилась с использованием параметрических (метод Пирсона) и непараметрических (тау (τ) Кендалла) критериев. Критический уровень значимости различия показателей принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение. Из анамнеза известно, что у 39 (65%) больных в детстве было не однократное обострение хронического тонзиллита, плохо поддающееся терапии антибиотиками; 18 (30%) больных перенесли острый инфекционный мононуклеоз, а 6 (10%) больных страдали обострением хронического ринофарингита. 46 (76,67%) больных жаловались на частые ОРВИ (от 5 до 10 раз в год), 53 (83,33%) больных связывали появление клинических жалоб с длительным стрессом или отмечали после перенесенного стресса.

До начала терапии колебания количества копий ДНК ВЭБ на мл образца слюны у больных в обеих группах хронической ВЭБИ были от $1,24 \times 10^4$ до $9,98 \times 10^5$ копий. Через месяц после окончания противовирусной терапии в 1-й группе отрицательные результаты ПЦР были получены только у 10 (29,41%) больных. Во 2-й группе отрицательный результат ПЦР был получен у 19 (73,07%) больных (табл. 1).

Таблица 1
Динамика количества копий ДНК ВЭБ через месяц после окончания противовирусной терапии у больных хронической ВЭБИ

Группа	Количество копий/мл		p=
	до терапии	после терапии	
1-я	252453,57±93108,909	11318,42±3643,75 (у 10 больных – 0,00 копий)	0,001
2-я	311185,71±93754,10	46956,67±45030,14 (у 19 больных – 0,00 копий)	0,006

При этом комбинация вальцита и ингарона у больных 2-й группы была различной. Так, 10 больных (2а подгруппа) получали вальцит по 900 мг/сутки (2 мес.) и 10 инъекций ингарона по 500000 МЕ внутримышечно через день; 10 больных (2б подгруппа) получали вальцит по 900 мг/сутки (2 мес.) + ингарон 20 инъекций по 500000 МЕ внутримышечно через день; 6 больных (2в подгруппа) получали вальцит по 900 мг/сутки (2 мес.) + ингарон 10 инъекций по 500000 МЕ и 15 инъекций по 100000 МЕ внутримышечно через день (табл. 2).

Из данных таблицы 2 видно, что наилучший результат после введения ингарона был получен у 90% больных, получивших 20 инъекций ингарона по 500000 МЕ через день в сочетании с вальцитом (группа 2б). В группах 2а и 2в результаты были практически одинаковыми (60 и 66,67% соответственно). Положитель-

Таблица 2

Динамика количества копий ДНК ВЭБ через месяц после окончания комбинированной противовирусной терапии вальцитом и инггароном у больных хронической ВЭБИ

Группа	Количество копий/мл	
	до терапии	после терапии
2-я общая	425250,00±62697,09	35934,50±33764,56 p=0,0001
2а	204000,00±96215,03	У 6 больных – 0,00 копий; у 4 больных – 4245,56±2,752,64 p=0,07
2б	361733,33±161746,19	У 9 больных – 0,00 копий; у 1 больного – 140 копий;
2в	274533,33±143185,99	У 4 больных – 0,00 копий; у 2 больных – 115000,00±112416,48 p=0,027

ный результат в данной схеме терапии обусловлен двумя моментами: 1) комбинированием вальцита и инггарона; 2) длительностью введения и суммарной дозой инггарона.

Для выявления влияния количества копий ДНК ВЭБ на выраженность клинических жалоб у больных хронической ВЭБИ был проведен корреляционный анализ. Выявлено, что тяжесть заболевания напрямую коррелирует с уровнем количества копий ДНК ВЭБ. Так, жалобы на слабость и боль в горле имеют прямую среднюю и высокую корреляционную взаимосвязь ($r=0,553$ и $r=0,741$ соответственно). Жалобы на боль в суставах также имеют среднюю, но отрицательную корреляционную связь (табл. 3).

Через месяц после окончания проводимой терапии, по сравнению с исходным состоянием, выраженность клинических жалоб у больных обеих групп была достоверно ($p=0,001$) ниже. При этом выраженность клинических жалоб через месяц после лечения была достоверно ($p=0,001$) ниже у больных 2-й группы, за исключением субфебрильной температуры и общей слабости (табл. 4).

В настоящее время единого подхода в лечении хронической ВЭБ-инфекции нет, несмотря на то, что

Таблица 3

Влияние количества копий ДНК ВЭБ на выраженность клинических жалоб у больных хронической ВЭБИ

Жалобы	Коэффициент корреляции
Слабость	$\tau=0,473$; $p=0,026$ $r=0,553$; $p=0,026$
Боли в горле	$\tau=0,629$; $p=0,002$ $r=0,741$; $p=0,001$
Боли в суставах	$\tau=-0,413$; $p=0,052$ $r=-0,521$; $p=0,039$

Таблица 4

Частота клинических жалоб у больных обеих групп до начала терапии и через месяц после ее окончания, %

Частота клинических жалоб	1-я группа		2-я группа	
	инггарон до терапии	инггарон после терапии	вальцит+инггарон до терапии	вальцит+инггарон после терапии
Субфебрильная температура	82,35	29,41 ($p=0,001$)	86,46	57,69 ($p=0,001$)
Лимфаденит	70,58	44,11 ($p=0,02$)	53,84	30,76 ($p=0,002$)
Боли в горле	91,18	32,35 ($p=0,001$)	80,76	30,76 ($p=0,001$)
Слабость	91,18	44,12 ($p=0,001$)	73,07	53,85 ($p=0,005$)
Озноб	64,70	44,12 ($p=0,001$)	69,23	30,76 ($p=0,001$)
Потливость	85,29	64,70 ($p=0,01$)	76,92	38,46 ($p=0,001$)
Стекание слизи	91,18	64,70 ($p=0,001$)	76,92	30,76 ($p=0,001$)
Стоматит	47,05	32,35 ($p=0,017$)	34,61	26,92 ($p=0,045$)
Боли в суставах	58,82	41,17 ($p=0,056$)	34,61	23,07 ($p=0,01$)
Раздражительность и плаксивость	85,29	79,41 ($p=0,054$)	76,92	46,15 ($p=0,001$)
Высыпания на коже	52,94	32,35 ($p=0,031$)	34,61	23,07 ($p=0,01$)

широко используются ациклические нуклеозиды (ацикловир, валтрекс, фамвир) и синтетический нуклеозидный аналог гуанозина – ганцикловир (цимевен, вальцит). Н. Kimura et al. [11] показали, что противовирусная терапия может быть эффективной при лечении хронической ВЭБИ. Однако в многочисленных исследованиях подтверждена неэффективность противовирусной терапии. На фоне противовирусной терапии наблюдается подавление вирусного выброса, но этот эффект прекращается после окончания проведения противовирусной терапии [17], а количество вирус-инфицированных клеток и уровень вирусной нагрузки возвращается к исходным значениям после прекращения терапии [3]. Это объясняется тем, что ВЭБ-тимидинкиназа не фосфорилирует ацикловир и ганцикловир, именно поэтому эти препараты не эффективны при лечении хронической ВЭБ-инфекции [4]. S. Kure et al. [13] показали, что предварительная обработка негативных В-клеточных линий, ВJAB и нормальных зрелых В-лимфоцитов в течение 24 ч рекомбинантным (re) IFN- α и reIFN- γ подавляет продукцию специфического ядерного антигена ВЭБ (EBNA-1) в клетках ВJAB через 24 ч после ВЭБ-инфицирования. Оба типа reIFN также эффективно ингибируют ВЭБИ в нормальных зрелых В-лимфоцитах, что подтверждается снижением включения [^3H] тимидина через 6 дней после ВЭБ-инфицирования и общего количества пролиферирующих клеток через 21 день после

инфицирования. При этом $\text{reIFN-}\alpha$ проявляет более выраженный ингибирующий эффект, чем $\text{reIFN-}\gamma$. Эти результаты свидетельствуют о том, что reIFN действуют преимущественно на ранней стадии инфицирования ВЭБ. Нами показано, что ингарон (1-я группа больных) может ингибировать репликацию вируса только у 29,41% больных. При этом у всех больных, принимавших ингарон, через месяц после лечения было получено достоверное уменьшение клинических жалоб.

Полученные нами результаты подтверждают данные Е.Г. Гайнановой, В.Х. Фазыловой, О.В. Скороходкиной [1] в пользу высокой эффективности ингарона в лечении герпес-вирусных инфекций. В. Sainz, W.P. Halford [18] показали, что обработка клеток линии Vero $\text{IFN-}\beta$ или $\text{IFN-}\gamma$ ингибирует репликацию вируса простого герпеса (HSV)-1 менее чем в 20 раз, тогда как совместная обработка $\text{IFN-}\beta$ и $\text{IFN-}\gamma$ ингибирует репликацию HSV-1 примерно в 1000 раз. Авторы предположили, что высокий уровень ингибирования, достигаемый введением экзогенного $\text{IFN-}\gamma$, является результатом синергичного взаимодействия с эндогенными $\text{IFN-}\alpha/\beta$, которые локально продуцируются в ответ на инфекцию HSV-1. Наши результаты, полученные в условиях *in vitro*, подтверждают эти данные.

Наилучший клинический результат был получен у больных 2б группы, которые получали 20 инъекций ингарона в сочетании с вальцитом. Именно в этой группе количество копий ДНК ВЭБ в образцах слюны было отрицательным у 90% больных и наблюдалась 100% достоверная положительная динамика уменьшения клинических жалоб. Таким образом, положительный результат данной схемы терапии обусловлен не только комбинацией препаратов, но и суммарной дозой, а также длительностью введения ингарона.

H.L. Weng et al. [20] в 2003 г. провели открытое рандомизированное контролируемое многоцентровое клиническое исследование по изучению антифибротического эффекта $\text{reIFN-}\gamma$ у 153 пациентов, страдающих хроническим вирусным гепатитом В. $\text{reIFN-}\gamma$ вводился внутримышечно ежедневно в дозе 1 МЕ в течение трех месяцев и через день в течение шести месяцев. Было выявлено, что $\text{reIFN-}\gamma$ обладает выраженным антифибротическим эффектом. Эффективность лечения составила 66% в группе пациентов против 16,2% в контрольной группе (136 чел.). Позднее в 2011 г. Y.J. Wu, W.M. Cai, Q. Li [21] опубликовали результаты исследования монотерапии $\text{reIFN-}\gamma$ у 25 HBsAg-позитивных пациентов с фиброзом 2–4 стадии, получавших длительную терапию $\text{reIFN-}\gamma$. Авторы также показали, что длительная (в течение девяти месяцев) терапия приводит к выраженной динамике показателей воспаления и фиброза печеночной ткани. Полученные нами результаты подтверждают наибольшую эффективность ингарона при его длительном применении по сравнению с коротким курсом терапии.

Выводы

1. Ингарон оказывает выраженный противовирусный эффект, подтвержденный уменьшением количества копий ДНК ВЭБ у больных хронической ВЭБИ.

2. У больных хронической ВЭБИ терапия ингароном через месяц после ее окончания приводит к достоверному уменьшению клинических жалоб.

3. У больных хронической ВЭБИ наилучший эффект от терапии ингароном достигается в дозе 500000 МЕ через день при длительном введении (не менее 20 инъекций).

4. Ингарон можно использовать в комбинированной противовирусной терапии в сочетании с вальцитом.

Литература

1. Гайнанова, Е.Г. Клиническая эффективность цитокинотерапии гамма-интерфероном при варицелла-зостер герпес-вирусной инфекции / Е.Г. Гайнанова, В.Х. Фазылов, О.В. Скороходкина // Журн. инфектол. – 2010. – № 2 (4). – С. 56.
2. Ершов, Ф.И. Гамма-Интерферон: новые возможности современной профилактики обострений простого герпеса / Ф.И. Ершов [и др.] // Росс. журн. кож. и венер. болезней. – 2009. – № 2. – С. 11–13.
3. Казмирчук, В.Е. Клиника, диагностика и лечение герпес-вирусных инфекций человека / В.Е. Казмирчук, Д.В. Мальцев. – К., 2009. – 248 с.
4. Хахалин, Л.Н. Ацикловир при лечении острых и рецидивирующих герпес-вирусных инфекций / Л.Н. Хахалин, Ф.И. Абазова // Клин. фармакол. и терапия. – 1995. – № 4. – С. 78–81.
5. Andersson, J. Clinical and immunological considerations in Epstein-Barr virus-associated diseases / J. Andersson // J. Infect. Dis. Suppl. – 1996. – Vol. 100. – P. 72–82.
6. Fagundes, C.P. Attachment anxiety is related to Epstein-Barr virus latency / C.P. Fagundes [et al.] // Brain Behav. Immun. – 2014. – Vol. 41. – P. 232–238.
7. Fujisaki, T. Gamma-interferon for severe chronic active Epstein-Barr virus / T. Fujisaki, S. Nagafuchi, T. Okamura // Ann. Intern. Med. – 1993. – Vol. 118, № 6. – P. 474–475.
8. Hellman, D. Chronic active Epstein-Barr virus infections in two immunodeficient patients / D. Hellman [et al.] // J. Pediatr. – 1983. – Vol. 103. – P. 585–588.
9. Iwatsuki, K. The association of latent Epstein-Barr virus infection with hydroa vacciniforme / K. Iwatsuki [et al.] // Br. J. Dermatol. – 1999. – Vol. 140. – P. 715–721.
10. Kenney, S.C. Regulation of the latent-lytic switch in Epstein-Barr virus / S.C. Kenney, J.E. Mertz // Sem. Cancer Biol. – 2014. – Vol. 26. – P. 60–68.
11. Kimura, H. Vidarabine therapy for severe chronic active Epstein-Barr virus infection / H. Kimura [et al.] // J. Pediatr. Hematol. Oncol. – 2001. – Vol. 23. – P. 294–299.
12. Kraggsbjerg, P. Chronic active mononucleosis / P. Kraggsbjerg // Scand. J. Infect. Dis. – 1997. – Vol. 29, № 5. – P. 517–518.
13. Kure, S. Inhibition of Epstein-Barr virus infection *in vitro* by recombinant human interferons alpha and gamma / S. Kure [et al.] // Virus Res. – 1986. – Vol. 5, № 4. – P. 377–390.
14. Kwok, H. Distribution, persistence and interchange of Epstein-Barr virus strains among PBMC, plasma and saliva of primary infection subjects / H. Kwok [et al.] // P. Los. One. – 2015. – Vol. 10, № 3. – P. 710.
15. Laichalk, L.L. The dispersal of mucosal memory B cells: evidence from persistent EBV infection / L.L. Laichalk, D. Hochberg, G.J. Babcock // J. Immunity. – 2002. – Vol. 16. – P. 745–754.
16. Lotz, M. Effects of recombinant human interferons on rheumatoid arthritis B lymphocytes activated by Epstein-Barr virus / M. Lotz [et al.] // J. Rheumatol. – 1987. – Vol. 14, № 1. – P. 42–45.
17. Perry, M. Immunology of the tonsils / M. Perry, A. Whyte // Immunol. – 1998. – Vol. 19, № 9. – P. 414–421.

18. Sainz, B. Alpha/Beta interferon and gamma interferon synergize to inhibit the replication of herpes simplex virus type 1 / B. Sainz, W.P. Halford // J. Virol. – 2002. – Vol. 76, № 22. – P. 11541–11550.
19. Straus, S.E. The chronic mononucleosis syndrome. / S.E. Straus // J. Infect. Dis. – 1988. – Vol. 157, – P. 405–412.
20. Weng, H.L. Clinical study of anti-hepatic fibrosis effect of IFN-gamma in patients with chronic hepatitis B / H.L. Weng [et al.] // Zhonghua Yi Xue Za Zhi – 2003. – Vol. 83, № 11. – P. 943–947.
21. Wu, Y.J. Long-term antifibrotic action of interferon- γ treatment in patients with chronic hepatitis B virus infection / Y.J. Wu, W.M. Cai, Q. Li // Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int. – 2011. – Vol. 10, № 2. – P. 151–157.

I.A. Rakityanskaya, T.S. Ryabova, U.A. Todzhibaev, A.A. Kalashnikov, A.S. Manuilov

The effect of ingaron on the dynamics of copies of deoxyribonucleic acid Epstein – Barr virus in saliva samples and on the manifestation of clinical

Abstract. A total of 60 patients (38 women and 22 men, $36,54 \pm 2,14$ years old) with a Epstein – Barr infection were examined. The patients were divided into two groups depending on the treatment regimen: 1 group – 34 patients received ingaron therapy (10 intramuscular injections of 500000 units every other day); group 2–26 patients received valcyte (450 mg 2 times a day, by mouth, 2 months) + ingaron at the same dosage. One month after the end of antiviral therapy in the 1st group, negative results of half-chain reaction were obtained only in 29,41% of patients. The combination of valcyte and ingaron in patients of the 2nd group was different and differed in the duration of the injection of ingarone: 2a group: ingaron 10 injections of 500000 IU intramuscularly every other day; 2b group: ingaron 20 injections of 500000 IU intramuscularly every other day; 2c group: ingaron 10 injections of 500000 IU and 15 injections of 100000 IU intramuscularly every other day. The best result after the introduction of ingaron was obtained in 90% of patients who received the longest course of ingaron in the form of 20 injections of 500000 IU every other day in combination with valcyte. In the other groups, where the total dose of ingaron was lower, positive results were found in 60 and 66,7% of patients. A significant positive change in the number of copies of deoxyribonucleic acid Epstein – Barr virus was found in samples of saliva and the severity of clinical complaints in patients one month after the ingaron monotherapy or combination therapy (valcyte and ingaron) was completed. The best effect of treatment with ingaron is achieved in patients with chronic Epstein – Barr infection with the prolonged introduction of ingaron (at least 20 injections).

Key words: chronic Epstein – Barr virus infection, innate immune response, mononucleosis-like syndrome, number of copies of deoxyribonucleic acid, combined antiviral therapy, recombinant interferon-gamma, acyclic nucleosides, synthetic nucleoside analogue of guanosine.

Контактный телефон: 8-921-405-98-85; e-mail: vmeda-nio@mil.ru