ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ И ИММУНОЛОГИЯ

Перспективы вакцинации и противовирусной терапии в борьбе с цитомегаловирусной инфекцией

Асеев А.В., Хоченков А.А.

Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко

Научные руководители: к.м.н., доц. Нараева Н.Ю., к.б.н., доц. Шихалиева К.Д.

Цитомегаловирус (CMV) человека считается одной из причин серьёзных осложнениций у людей с ослабленным иммунитетом и врожденной инфекцией. Согласно данным канадских исследователей, основанным на изучении сыворотки крови больных цитомегаловирусной инфекцией, его серопревалентность варьирует от 60-80% в развитых странах и от 80 до 100% в развивающихся. Так, в Швейцарии, Норвегии, Швеции и Исландии распространенность цитомегаловирусной инфекции среди женщин оптимального репродуктивного возраста составлет 50-85%. Наибольшая серопревалентность в развивающихся странах наблюдается ещё в более раннем возрасте, что может быть связано с низким социально-экономическим статусом, высокой сексуальной активностью и принадлежностью к негроидной расе. ЦМВ является представителем семейства Herpesviridae, вызывающего латентные, персистирующие инфекции с поражением нервной системы и внутренних органов. Важной задачей здравоохранения на современном этапе является профилактика возникновения активной цитомегаловирусной инфекции, особенно у беременных женщин и новорожденных детей. Так, одной из признанных стратегий профилактики врожденной ЦМВ-инфекции считается иммунизация мальчиков и девочек до начала половой жизни. В последние 10 лет большинство ЦМВ-вакцин, разрабатываемых США, Японией, некоторыми странами Европы, прошли уже 2 фазу плацебо-контролируемого исследования. Действие доступного в настоящее время лечебного препарата ганцикловира и его пероральных пролекарств ограничено ингибиторами полимеразы. Кроме того, ганцикловир обладает множеством побочных эффектов, вплоть до гематологической и нефротоксичности. В условиях лекарственной устойчивости для профилактики и лечения врожденной ЦМВ-инфекции критически важной задачей остается поиск новых противовирусных препаратов.

Ключевые слова: ЦМВ; вакцина; противовирусные препараты; профилактика; клинические испытания

ЦМВ способен к длительной персистенции в организме, интегрируясь в геном клеток, он сохраняется в латентном состоянии. При первичном и вторичном иммунодефиците вирус реактивируется и вызывает разнообразные клинические проявления, (от лёгких симптомов, напоминающих грипп, до серьёзных заболеваний, затрагивающих различные органы и системы). Часто такими органами являются глаза (ретиниты), лёгкие (пневмонии), кишечник (колиты), печень (гепатиты), нервная система (энцефалиты, менингиты). ЦМВ вызывает серьёзные осложнения у беременных женщин и новорождённых детей. Главной особенностью ЦМВ является его высокая тропность к нейронам, клеткам нейроглии, эпителиальным клеткам слюнных желез, почечным канальцам, лейкоцитам и мегакариоцитам. Всё это указывает на полиморфность клинических проявлений ЦМВ-инфекции. Основными путями передачи считаются горизонтальный (при контакте слизистых оболочек с биологическими жидкостями больного) и вертикальный (от матери к плоду через плацентарный барьер). Кроме того, возникновение болезни может происходить и после реактивации вируса или повторного инфицирования, проходящего в латентной форме. Что касается способов специфической профилактики, то в настоящее время не зарегистрированы официальные вакцины, однако, западными коллегами проводится ряд эффективных клинических испытаний по разработке

профилактичексих препаратов. Важным фактором риска развития ЦМВ-ассоциированных нозологий является предшествующее инфицирование (т.е. серопозитивность по ЦМВ).

Разработка новых эффективных и безопасных вакцин против ЦМВ остается важной задачей современной медицины, так как существующие вакцины имеют ограниченную эффективность и применяются только в узкоспециализированных группах пациентов (например, реципиенты трансплантатов). Поэтому актуальность проблемы ЦМВ инфекции сохраняется, требуя дальнейших исследований и разработки новых стратегий профилактики и лечения.

Цель работы. Анализ перспективных направлений вакцинации: обзор последних сведений о разработках вакцин против ЦМВ на современном этапе. Анализ перспективных направлений противовирусной терапии: обзор новых противовирусных препаратов. Выяснить, есть ли в ближайшие годы перспектива массового внедрения вакцинации от цитомегаловирусной инфекции в мировую и отечественную медицинскую практику.

Материалы и методы исследования. Обзор литературных данных, ретроспективный анализ научных статей и клинических рекомендаций, изучение актуальных данных ВОЗ и других международных организаций, материалы конференций и ресурсы PubMed, British Medical Journal.

Результаты исследования. В период с 2006 по 2013 год в 5 медицинских центрах США проводились испытания рекомбинантной субъединичной вакцины, состоящей из оболочечного гликопротеина B (gB) цитомегаловируса (ЦМВ) с адъювантом MF59 (CMV gB/MF59). В ответ на вакцинацию этим препаратом организмом вырабатываются антитела AD-6, представляющие собой потенциальный коррелят иммунной защиты, значимый для будущих исследований вакцин. Плацебо-контролируемое исследование II фазы показало, что после введения вакцины снижается продолжительность виремии, а также укорачивается длительность противовирусной терапии. К тому же, CMV gB/MF59 обеспечивает умеренную защиту от ЦМВ-инфекции у 50% молодых женщин [1,2].

Вакцина V160 - перспективная вакцина-кандидат, получаемая с использованием клеток пигментного эпителия с сетчатки взрослого человека, выращенных на микроносителях Cytodex-1. В 2021 году вакцина прошла 2b фазу плацебо-контролируемого исследования, в котором вакцина вводилась трехкратно. В результате, в группе пациентов, получавших вакцину, из 523 человек заразились ЦМВ 11, тогда так, среди 519 человек, получавших плацебо, заболели 20 испытуемых [3]. Вакцина V160 хорошо переносилась, наблюдались минимальные побочные эффекты (головные боли, усталость) и вызывала иммунный ответ. Но, в сравнении с плацебо, введение трех доз вакцины не снизило частоту первичного инфицирования среди женщин с отрицательным ЦМВ-статусом. Не смотря на то, что не было зарегистрировано критичных нежелательных последствий, обоснованность применения такой вакцины остаётся под вопросом и требует дополнительных исследований [4,5].

На ранней стадии разработки на экспериментальном конвейере компании Vical находится препарат Cymvectin (CyMVectin), предназначенный для вакцинации женщин, для снижения вероятности передачи цитомегаловируса плоду во время беременности. Этот препарат относится к профилактирующей ДНК-вакцине, кодирующей антигены gB и pp65. В своем составе эта вакцина имеет универсальный адъювант - Vaxfectin. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США разрешило фармацевтической компании подать заявку на проведение первой фазы клинических испытаний препарата Cymvectin.

TransVax (ASP0113) - бивалентная ДНК-вакцина, содержит плазмиды, которые кодируют ЦМВ-антигены фосфопротеин pp65 и оболочечный гликопротеин B. Разработана вышеупомянутой компанией Vical. В составе вакцины содержится полоксамер CRL1005 и

хлорид бензалкония, играющие роль системы доставки, усиливающие экспрессию генов in vivo. Несмотря на успешные испытания на этапе 2 фазы клинического исследования, проведенного в 2012 году, с 2016 года испытания провалились на этапе 3 фазы [6].

«Анкара» - триплексная рекомбинантная модифицированная вакцина. Механизм действия состоит в способности экспрессировать иммунодоминантные антигены ЦМВ, значительно усиливающие Т-клеточный иммунный ответ. Проведенные первые клинические испытания в 2022 году показали, что данная триплексная вакцина после введения пациентам, перенесшим аутотрансплантацию костного мозга, увеличивала адаптивность, как со стороны NK-клеток, так и специфических Т-клеток. Однако, в данном исследовании не удалось проанализировать продолжительность вышеуказанных клеточных изменений, для этого необходимо ввести в исследование плацебо-контролируемую группу испытуемых [7].

Наибольшим риском реактивации вируса обладают реципиенты аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Для профилактики ЦМВ-инфекции у этих пациентов компанией «Мерк и Ко» разработан противовирусный препарат Летермовир (Prevymis). Особенностью действия препарата является ненуклеозидное ингибирование комплекса цитомегаловирусной ДНК-терминазы, нужной для процессинга и упаковки вирусной ДНК. Однако, при возникновении трех мутаций в гене UL56 в кодонах 25 и 229-369 повышается устойчивость ЦМВ к Летермовиру. Несмотря на это, его эффективность показана на практике в течение первых двух недель после трансплантации и сохраняет свою эффективность при дальнейшем применении. Так, в опыте с ретроспективным одноцентровом исследованием частота реактивации вируса у пациентов, прошедших трансплантацию гемопоэтических клеток, составила лишь 5,1% из 39 исследуемых. В 2021 году Летермовир прошел 3 фазу плацебо-ассоциированного исследования и был одобрен управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США. С учетом данных проведенного исследования и недавнего одобрения летермовира в США, компания MSD планирует получить разрешение на использование этого препарата в ряде других стран, включая Японию и государства Европейского Союза [6].

Марибавир одобрен FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) для лечения резистентной ЦМВ-инфекции, был достаточно эффективен в клинических испытаниях 2 фазы по подбору дозы [7]. Механизм действия препарата основан на подавлении активности экспрессии гена UL97, конкурирует с аденозинтрифосфатом за сайты связывания в вирусной фосфотрансферазе. Согласно полученным данным проведенной 2 фазы клинических испытаний, у 67% исследуемых, получавших марибавир в течение 24 недель, в плазме крови не обнаруживался ЦМВ на протяжении 6 недель после начала терапии [8].

Заключение. Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВ) остается серьезным вызовом для системы здравоохранения, особенно в связи с ее негативным влиянием на исход беременности и здоровье реципиентов трансплантатов. Несмотря на то, что противовирусные препараты остаются важным инструментом в лечении ЦМВ-инфекции, они не всегда эффективны и могут вызывать нежелательные побочные эффекты. В этой связи, разработка эффективной вакцины против ЦМВ является приоритетной задачей современной системы здравоохранения. Настоящий обзор показал, что в настоящее время существует несколько перспективных вакцин-кандидатов, находящихся на разных стадиях клинических испытаний. Однако, до сих пор не удалось создать вакцину, которая бы обеспечивала надежную защиту от ЦМВ-инфекции и предотвращала развитие врожденной ЦМВ-инфекции. Поэтому учёным необходимо сфокусироваться на дальнейшем проведении масштабных клинических исследований для оценки эффективности и безопасности новых вакцин. Инвестиции в разработку вакцин и новых противовирусных препаратов против ЦМВ являются

экономически обоснованными и могут привести к значительному улучшению здоровья населения.

Список литературы

1. Gomes A.C., Baraniak I.A., Lankina A. et al. The cytomegalovirus gB/MF59 vaccine candidate induces antibodies against an antigenic domain controlling cell-to-cell spread. Nat Commun 14, 1041 (2023).
2. Das R., Blázquez-Gamero D., Bernstein D.I., et al. Safety, efficacy, and immunogenicity of a replication-defective human cytomegalovirus vaccine, V160, in cytomegalovirus-seronegative women: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial. Lancet Infect Dis. 2023;23(12):1383-1394.
3. Plotkin S.A., Wang D., Oualim A., et al. The Status of Vaccine Development Against the Human Cytomegalovirus. J Infect Dis. 2020;221(Suppl 1):S113-S122.
4. Spatafore D. 3rd, Warakomski D., Hofmann C., Christanti S., Wagner J.M. Investigation into the use of gamma irradiated Cytodex-1 microcarriers to produce a human cytomegalovirus (HCMV) vaccine candidate in epithelial cells. J Biotechnol. 2023;365:62-71.
5. Rashidi A., La Rosa C., Curtsinger J., et al. CMV Triplex Vaccine to Enhance Adaptive NK and T-cell Reconstitution After Autologous Hematopoietic Cell Transplantation. Transplant Cell Ther. 2022;28(6):343.e1-343.e4.
6. P. Ljungman et al. A randomised, placebo-controlled phase 3 study to evaluate the efficacy and safety of ASP0113, a DNA-based CMV vaccine, in seropositive allogeneic haematopoietic cell transplant recipients. EClinicalMedicine. 2021; v.33, 100787.
7. Демин М.В., Тихомиров Д.С., Туполева Т.А., Филатов Ф.П. Устойчивость к противовирусным препаратам у вирусов человека из подсемейства Betaherpesvirinae. Вопросы вирусологии. 2022; 67(5): 385-394.
8. Kleiboeker H.L., Descourouez J.L., Schulz L.T., et al. Maribavir for the Management of Cytomegalovirus in Adult Transplant Recipients: A Review of the Literature and Practical Considerations. Ann Pharmacother. 2023;57(5):597-608.

Ботулинический токсин как биологическое оружие. Основные аспекты в сфере военной медицины

Хоченков А.А., Асеев А.В.

Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко

Научные руководители: к.м.н., доц. Нараева Н.Ю., к.б.н., доц. Шихалиева К.Д.

Использование живых организмов с целью спровоцировать масштабную заболеваемость большой группы людей является основной задачей использования биологического оружия в военных целях. Ботулотоксин - нейротоксин бактериального генеза, используемый в настоящее время как лекарственное средство в косметологии для процедур омолаживания лица, а также для лечения ряда неврологических расстройств. Однако до его детального изучения в фармпроизводстве, он был известен как наиболее сильный из всех известных миру ядов. В конце XIX века было открыто его паралитическое действие, входящее в ряд симптомов ботулизма. Считается эффективным средством в качестве биооружия массового поражения в биотеррористических целях. На настоящий момент ботулотоксин включён в категорию А центром контроля и профилактики заболеваний (CDC).

Ключевые слова: ботулотоксин; ботулизм; нейротоксин; война; нейротоксин

Ботулотоксин, один из самых мощных известных нейротоксинов, продуцируемый бактериями Clostridium botulinum, вызывает смертельно опасное заболевание – ботулизм. Изначально исследованный в медицинских целях для лечения неврологических расстройств и косметических процедур, ботулотоксин обладает двойственным потенциалом, представляя серьезную угрозу в качестве биологического оружия. Его легкость в производстве, высокая токсичность и способность вызывать массовые отравления делают его привлекательным для военных и террористических организаций. В данной статье рассматривается история