

# Особливості продукції IFN- $\alpha$ у хворих на рецидивуючу герпесвірусну інфекцію 1-го та 2-го типів

Н.М. Горбаль<sup>1</sup>, К.Е. Іщейкін<sup>2</sup>, Г.О. Потьомкіна<sup>1</sup>, І.Г. Гайдучок<sup>3</sup>, І.Й. Кріль<sup>1</sup>, В.В. Чопяк<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Львівський національний медичний університет імені Д. Галицького

<sup>2</sup>Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

<sup>3</sup>Львівський медичний інститут

У статті представлені результати дослідження динаміки синтезу IFN- $\alpha$  на місцевому та системному рівнях у хворих на рецидивуючу просту герпесвірусну інфекцію, оцінено вплив на його синтез різних видів противірусної терапії. Встановлено, що у пацієнтів з простою герпесвірусною інфекцією після застосування терапії та у віддалений період відзначалася нормалізація рівня IFN- $\alpha$  у двох середовищах, особливо за умов легкого перебігу, що свідчить про стабілізацію противірусного захисту.

Була встановлена клінічна ефективність запропонованого лікування хворих з рецидивуючою інфекцією вірусу простого герпесу 1-го та 2-го типів (ВПГ 1/2): з легким перебігом після лікування вона становила 73,5%, у віддалений період – 85,8%; у хворих із середньо-тяжким та тяжким перебігом після лікування – 64,0%, у віддалений період – 70,4%. **Ключові слова:** проста герпесвірусна інфекція, IFN- $\alpha$ , противірусна, імунопротна терапія, інозин пранобекс, Новірін.

За даними Європейського регіонального бюро ВООЗ, герпесвірусні інфекції належать до групи захворювань, які визначають майбутнє інфекційної патології [7, 8, 23]. Інфікування і захворюваність герпесвірусною інфекцією (ГВІ) у загальній популяції випереджає швидкість приросту населення Землі, що визначає не тільки медичну, але й величезну соціальну значущість проблеми [6]. Найчастіше герпесвірусну інфекцію викликає вірус простого герпесу (ВПГ) – ВПГ-1 і ВПГ-2, антитіла до яких виявляють у 90–99% дорослого населення планети [4, 23]. Дані представники сімейства герпесвірусів характеризуються швидким поширенням, коротким циклом репродукції у клітинах, високим тропізмом до епітеліальних, імунокомпетентних та нервових клітин, вираженою цитопатичною дією. Персистують у нервових гангліях, формуючи латентну хронічну інфекцію у більшості осіб [3].

Вирішальним етапом у розвитку ГВІ є взаємодія між вірусом і організмом людини. У здорової людини реплікація вірусу знаходиться під багаторівневим захистом імунної системи. Тому дуже часто первинна інфекція проходить безсимптомно, залишаючись у латентному стані протягом життя. Проте у той самий час відомо, що при порушенні імунного нагляду латентна герпетична інфекція набуває активного хронічного перебігу з частими рецидивами та тривалими проявами, що пов'язано з дисфункцією імунної системи – порушенням противірусним наглядом з подальшою можливою гіперактивацією деяких ланок імунної системи та її дизрегуляцією [4].

В останні роки відзначається безперервний ріст кількості хворих часторецидивуючою ГВІ різноманітних форм та тяжкістю перебігу. Найбільш клінічно поширеними є прояви, що спостерігаються на шкірі та слизових оболонках. Проте аналіз даних багаторічного вивчення ВПГ-інфекції переконливо довів, що простий герпес – це хвороба усього організму, а не вибіркове поверхнєве ураження шкіри та слизових оболонок, це імунозалежне захворювання [12, 15, 16].

Особи з вродженою або набутою імуносупресією належать до групи ризику за чутливістю до широкого кола вірусних інфекцій, у тому числі і простої ГВІ [12]. Враховуючи, що персистенція ВПГ зазвичай відбувається в центральній нервовій системі (в сенсорних гангліях), розвиток неврологічних синдромів викликаних даною інфекцією є явищем, яке зустрічається досить часто і може бути єдиним проявом герпетичної інфекції [10]. Тобто імунодефіцитні стани можуть бути причиною формування реактивованої інфекції ВПГ 1/2 з ураженням нервової системи [6, 14].

Нейроінфекція може розвиватися у пацієнтів із класичними імунодефіцитами з широким видовим спектром збудників, наприклад, при загальноваріабельному імунодефіциті. Також останнім часом з'ясовано, що нейроінфекція розвивається при селективних імунодефіцитах, при яких знижена резистентність виключно до ВПГ-1 [11]. S.Y. Zhang та співавтори описали автосомно-домінантний дефіцит молекули TLR3 у пацієнтів зі скроневим ВПГ-1 енцефалітом. У разі дефіциту TLR3 збудник безперешкодно здійснює ольфакторну міграцію (на відміну від більшості патогенів, які потрапляють до нервової системи гематогенним шляхом) в умовах запізнілої продукції доїмунних інтерферонів, що спричинює розвиток клінічно маніфестної нейроінфекції [26].

Герпетичний енцефаліт – один із найбільш частих спорадичних полісезонних вірусних енцефалітів. Із загального числа вірусних енцефалітів на частку герпетичних припадає близько 10–20%. Смерть настає у 70% випадків скроневого HSV1-енцефаліту, однак летальність може бути зниженою до 20–30% за умов призначення ацикловіру протягом перших трьох діб.

Після розвитку скроневого HSV1-енцефаліту іноді трапляються рецидиви. Вчені зазначають, що у дітей рецидиви виявляють у 25% випадках. Слід розуміти, що рецидиви обумовлені або власне реактивацією HSV1, або розвитком аутоїмунної демієлінізації, що запускається вірусом [21, 22].

За даними В. Skoldenberg, повне відновлення відзначається лише в 1 із 17 випадків, а залишкові явища, особливо у психічній сфері, зберігаються у більшості пацієнтів після перенесеного скроневого HSV1-енцефаліту [21].

ВПГ 1/2, як і інші герпесвіруси, наділений опортуністичними властивостями, тому реактивація цього патогену зазвичай відбувається і у вторинно імунокомпроментованих осіб, які мають ті чи інші набуті імунодефіцитні порушення, тобто пацієнти з ВІЛ-інфекцією, онкопатологією, системними аутоїмунними захворюваннями, реципієнти після трансплантації органів [2]. Ці особи тривалий час отримують цитостатики, променеву терапію, моноклональні антитіла, що може стати причиною вторинної імуносупресії і опосередковувати формування герпесвірусної нейроінфекції [1, 9, 19].

Відомо, що формування адекватної протигерпетичної імунної відповіді можливе лише у разі повноцінної роботи природного та набутого, гуморального та клітинного компонентів імунної системи. Велике значення у вродженому

протівірусному захисті організму належить системі інтерферонів (IFN), зокрема IFN- $\alpha$ . Індукція інтерфероногенезу здійснюється практично одразу після вірусного інфікування, та вже через 30–40 хв відзначаються ознаки геномної активації клітин-продуцентів. Синтез клітинами IFN- $\alpha$  і секреція його у навколишнє середовище спостерігається одразу після стадії індукції. Вже через 2–3 год у периферичній крові виявляється підвищена концентрація функціонально активного IFN- $\alpha$ , а через 6–8 год концентрація IFN- $\alpha$  досягає максимуму [17, 18]. IFN- $\alpha$  індукований каскад внутрішньоклітинних реакцій зумовлює пригнічення реплікації широкого спектра вірусів. Так, під час гострої фази вірусних інфекцій рівень концентрації IFN- $\alpha$  підвищується і корелює із наростанням титру вірусу, а в період реконвалесценції концентрація IFN- $\alpha$  знижується до рівня норми [18]. Отже, IFN- $\alpha$  відіграє ключову роль у локальному і системному протівірусному захисті, оскільки природжена неспецифічна імунна відповідь стримує реплікацію вірусів на ранній стадії і дозволяє в короткі терміни мобілізуватись адаптивній імунній відповіді, що необхідно для повної елімінації інфекційного агента.

Актуальним залишається питання ефективного лікування хворих на рецидивуючу просту ГВІ та безпеки застосування імуноотропних препаратів з опосередкованою протівірусною дією.

**Мега дослідження:** аналіз динаміки синтезу IFN- $\alpha$  на місцевому та системному рівнях у хворих на рецидивуючу просту ГВІ та оцінювання впливу на його синтез різних видів терапії.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні брали участь 200 пацієнтів, які знаходилися на амбулаторному лікуванні у Львівському обласному клінічному діагностичному центрі та Львівській обласній клінічній лікарні – клінічних базах кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Це були пацієнти обох статей віком від 18 до 75 років, більшість з яких становили жінки (84,2%). Щодо вікового розподілу, то більша частина хворих знаходилася у молодій віковій категорії 25–44 роки (66,8%). Усім пацієнтам було верифіковано діагноз рецидивуючої ГВІ 1-го та 2-го типів у стадії загострення, тобто пацієнти були віднесені до групи імунокомпроментованих осіб. Верифікацію діагнозу здійснювали на підставі даних анамнезу, клінічної картини рецидивуючої простої герпетичної інфекції, лабораторних критеріїв (визначення ДНК ВПГ 1/2 у крові чи/і слині чи/і зішкрібі з місць уражень; серологічна діагностика: виявлення антитіл IgM ВПГ 1/2 та IgG ВПГ 1/2 у сироватці крові).

Хворі були стратифіковані у групи за ступенем тяжкості захворювання. Ступінь тяжкості рецидивуючої ГВІ визначали за кількістю рецидивів на рік, а також за наявності неврологічних (периферичні неврити), вісцеральних (герпетичні гепатити, цистити, уретрити, пневмонії) та інших ускладнень, а також атипового перебігу (набряковий синдром, алергічні дерматити та ін.):

- із легким перебігом захворювання – пацієнти, у яких кількість рецидивів захворювання становила 1–2 випадки на рік та у яких не було вісцеральних та неврологічних ускладнень,
- із середньо-тяжким перебігом захворювання – пацієнти, у яких кількість рецидиву захворювання становила 3–5 випадків, фіксували наявність ускладнень або атиповий перебіг,
- із тяжким перебігом захворювання – пацієнти, у яких кількість рецидивів захворювання становила 6 і більше випадків рецидиву на рік, а також супутньо наявними ускладненнями, особливо нейрогенними, системними аутоімунними,

В об'єднану групу із середньо-тяжким та тяжким перебігом захворювання увійшли 88 (44,9%) пацієнтів.

Дослідження відбувалося у декілька етапів та включало 5 візитів:

1. Скринінговий період (період набору хворих).
2. Період лікування (90 днів).
3. Віддалений період (період спостереження) до 180 днів.

Сумарна тривалість участі в дослідженні для кожного пацієнта становила 6 міс.

Пацієнти були рандомізовані у групи лікування у співвідношенні 1:1 залежно від вживання препарату Новірин виробництва АТ «Київський вітамінний завод». Пацієнти були стратифіковані на дві підгрупи за ступенем тяжкості ГВІ:

- перша підгрупа – пацієнти з легким ступенем тяжкості,
- друга підгрупа – пацієнти із середньо-тяжким і тяжким ступенем тяжкості ГВІ.

Пацієнти першої підгрупи отримували лікувальну дозу 100 мг/кг на добу протягом 1–14 днів, у подальшому – підтримувальну дозу 50 мг/кг на добу – з 15-го до 90-й дня лікування. Пацієнти другої підгрупи отримували Новірин у дозі 100 мг/кг на добу та Ацикловір 1600 мг/добу з перших 14 днів лікування, після чого вживання Новірину тривало до 3 міс у підтримувальній дозі 50 мг/кг на добу.

Усім пацієнтам визначали рівень IFN- $\alpha$  у крові та слині. Рівень IFN- $\alpha$  у слині визначався до початку лікування, протягом перших 7 днів вживання препарату, після закінчення періоду лікування (90-й день) та у віддалений період (180-й день). У крові концентрацію IFN- $\alpha$  визначали до початку лікування, на 3, 5, 7-й дні отримання препарату, через 90 та 180 днів від початку лікування. Визначення концентрації IFN- $\alpha$  у сироватці крові та слині проводили за допомогою методу імуноферментного аналізу згідно з методичними рекомендаціями, що додаються до стандартних наборів реактивів «альфа-Інтерферон-ІФА-БЕСТ» («Вектор Бест», РФ). Ці дослідження виконували в імунологічній лабораторії ЛНМУ імені Данила Галицького.

У контрольну групу увійшли 44 практично здорових особи відповідного віку.

Критерії включення у контрольну групу:

- відсутність клінічних симптомів простої ГВІ протягом принаймні останнього року;
- відсутність гострих інфекцій протягом принаймні 1 міс до моменту взяття крові;
- відсутність хронічних запальних і аутоімунних захворювань.

У даній групі осіб було визначено рівень IgM ВПГ 1/2 та IgG ВПГ 1/2 у сироватці крові та концентрацію IFN- $\alpha$  у крові та слині.

Використано методи описової статистики для опису вихідного стану основної та контрольної груп (для кількісних показників –  $\bar{x}$ , середнє арифметичне та його стандартне відхилення). Для кількісних показників перевірено нормальність розподілу даних в групах за допомогою критерію Шапіро–Уїлка. У переважній більшості випадків встановлено наявність гаусівського розподілу. Порівняння груп здійснено за допомогою критерію Стьюдента для незалежних вибірок або за допомогою парного критерію Стьюдента. У випадку негаусівського розподілу порівняння груп здійснювалось за допомогою критерію Манна–Уїтні або МакНемара. Нульова гіпотеза відкидалася при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведений порівняльний аналіз рівня IFN- $\alpha$  у крові та слині у здорових осіб та хворих на рецидивуючу HSV1/2-інфекцію, зокрема з легким, середньо-тяжким та тяжким перебігом (мал. 1).

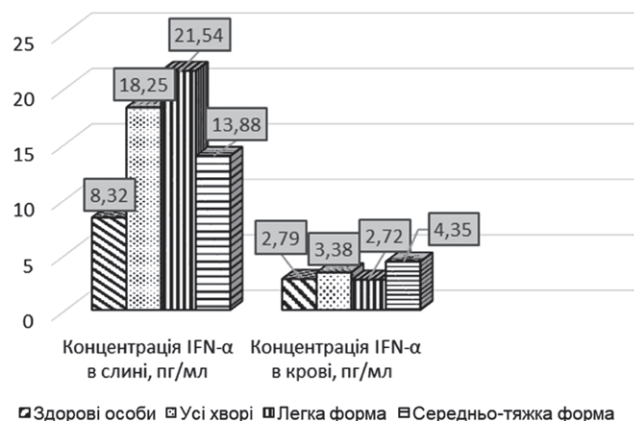
Як видно з даних мал. 1, у групі хворих, яка об'єднувала пацієнтів із різними ступенями тяжкості перебігу рецидивуючої HSV1/2-інфекції до початку лікування рівень IFN- $\alpha$  у слині становив  $18,25 \pm 15,78$  пг/мл, що вірогідно відрізнялося від показника здорових осіб ( $8,32 \pm 4,98$  пг/мл;  $p < 0,05$ ). Зі свого боку у хворих з легким перебігом рецидивуючої HSV1/2-інфекції до лікування рівень IFN- $\alpha$  у слині становив  $21,54 \pm 11,02$  пг/мл і був вірогідно відмінним від однойменного показника у здорових осіб ( $8,32 \pm 4,98$  пг/мл;  $p < 0,05$ ) та виявився вірогідно вищим, ніж у хворих із середньо-тяжким і тяжким перебігом інфекції ( $13,88 \pm 17,18$  пг/мл;  $p < 0,05$ ). Це свідчить про активацію синтезу IFN- $\alpha$  та певне виснаження інтерферонового пулу у слині пацієнтів із часторецидивуючою ГВІ.

Концентрація IFN- $\alpha$  у крові до лікування виявилася вищою у групі хворих ( $3,38 \pm 1,18$  пг/мл;  $p < 0,05$ ), зокрема у хворих з легким перебігом ( $3,49 \pm 1,12$  пг/мл;  $p < 0,05$ ) та особливо у хворих з середньо-тяжким та тяжким перебігом ( $5,12 \pm 2,21$  пг/мл;  $p < 0,01$ ) рецидивуючої HSV1/2-інфекції порівняно зі здоровими особами ( $2,00 \pm 0,61$  пг/мл). Це свідчить, що потенціал  $\alpha$ -інтерферогенезу у крові при часторецидивуючій ГВІ більш збережений.

Отже, отримані дані засвідчують, що стимуляція синтезу IFN- $\alpha$  як відповідь на активацію при рецидиві ВПГ IFN- $\alpha$ , піднімає свою концентрацію, хоча і з різною інтенсивністю у слині та крові залежно від тяжкості перебігу захворювання.

Нами був проведений порівняльний аналіз рівня IFN- $\alpha$  у слині і крові у хворих з рецидивуючою HSV1/2-інфекцією з легким перебігом, які отримували Новірин (табл. 1) і в групі хворих із середньо-тяжким і тяжким перебігом, які отримували Новірин+Ацикловір до лікування, після лікування та у віддалений період (табл. 2).

Як видно з даних табл. 1, у слині хворих з легким перебігом до лікування рівень IFN- $\alpha$  виявився вірогідно більшим, ніж у здорових осіб (відповідно  $20,52 \pm 3,13$  пг/мл і  $8,32 \pm 2,98$  пг/мл). Було зафіксовано поступове зниження його рівня після лікування та нормалізацію у віддалений період ( $9,11 \pm 2,24$  пг/мл і  $11,5 \pm 2,55$  пг/мл). У крові рівень IFN-



**Мал. 1. Порівняльний аналіз рівня IFN- $\alpha$  у слині та крові у хворих на рецидивуючу HSV1/2-інфекцію з легким, середньо-тяжким та тяжким перебігом порівняно зі здоровими особами**

не мав вираженої динаміки у хворих з легким перебігом рецидивуючої ППВ 1-го та 2-го типів.

У хворих із середньо-тяжким і тяжким перебігом, які отримували Новірин з Ацикловіром спостерігається динаміка рівня IFN- $\alpha$  у слині (табл. 2). До лікування у даної групи пацієнтів рівень IFN- $\alpha$  був незначно вищим, ніж у здорових осіб у слині ( $11,5 \pm 2,55$  пг/мл і  $8,32 \pm 2,98$  пг/мл відповідно). Концентрація цього цитокіну у слині практично не змінювалась після лікування й у віддалений період та практично не відрізнялась від показника здорових осіб. У крові рівень IFN- $\alpha$  був вищим у хворих другої групи до лікування у порівнянні зі здоровими особами ( $5,35 \pm 1,72$  пг/мл –  $2,00 \pm 0,31$  пг/мл;  $p < 0,05$ ), нормалізувався зразу після лікування ( $5,35 \pm 1,72$  пг/мл –  $1,43 \pm 0,23$  пг/мл;  $p < 0,05$ ) і зберігався у віддалений період ( $5,35 \pm 1,72$  пг/мл –  $1,25 \pm 0,34$  пг/мл;  $p < 0,05$ ).

Таблиця 1

**Порівняльний аналіз рівня IFN- $\alpha$  у слині хворих з рецидивуючою ВПГ 1/2-інфекцією з легким перебігом до лікування, після лікування та у віддалений період ( $M \pm \sigma$ )**

Показник	Група									
	Здорові, n=44	Легкий перебіг (Новірин)			P 1-2	P 1-3	P 1-4	P 2-3	P 2-4	P 3-4
		До лікування, n=108	Після лікування, n=108	Віддалений період, n=108						
IFN- $\alpha$ , пг/мл, (слина)	$8,32 \pm 2,98$	$20,52 \pm 3,13$	$9,11 \pm 2,24$	$11,5 \pm 2,55$	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05
IFN- $\alpha$ , пг/мл (кров)	$2,00 \pm 0,31$	$3,87 \pm 0,98$	$2,90 \pm 0,31$	$2,33 \pm 0,30$	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

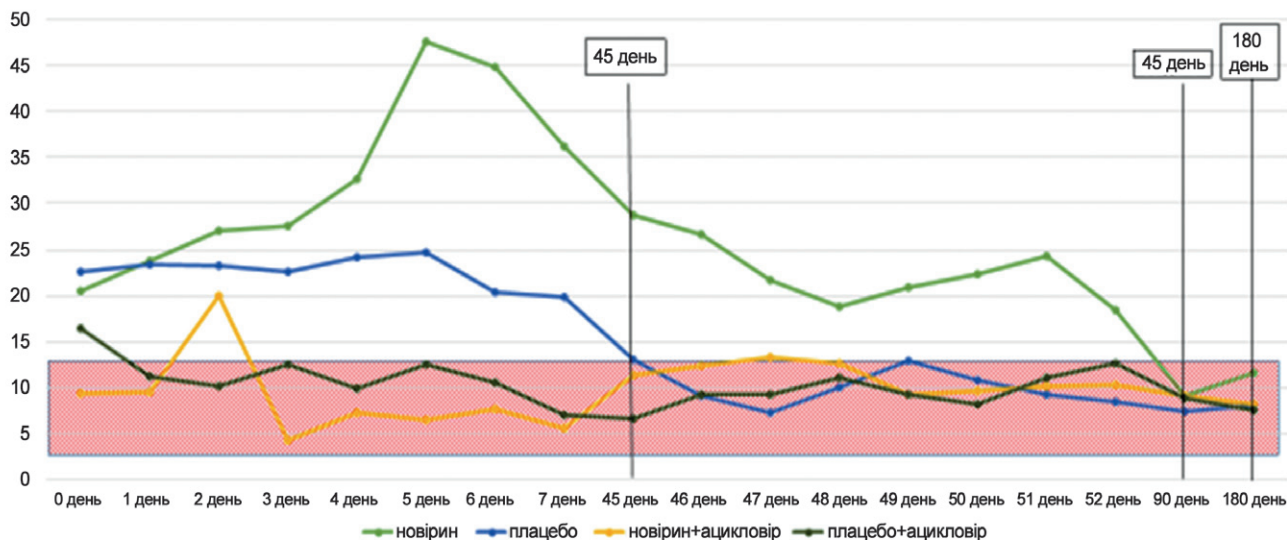
Примітка: \* $p < 0,05$  – вірогідність показників між порівнюваними групами.

Таблиця 1

**Порівняльний аналіз рівня IFN- $\alpha$  у крові хворих з рецидивуючою ВПГ 1/2-інфекцією із середньо-тяжким і тяжким перебігом до лікування, після лікування та у віддалений період ( $M \pm \sigma$ )**

Показник	Група									
	Здорові, n=44	Середньо-тяжкий і тяжкий перебіг (Новірин+Ацикловір)			1-2	1-3	1-4	2-3	2-4	3-4
		До лікування, n=88	Після лікування, n=88	Віддалений період, n=88						
IFN- $\alpha$ , пг/мл, (слина)	$8,32 \pm 2,98$	$11,5 \pm 2,55$	$10,40 \pm 1,27$	$8,84 \pm 1,04$	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05
IFN- $\alpha$ , пг/мл (кров)	$2,00 \pm 0,31$	$5,35 \pm 1,72$	$1,43 \pm 0,23$	$1,25 \pm 0,34$	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05

Примітка: \* $p < 0,05$  – вірогідність показників між порівнюваними групами.



**Мал. 2. Порівняльний аналіз концентрації IFN-α у слині до лікування, після лікування та у віддалений період у хворих з рецидивуючою HSV1/2-інфекцією з легким та середньо-тяжким і тяжким перебігом, які отримували різні схеми лікування (Новірин і Новірин+Ацикловір та плацебо і плацебо+Ацикловір)**

Враховуючи невиражену динаміку рівня IFN-α у слині у пацієнтів другої групи і нормалізацію у крові, можна стверджувати про так зване резервне зберігання сироваткового IFN-α у хворих з рецидивуючою ВПГ 1/2-інфекцією із середньо-тяжким і тяжким перебігом.

Отже, згідно з отриманими нами даними можемо відзначити нормалізацію рівня IFN-α як у слині, так і у крові у різних групах хворих після проведеного лікування та у віддалений період, особливо у крові хворих з рецидивуючою ВПГ 1/2-інфекцією із середньо-тяжким і тяжким перебігом, що зі свого боку свідчить про стабілізацію інтерфероногенезу як результат зменшення простого герпесвірусного навантаження.

Для визначення інтерферонорефрактерності був проведений порівняльний аналіз концентрації IFN-α у крові і слині до лікування, протягом перших семи днів лікування, на 45–52-й день лікування, на 90-й та 180-й день від початку лікування у хворих з рецидивуючою HSV1/2-інфекцією з легким та середньо-тяжким і тяжким перебігом, які отримували різні схеми лікування (Новірин і Новірин+Ацикловір та плацебо і плацебо+Ацикловір), що продемонстровано на мал. 2.

Як видно з наведених даних мал. 2, рівень вихідний рівень IFN-α до лікування у слині хворих дослідних і контрольних груп вірогідно не відрізнявся. З другого дня у слині хворих дослідної групи (зелений колір), які отримували Новірин, його концентрація почала підвищуватися і коливалась у межах 23,74–47,58 пг/мл протягом 7 днів. Починаючи з 45-го дня рівень IFN-α у слині почав поступово знижуватися (від 28,88±5,26 пг/мл до 18,41±8,0 пг/мл). На 90-й день його концентрація знизилась у 2 рази і становила 9,11±5,44 пг/мл, на 180-й день вірогідно не відрізнялася від попереднього показника (11,50±4,24 пг/мл).

У пацієнтів, які отримували Новірин+Ацикловір (жовтий колір) концентрація IFN-α у слині протягом перших семи днів була значно нижчою і коливалась у межах 7,28–4,17 пг/мл з максимальним піком на другий день (19,3±5,26 пг/мл). З 45-го дня вміст IFN-α почав збільшуватися і до 52-го дня утримувався в межах 13,3–9,13 пг/мл, а на 90-й та 180-й день – знижувався і вірогідно не відрізнявся від показника здорових осіб (відповідно 9,10±6,06 пг/мл і 8,24±5,14 пг/мл).

У хворих, які отримували плацебо (синій колір), рівень IFN-α у слині утримувався на високих цифрах (24,72–19,9 пг/мл) тільки перші 7 днів. За період 45–52 дні рівень IFN-α у слині цих хворих поступово знижувався, коливаючись у межах 13,04–8,04 пг/мл, досягав рівня здорових осіб на 90-й день – 7,40±4,67 пг/мл і на 180-й день – 8,01±3,94 пг/мл.

У хворих, які отримували плацебо+Ацикловір (коричневий колір), вміст IFN-α у слині у перші 7 днів лікування був вірогідно меншим, ніж у хворих, які отримували Новірин, коливаючись у межах 12,46–6,91 пг/мл. Протягом 45–52 днів його концентрація залишалася стабільною, дещо збільшилася на 51-й і 52-й день (до 12,55±6,61 пг/мл) і мала однозначну тенденцію до зниження на 90-й (8,74±5,56 пг/мл) і 180-й день (7,49±6,12 пг/мл).

Отже, у хворих, які отримували Новірин, виявлено найбільш тривале підвищення рівня IFN-α у слині та найвищої його величини, які нормалізувалися після лікування і не знижувалися у віддалений період. У хворих, які отримували Новірин+Ацикловір концентрація IFN-α у слині була меншою порівняно з хворими, які отримували Новірин, однак його вміст поступово почав нормалізуватися у процесі лікування і сягнув рівня здорових осіб на 90-й день, залишаючись стабільним у віддалений період. Результати свідчать про інтерферонорегулюючу дію Новірину у хворих з рецидивуючою HSV1/2-інфекцією на тлі відсутньої інтерферонорефрактерності.

Нами також була встановлена клінічна ефективність запропонованого лікування хворих з рецидивуючою ВПГ 1/2-інфекцією, яка оцінювалася на основі динаміки числа рецидивів та специфічних клінічних проявів: з легким перебігом після лікування вона становила 73,5%, у віддалений період – 85,8%; у хворих із середнім і тяжким перебігом після лікування – 64,0%, у віддалений період – 70,4%. Загальна ефективність, що включала клінічні, вірусологічні та імунологічні показники усіх лікованих хворих Новірином після лікування, становила 62,2%, у віддалений період – 72,3%.

Отримані нами дані можна порівняти з даними інших досліджень, оскільки на сьогодні накопичений достатній клінічний досвід застосування як інозину пранобексу, так і ацикловіру у лікування простої ГВІ. певні проблеми з інтерфероногенезом вказані А.Е. Шульженко та І.Н. Зуйковою у дослідженні, яке включало 60 пацієнтів з гені-



тальною формою хронічної рецидивуючої герпесвірусної інфекції, лікованих Ацикловіром [27]. Оцінювання ефективності лікування включало як аналіз клінічних проявів, так і лабораторних показників, зокрема визначення показників інтерферонового статусу ( $\alpha$ -ІФН та  $\gamma$ - $\alpha$ -ІФН), враховуючи, що встановлення їхнього рівня надає інформацію про потенціальну активність інтерферонові системи. Слід нагадати, що роль інтерферонів у формуванні протигерпетичного імунітету не обмежується пригніченням репродукції вірусу чи санацією організму від його активних форм, але і проявляється в регуляції захисних реакцій, зокрема посиленні цитотоксичності НК-клітин.

Отже, у пацієнтів, які отримували Ацикловір, було відзначено незначний підйом показників інтерферонового статусу, тобто наявний так званий інтерфероновий дефіцит як наслідок відсутньої індукції протівірусної відповіді, що створює умови для персистенції вірусу. Отримані дані дозволяють вважати, що висока частота рецидивів простого герпесу зумовлює виснаження синтезу ендогенного інтерферону.

У дослідженнях О.Н. Єгорової, Р.М. Балабанової та інших авторів навпаки вказується на зниження рівня сироваткового інтерферону, що відзначалося вже після перших 7 днів застосування Ацикловіру [24].

Якщо говорити про застосування інозину пранобексу, то М.Ю. Єлісеєва та О.А. Мінбаєв вважають патогенетично обґрунтованим застосування інозину пранобексу в якості протирецидивної терапії при герпетичній інфекції, враховуючи ініціювання секреції IFN- $\alpha$  і стимулювання природних механізмів імунного захисту організму із залученням таких клітинних компонентів, як Т-лімфоцити, Т-хелпери, НК-клітини і макрофаги [25].

Українськими дослідниками під керівництвом Л.С. Осипової вивчалась ефективність інозину пранобексу при рецидивуючому генітальному герпесі [13]. У дослідження увійшли 76 жінок віком 24–41 років, які були розподілені на дві групи: пацієнтки першої групи отримували протівірусні препарати, інозин пранобекс та пробіотики, другої групи – аналогічне лікування за виключенням інозину пранобексу. Результати дослідження продемонстрували, що у пацієток першої групи, які отримували у складі комплексної терапії інозин пранобекс, основні симптоми захворювання зникали на 4–5-й день терапії, тоді як у пацієток другої групи – на 7–9-й день. Також зафіксована

### **Особенности продукции IFN- $\alpha$ у больных с рецидивирующей герпесвирусной инфекцией 1-го и 2-го типов**

**Н.М. Горбаль, К.Е. Ищeyкин, Г.А. Потемкина, И.Г. Гайдучок, И.И. Криль, В.В. Чопяк**

В статье представлены результаты исследования динамики синтеза IFN- $\alpha$  на местном и системном уровнях у больных с рецидивирующей простой герпесвирусной инфекцией, оценено влияние на его синтез различных видов противовирусной терапии. Установлено, что у пациентов с простой герпесвирусной инфекцией после применения терапии и в отдаленный период отмечалась нормализация уровня IFN- $\alpha$  в двух средах, особенно в условиях легкого течения, что свидетельствует о стабилизации противовирусной защиты.

Была установлена клиническая эффективность предложенного лечения больных с рецидивирующей инфекцией вируса простого герпеса (ВПГ) 1-го и 2-го типа (ВПГ 1/2): с легким течением после лечения она составляла 73,5%, в отдаленный период – 85,8%; у больных со средне-тяжелым и тяжелым течением после лечения – 64,0%, в отдаленный период – 70,4%.

**Ключевые слова:** простая герпесвирусная инфекция, IFN- $\alpha$ , противовирусная, иммуотропная терапия, инозин пранобекс, Новирин.

менша кількість рецидивів ГВІ, враховуючи п'ятирічний період спостереження.

Висока терапевтична ефективність інозину пранобексу показана у комплексному лікуванні рецидивуючого герпесу слизової оболонки порожнини рота [20]. Позитивна динаміка полягає у відновленні показників клітинного імунітету, кілерної активності лімфоцитів і фагоцитозу до рівня здорових осіб на тлі активізації гуморального ланки імунітету і гіпосенсибілізації організму.

Показано, що рання продукція IFN- $\alpha$ / $\beta$  корелює з резистентністю інфікованого індивіда до герпетичної інфекції. У 1975 році С. Lopez описав генетично детерміновану відмінність чутливості і диференційної сприйнятливості інбредних мишей до дисемінації герпетичної інфекції – самці мишей є більш резистентними до герпетичної інфекції в експериментах *in vivo* [5]. Це у подальшому використовували для вивчення генетичних та гендерних факторів протигерпетичного захисту.

### **ВИСНОВКИ**

Аналіз динаміки синтезу IFN- $\alpha$  у хворих на рецидивуючу просту герпесвірусну інфекцію із застосування етіотропної та імунотропної терапії продемонстрував наступне:

1. Синтез рівня IFN- $\alpha$  як відповідь на активацію при рецидиві вірусу простого герпесу IFN- $\alpha$  зростає, хоча з різною інтенсивністю у слині та крові залежно від тяжкості перебігу захворювання.

2. Встановлено нормалізацію рівня IFN- $\alpha$  як у слині, так і у крові у різних групах хворих після проведеного лікування (Новірином) та у віддалений період, особливо у слині пацієнтів з рецидивуючою ВПГ 1/2-інфекцією з легким перебігом, а в крові – із середньо-тяжким і тяжким перебігом.

3. Застосування Новірину у хворих з різним перебігом рецидивуючої ВПГ 1/2-інфекції не викликає місцевої та системної інтерферонорефрактерності протягом 12 тиж лікування.

4. Нами була встановлена клінічна ефективність запропонованого лікування з використанням Новірину хворих з рецидивуючою ВПГ 1/2-інфекцією: з легким перебігом після лікування вона становила 73,5%, у віддалений період – 85,8%; у хворих із середнім і тяжким перебігом після лікування – 64,0%, у віддалений період – 70,4%.

### **Properties the IFN- $\alpha$ synthesis of products in patients with herpes virus infection 1 and 2 type**

**N.M. Horbal, K.E. Ishcheykin, G.O. Potemkina, I.G. Gaiduchok, I.J. Kril, V.V. Chopyak**

This article presents the results of the investigation of IFN- $\alpha$  synthesis dynamics on local and general levels in patients with the recurrent simple herpesvirus infection. The influence of different types of antiviral therapy to IFN- $\alpha$  level is estimated as well. The normalization of IFN- $\alpha$  level was noted in the group of patients with simple herpesvirus infection after applying of antiviral therapy and three months after the treatment, especially in the group of patients with mild course of HSV 1/2-infection, that proves the antiviral defence stabilization.

Moreover, the clinical efficacy of the proposed treatment was established for patients with the recurrent HSV 1/2-infection: in the group of patients with the mild course of HSV 1/2-infection it was 73,5% after the treatment and 85,8% in the remote period; in the group of patients with the mild and severe course of HSV 1/2-infection it was 64,0% after the treatment and 70,4% in the remote period.

**Key words:** herpes simplex infection, IFN- $\alpha$ , antiviral and immunotropic therapy, inosine pranobex, Novirin.

## Сведения об авторах:

**Горбаль Наталья Мироновна** – Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69; тел.: (0322) 75-76-32

**Ищейкин Константин Евгеньевич** – Украинская медицинская стоматологическая академия, 36011, г. Полтава, ул. Шевченко, 23; тел.: (0532) 60-20-51

**Потемкина Галина Александровна** – Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69; тел.: (0322) 75-76-32

**Гайдучок Игорь Григорьевич** – Львовский медицинский институт, 79000, г. Львов, ул. Валерьяна Полищука, 76; тел.: (0322) 39-37-06

**Криль Ирина Иосифовна** – Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69; тел.: (0322) 75-76-32

**Чопьяк Валентина Владимировна** – Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69; тел.: (0322) 75-76-32

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Amenabar J.J., Duran M.I., Montejo M. Herpes simplex virus encephalitis in a renal transplant patient. *Nefrologia*. 2006; 26 (2): 270-3.
2. Arduino P.G., Porter S.R. Oral and perioral herpes simplex virus type 1 (HSV-1) infection: review of its management // *Oral Dis*. 2006; 12 (3), № 5: 254–270.
3. Belikova E.A., Ivanova G.F. Sovremennyye predstavleniya o herpeticheskoy infektsii. *Lakarstvennyy vestnik*. 2015; 3(59), tom 9: 22-27. [in Russian]
4. Chopyak V.V. Lektsiyi z klinichnoyi imunologii ta alergologii dlya praktichnykh likariv. 2018: 124-148. [in Ukrainian]
5. Fitzgerald P.A., Mendelsohn M., Lopez C. Human natural killer cells limit replication of herpes simplex virus type 1 in vitro. *J Immunol* April 1, 1985; 134 (4): 2666-2672.
6. Gyllyk O.G., Bulat L.M. Osoblyvosti diagnostyky dyfuznykh urazen hepatobiliarnoy systemy pry herpesvirusnyy infektsiyi v ditey, shcho zumovlena Epstein-Barr virusom (izolovana ta u formi mikst infektsiyi). *Zaporozhye medical journal*. 2018; 20 (4): 503-508. [in Ukrainian]
7. Homolyaka I.V., Starosyla D.B., Zarkova L.D. Morfoloichni ta virusologichni kharakterystyky eksperymentalnoyi virusnoyi infektsiyi, vyklykanoi virusom prostogo herpesu 1 typu. *Laboratorna diagnostyka*. 2012; 2 (60): 41-45. [in Ukrainian]
8. Isakov V.A., Isakov D.V. Patogenez i lecheniya socialno znachimykh virusnykh urohenitalnykh infektsiy (herpesa i papilomavirusnoyi infektsii). *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2014; 23 (1): 6-13. [in Russian]
9. Kwiatkowski A., Gallois J., Bilbault N. Herpes encephalitis during natalizumab treatment in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2011. (Epub ahead of print).
10. Lebedyik M.N., Zapolsky M.E., Horansky Y.I. Herpeticheskoe porazhennye nervnoy systemy. *Ukrainskyy zurnal dermatologii, venerologii, kosmetologii*. 2011; 2(41): 92-97. [in Russian]
11. Maltsev D.V. Herpesvirusni neyroinfektsiyi liudyny [monografiya]. 2016: 466. [in Ukrainian]
12. Mikhaev O.G. Prostyy herpes: patogenez, klinika ta likuvannya. *Zdorovya Ukrainy*. 2015; №25. [in Ukrainian]
13. Ospova L.S., Solsky S.Y., Solska T.V. Henitalny herpes – pohlyad na problemu. [www.health-ua.com](http://www.health-ua.com) [in Ukrainian]
14. Popova O.I. Herpetychna infekciya yak providna medyko-socialna problema. *Sovremennaya stomatologiya*. 2018: 48-50. [in Ukrainian]
15. Pukalyak R.M., Chopyak V.V., Potomkina H.O., Bilyanska L.M., Lishchuk-Yakymovych Kh.O., Mazurak M.V. Osoblyvosti syntezu INF-A ta INF-G v khvorykh na chasto retsydyvuyuchu herpetychnu infektsiyu z movlenu VPH 1/2. *Imunologiya ta alerholohiya*. 2007; №2: 39. [in Ukrainian]
16. Pukalyak R.M. Klinichni vypadky atypovykh ta bezsymptomnykh form prostoy herpesvirusnoyi infektsiyi v praktitsi likarya-imunoloha. *Imunologiya ta alerholohiya*. 2007; №1: 70-73. [in Ukrainian]
17. Pukalyak R.M. Analiz bezsymptomnykh i atypovykh form HSV 1/2 – infektsiyi v praktitsi likarya-imunoloha. *Materialy naukovopraktychnoy konferentsiyi «Imunologichni aspekty v klinitsi vnutrishniy medytsyny ta ftzyatriyi»*. *Terapiya*. 2007: 55-56. [in Ukrainian]
18. Rasmussen S.B., Sorensen L.N., Malmgaard L., Ank N., Baines J.D., Chen Z.J., Paludan S.R. Type I Interferon Production during Herpes Simplex Virus Infection Is Controlled by Cell-Type-Specific Viral Recognition through Toll-Like Receptor 9, the Mitochondrial Antiviral Signaling Protein Pathway, and Novel Recognition Systems. *Journal of virology*. 2007; Vol. 81, No. 24: 13315–13324.
19. Robineau O., Enrico J., Lemaire X. et al. Herpes simplex virus meningoencephalitis in a patient with Cron's disease on azathioprine therapy. *Am J Gastroenterol*. 2010; 105 (1): 240-1.
20. Savychuk N.O. Kliniko-patohenetichne obgruntuvannya kompleksnoho likuvannya khronichnoyi kandydoznoherpetychnoyi infektsiyi porozhnyny rota u ditey. *Avtoreferat dysertatsiyi na zdobuttya naukovooho stupenya doktora medychnykh nauk*. – Kyiv, 2001: 24. [in Ukrainian]
21. Skoldenberg B., Aurelius E., Hjalmarsson A. Incidence and pathogenesis of clinical relapse after herpes simplex encephalitis in adults. *J Neurol*. 2006; 253 (2): 163-70.
22. Valencia I., Miles D.K., Melvin J. et al. relapse of herpes encephalitis after acyclovir therapy: report of two new cases and review of literature. *Neuropediatrics*. 2004; 35(6): 371-6.
23. Vyhovska O.V. Herpesvirusni infektsiyi u ditey: klasyfikatsiya, klinichni formy, proyavy, socialno-medychni aspekty. *Dutychny likar*. 2016; 4(49): 41-51. [in Ukrainian]
24. Yegorova O.N., Balabanova R.M., Lopatina N.Y., Kapteva A.K., Fedina T.P., Sazhyna E.G., Nasonov E.L., Chuvirov G.N. Sravnitel'naya effektivnost preparatov Panavir i Acyklovir v kompleksnoy terapii revmatoidnogo artrita, oslozhnennogo gerpeticheskoy infektsiyey. *Sovremennaya revmatologiya*. 2009; T. 3, № 2: 42-47. [in Russian]
25. Yeliseyeva M.Y., Mynbayev O.A., Masikhi K.N., Manukhin I.B., Kundokhova M.S., Tyshenko Ye.A. Sovremennyye vzglyady na gerpeticheskuyu infektsiyu. *Problemy reproduksii*. 2009; № 1: 25–35. [in Russian]
26. Zhang S.Y., Boisson-Dupuis S., Chappier A. et al. Inborn errors of interferon (IFN)-mediated immunity in humans: insights into the respective roles of IFN-alpha/beta, IFN-gamma and IFN-lambda in host defense. *Immunol Rev*. 2008; 226: 29-40.
27. Zuikova I.N., Shulzenko A.E., Kuzmin V.N. et al. Retsidiviruyushchyy herpes: novyy podhod k lecheniyu. *Zhurnal «Dnevnik kazanskoj meditsinskoj shkoly»*. 2014; №2 (5). [in Russian]

