

ПОЛУЧЕНИЕ ПРЕПАРАТА ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ИММУНОГЛОБУЛИНА ПРОТИВ ВИРУСА ГЕМОМРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ

*И. Н. Гавриловская, С. Б. Богданова, Е. А. Горбачкова, М. П. Чумаков,
Н. С. Апекина, М. Б. Линева, Ю. А. Мясников, И. З. Мухутдинов,
В. С. Поганов, В. А. Бойко, Р. Г. Мухутдинова, Л. В. Ягнова, Ф. З. Камалов*

*Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии МЗ РСФСР,
Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов АМН СССР, г. Москва*

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) является вирусным зоонозным природно-очаговым инфекционным заболеванием человека и особенно широко распространена в лесных зонах Приуралья и Среднего Поволжья. В последние годы разработаны и применены на практике методы индикации инфекции у грызунов — хозяев вируса ГЛПС и серодиагностики ГЛПС у человека [2, 3].

Непрямой метод флюоресцирующих антител (МФА) оказался наиболее удобным для определения антител к вирусу ГЛПС в крови больных. С помощью этого метода антитела выявляли начиная со второго дня болезни и до 20 лет после перенесенной инфекции (срок наблюдения). Эти данные послужили предпосылкой для разработки методов получения препаратов иммуноглобулина против ГЛПС из сывороток крови реконвалесцентов. Поиски эффективных препаратов иммуноглобулина весьма актуальны, так как до настоящего времени нет методов специфической профилактики и лечения ГЛПС. Специфический иммуноглобулин может быть использован для профилактики лабораторных случаев заболевания и групповых вспышек, а также как лечебное средство при ГЛПС в первые дни (1—5) от начала клинических проявлений болезни.

Целью данной работы являлось получение препарата человеческого иммуноглобулина против ГЛПС, изучение его некоторых физико-химических свойств и специфической активности.

В работе использовали вирус ГЛПС, штамм «Кровь Б» в титре $10^{7.0}$ ИД₅₀/мл. В качестве антигенов вируса ГЛПС применяли инфицированные клетки Vero E-6, фиксированные ацетоном на предметных стеклах. Препараты антигенов были приготовлены из нескольких штаммов вируса ГЛПС: штамм «Кровь Б», выделенный из крови больного, 1113 С. г., 1115 С. г. и 1122 С. г., от рыжих полевок *Clethrionomys glareolus* в Удмуртской АССР, Nantaan 76-118 (HNT) от *Apodemus agrarius* в Южной Корее,

Tchoupitoulas (TCH) от *Rattus norvegicus* в США и Prospect Hill (PHV) от *Microtus pennsylvanicus* в США. Сыворотки реконвалесцентов ГЛПС из европейских очагов СССР (Удмуртия, Татария) и очагов на Дальнем Востоке были использованы в качестве референс-положительных сывороток и как сырье для получения иммуноглобулина. Протективные свойства препарата изучали на лабораторной линии рыжих полевок [1].

Антитела в крови выявляли с помощью прямого МФА [5], для индикации антигена вируса ГЛПС применяли прямой иммуноферментный метод [6]. Реакцию нейтрализации вируса ГЛПС *in vivo* проводили по обычной методике [4] путем внутримышечного введения пяти рыжим полевам 0,3 мл смеси вируса с иммунной сывороткой или иммуноглобулином. На 20-е сутки полевок умерщвляли и исследовали кровь, легкие и селезенку на наличие антигена, а сыворотки крови — на наличие антител. Инфицированными считали тех животных, у которых были обнаружены антиген и/или антитела к вирусу ГЛПС. Для определения протективных свойств препарат иммуноглобулина ГЛПС в разведениях 1:10 и 1:100 вводили по 0,3 мл внутримышечно восьмидесяти рыжим полевам спустя 1 ч, 24 ч и 7 сут после инфицирования живых 10, 100, 1000 и 10 000 ИД₅₀/мл вирусом ГЛПС, штаммом «Кровь Б».

Препараты человеческого иммуноглобулина против ГЛПС были изготовлены на предприятии Казанского НИИЭМ. Сырьем для получения иммуноглобулина служили сыворотки переболевших ГЛПС, проживающих на эндемичной территории Татарской АССР. Для получения двух серий препарата были собраны сыворотки от 146 доноров (138 мужчин и 8 женщин), перенесших ГЛПС, через 1 год (18,4%), 2 (45,2%), 3 (13,0%), 4 (12,3%), 5 лет (8,9%) и более этого срока от начала заболевания (2%). 18 человек были в возрасте 20—24 лет, 25 — 20—29, 53 — 30—40,

37 — 40—50, 13 — 50 лет и старше. Анти-тела к вирусу ГЛПС были выявлены в 100% случаев с диапазоном титров от 1:40 до 1:2560, среднегеометрический титр \log_2 составлял $7,4 \pm 0,3$.

Иммуноглобулин был очищен и сконцентрирован методом фракционирования этиловым спиртом при низких температурах на основе метода Кона (7 этапов). Титр антител в плазме до фракционирования был равен 1:80—1:320. На всех этапах фракционирования иммуноглобулина определяли специфическую активность.

Концентрация белка в растворе препарата составляла $10,5 \pm 1,0\%$, содержание иммуноглобулиновой фракции — не менее 97% от общего белка. Титр антител к вирусу ГЛПС в готовых препаратах иммуноглобулина варьировал от 1:640 до 1:10240. Иммуноглобулин против вируса ГЛПС может быть использован для индикации антигенов вирусов, циркулирующих как в европейских очагах ГЛПС («Кровь Б», 1122 С. g.), так и в других регионах мира (PHV, HNT, TCH). Специфическая активность иммуноглобулина сохраняется в течение 24 мес (срок наблюдения).

Изучение вируснейтрализующей активности иммуноглобулина показало, что он способен нейтрализовать вирус, циркулирующий в европейских очагах ГЛПС (ИН 2,1).

Титр вируснейтрализующих антител в иммуноглобулине ГЛПС был равен 1:417 ($8,7 \pm 0,3 \log_2$), титры сыворотки реконвалесцента из очага ГЛПС на Дальнем Востоке — 1:52 ($5,7 \pm 0,5 \log_2$; $P < 0,005$). Титр иммуноглобулина в реак-

ции нейтрализации с гомологичным вирусом однозначен с титром в МФА ($P > 0,5$).

Изучение протективного действия иммуноглобулина против вируса ГЛПС показало, что введение его через час после заражения 40 рыжим полевым защитило 100% животных, через сутки — 50%.

Таким образом, человеческий иммуноглобулин против вируса ГЛПС производства КНИИЭМ способен нейтрализовать более 1000 ИД₅₀/мл вируса ГЛПС, циркулирующего в европейских очагах инфекции, оказывать протективное действие и может быть использован в пределах европейского региона для профилактических и лечебных целей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Повалишина Т. П., Бернштейн А. Д., Рыльцева Е. В. и др. // В кн.: Популяционная структура вида у млекопитающих. — М., 1970.
2. Ткаченко Е. А., Донец М. А., Дзагурова Т. К. и др. // Вопр. вирусол. — 1981. — № 5. — С. 618—620.
3. Чумаков М. П., Гавриловская И. Н., Захарова М. А. и др. // Там же. — 1981. — № 6. — С. 757—761.
4. Шубладзе А. К., Гайдамович С. Я. // В кн.: Краткий курс практической вирусологии. — М., Медгиз, 1954.
5. Coons A. H. // Fluorescent antibody methods in general cytological methods (Ed. J. E. Danielli). — N. Y., Academic Press, 1958.
6. Gavrillovskaya I. N., Apekina N. S., Gorbachova E. A. et al. // Lancet. — 1981. — No. 8228. — P. 1050.

Поступила 21.04.87.

УДК 616.36—002.14—085.357

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОРОТКОГО КУРСА ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕДНИЗОЛОНА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ТЯЖЕЛЫХ ФОРМ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ

Д. К. Баширова, Г. Ф. Мухлисова, Л. П. Зверева

Кафедра инфекционных болезней (зав.— проф. Д. К. Баширова) Казанского института усовершенствования врачей имени В. И. Ленина, 2-я городская инфекционная больница (главрач — А. Ш. Зайнутдинов) г. Казани

В последние годы прослеживаются различия во взглядах на терапию глюкокортикостероидами (ГКС) больных острыми вирусными гепатитами. Разногласия возникли в связи с сообщениями об отсутствии существенной разницы в исходах печеночной комы у больных, леченных и не леченных ГКС, о частоте рецидивов и трансформации процесса в хроническую форму при

терапии этими препаратами [1, 3, 9].

С. Н. Соринсон [6] очень объективно, на наш взгляд, отметил, что конечный эффект терапии ГКС при вирусных гепатитах определяется их правильным назначением и отменой. ГКС как патогенетическое средство лечения продолжают иметь значение при тяжелых и фульминантных формах острых вирусных гепатитов, а также в случаях