

**Мальцев Д.В.**

## НОВІ ВІДКРИТТЯ У МЕХАНІЗМАХ ІНТЕРФЕРОН-ЗАЛЕЖНОГО КОНТРОЛЮ НАД ЛАТЕНТНИМИ АЛЬФА-ГЕРПЕСВІРУСАМИ У СЕНСОРНИХ ГАНГЛІЯХ

*Інститут експериментальної і клінічної медицини НМУ імені О.О. Богомольця*

**Maltsev D.V.**

### NEW DISCOVERIES IN THE MECHANISMS OF INTERFERON-DEPENDENT CONTROL OF LATENT ALPHA-HERPESVIRUS IN SENSORY GANGLIA AND THE EXPERIENCE OF USING AN INDUCER OF INTERFERON OVERIN FOR THE RESTORATION OF SUCH CONTROL

*Institute of Experimental and Clinical Medicine, O. Bogomolets National Medical University*

#### **Резюме**

У статті наведені сучасні дані щодо інтерферон-залежних механізмів контролю над латентними альфа-герпесвірусами в сенсорних нервових гангліях. Наведені дані щодо системи інтрагангліонарного контролю, що представлена резидентними природними кілерами, природними кілерними Т-лімфоцитами та цитотоксичними Т-клітинами, що входять до складу сателітних клітин нервового вузла, та системи інтранейронального захисту, що міститься у доцентрових волокнах і представлена каскадною системою TLR-3. Проаналізовані результати оригінального контрольованого клінічного дослідження з імунотерапії часто рецидивного генітального герпесу у пацієнтів з вибіркковими дефіцитами природних кілерів, природних кілерних Т-клітин і/або цитотоксичних Т-лімфоцитів (n=127). Показано, що додавання Оверину до стандартної імунотерапії рекомбінантним альфа-інтерфероном забезпечує швидше і виразніше зростання кількості уражених кілерних клітин у крові, та зменшення частоти рецидивів герпетичних висипань.

**Ключові слова:** генітальний герпес, природні кілери, Оверин.

Як відомо, до альфа-герпесвірусів людини відносять віруси простого герпесу 1 і 2 типів (herpes simplex viruses, HSV) та вірус варіцелла зостер (varicella zoster virus, VZV), що є збудником вітряної віспи і оперізного герпесу [7]. При цьому вірус простого герпесу 1 типу в 80-90% є причиною лабіального або орофасіального герпесу, а в 10-20% – генітальних уражень, оскільки передається від людини до людини здебільшого повітряно-крапельним шляхом. Вірус простого герпесу 2 типу, навпаки, в 80-90% випадків викликає генітальний герпес, і лише в 10-20% – лабіальний, розповсюджуючись в популяції переважно статевим шляхом [5, 8]. Іноді генітальні і суміжні ураження викли-

кає варіцелла-зостер вірус, або герпесвірус 3 типу, тому при поширених папуло-везикулярних висипаннях на статевих органах не слід забувати про можливість оперізного герпесу [6].

Інфекція, викликана альфа-герпесвірусами, описується теорією латентності в периферичних сенсорних нервових гангліях. Ці віруси характеризуються нейротропістю, однак використовують для проникнення до терміналей чутливих нервів різні рецептори. Віруси простого герпесу 1 і 2 типів приєднуються до рецептору до фактору росту фібробластів [23], в той час як варіцелла зостер вірус – ферменту, що руйнує інсулін [12]. Використовуючи нервові

волокна типу С, віруси простого герпесу за механізмом ретроградного нейронального транспорту надходять до тіл нейронів, що містяться в сенсорних вузлах краніальних і паравертебральних периферичних нервів або в гангліях вегетативної нервової системи. Ці структури є біологічними резервуарами вірусу в організмі людини. Вибір резервуару є не випадковим, оскільки нервові вузли є імунопривілейованими органами, де вірус може довільно уникати цитотоксичної імунної відповіді з боку клітинного імунітету, яка могла б забезпечити ерадикацію інфекції з організму людини. Давно було відомо, що потрапляючи до тіл нейронів, віруси простого герпесу переходять у стан обмеженої експресії геному, який отримав назву латентності. Здатність альфа-герпесвірусів до латентності в чутливих гангліях продемонстрована в класичному дослідженні Bastian F.O. зі співавт. у 1972 році [15]. Пізніше Richter E.R. зі співавт. вивчили розподіл HSV1

і VZV в сенсорних і вегетативних гангліях голови і ший, вивчаючи фіксовані у парафіні зразки тканини, отримані при аутопсії. HSV1 і VZV були ідентифіковані в 18 із 58 (31%) та 16 із 58 (28%) трійчастих, 23 із 58 (40%) і 11 із 58 (19%) крилопіднебінних, 25 із 60 (42%) і 14 із 60 (23%) ціліарних, 25 із 48 (52%) і 11 із 48 (23%) колінчастих, 15 із 50 (30%) і 8 із 50 (16%) вушних, 14 із 47 (30%) і 4 із 47 (9%) підщелепних, 18 із 58 (31%) і 10 із 58 (17%) нодозних гангліїв відповідно [32]. Наразі теорія латентності вірусу в периферичних сенсорних нервових гангліях доопрацьована і обґрунтована Ізраелем Стейнером. Вона базується на даних імуногістохімічного аналізу та нозерн-блоттингу, які дозволяють ідентифікувати вірус всередині клітин нервових вузлів протягом прихованого періоду перебігу інфекції, коли вірус перебуває у епісомальній або конкатемерній формі (рис. 1) [35].

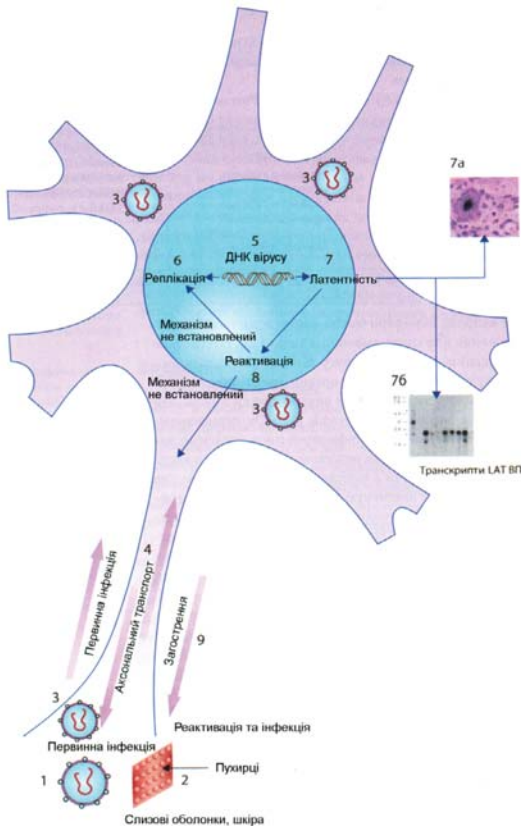


Рис. 1. Цикл вірусу простого герпесу в організмі людини (за Steiner I. зі співавт.) [34]

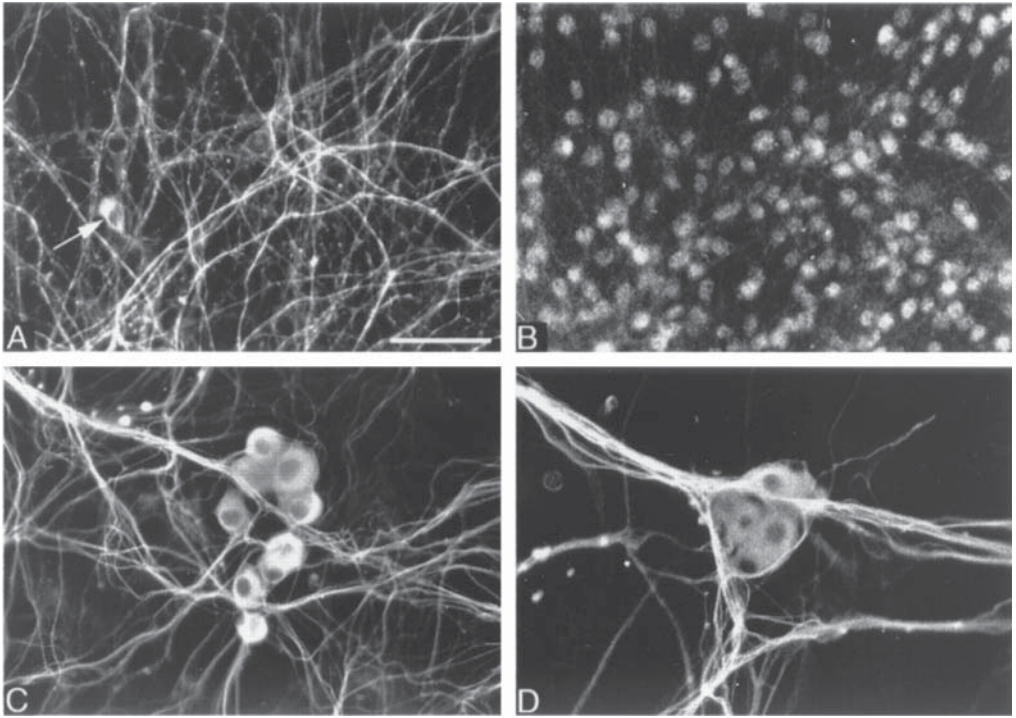
1 – первинне інфікування; 2 – типові везикули; 3, 4 – транспорт вірусної часточки вздовж нервового волокна; 5 – ДНК у ядрі нейрона; 6 – повний цикл реплікації; 7 – латентний стан, який можна підтвердити шляхом гістологічного дослідження (7a) або нозерн-блоттингу 1 (7b); 8 – реактивація; 9 – загострення процесу на периферії.

При ослабленні імунітету експресія генному альфа-герпесвірусу поновлюється, що призводить до неагресивного, нелітичного циклу репродукції збудника всередині нервових клітин, подальшого розповсюдження сформованих віріонів вздовж відцентрових нервових волокон до шкіри і слизових оболонок, де реалізується агресивний, літичний цикл репродукції з цитопатичним ефектом, що призводить до формування добре відомого папулярно-везикулярного висипу. Цей стан називається реактивацією вірусу. В сенсорних нервових гангліях периферичної нервової системи VZV, на відміну від HSV1 і HSV2, перебуває не в нейронах, а в сателітних клітинах в стані обмеженої експресії геному. Reichelt M. зі співавт. показали, що VZV спочатку реактивується із сателітних клітин вузла з подальшим формуванням багатоядерних синцитіальних комплексів, утворених за рахунок злиття гліальних клітин і нейронів, що дозволяє вірусу проникнути у нервові клітини і здійснити міграцію до шкіри вздовж відцентрових волокон периферичних нервів [31]. Тому під час реактивації VZV уражається більшість нейронів ганглію, що пояснює поширений дерматомерний висип, на відміну від обмеженої екзантеми HSV1/HSV2-етиології, оскільки ці віруси зазвичай реактивуються у одному або кількох суміжних нейронах і не передаються до інших нервових клітин ганглію, оскільки майже не залучають сателітні клітини [35].

Таким чином, перебіг інфекції, спричиненої альфа-герпесвірусами, характеризується варіабельним чергуванням фаз латентності і реактивації. В клінічній картині відзначається періодична поява характерної екса- або енантеми. Однак донедавна був незрозумілим механізм вибору стратегії паразитування вірусу, як і причина відмінностей у стилі репродукції збудника у нервових і епітеліальних клітинах. Відкриття останніх років дозволили з'ясувати організовану захисну систему всередині гангліїв та інфікованих нервових клітин, що забезпечує підтримання вірусу в латентному стані. Якщо раніше перехід ві-

русу із латентного стану у реактивованій і навпаки розглядали виключно як ініціативу збудника, то сьогодні провідну роль у формуванні поточної стратегії паразитування альфа-герпесвірусів віддають імунній системі організму людини. Таким чином, вірусцентричні погляди на патогенез герпесвірусних інфекцій змінилися антропоцентричними, що укріплює класичні уявлення про опортуністичність цих патогенів. Зміна поглядів на патогенез таких інфекцій пов'язана, передусім, із відкриттям систем інтрагангліонарного та інтранейронального імунітету, з якими асоціюють реалізацію ефективного контролю над ендогенними альфа-герпесвірусами і витіснення останніх у стан латентності, що є безпечним як для організму людини, оскільки є безсимптомним, так і для популяції в цілому, так як не супроводжується контагіозністю.

Сьогодні у складі сателітних клітин в сенсорних нервових гангліях виявлені деякі клітини імунної системи, що беруть участь у місцевому контролі над вірусною репродукцією. Неінфіковані нервові вузли від народження містять природні кілери (natural killers, NK; CD3-CD16+CD56+ cells) [14] і природні кілерні Т-лімфоцити (natural killer T-cells, NKT; CD3+CD16+CD56+ cells) [20], що обмежують вірусне навантаження під час первинного інфікування ганглію і належать до системи природженого імунітету. Ці клітини важливі також у пригніченні репродуктивної активності альфа-герпесвірусів всередині інфікованих нейронів у разі вторинної інфекції. Backström E. зі співавт. встановили, що за рахунок діяльності гліальних клітин ганглію на поверхні нейронів, інфікованих альфа-герпесвірусами, зберігається висока щільність експресії молекул HLA I класу, що захищає останні від цитотоксичної відповіді з боку природних кілерів і спрямовує місцеву імунну відповідь в паліативний, вірусостатичний напрямок (рис. 2) [14].



*Рис. 2. Мікрофотографії культури клітин дорзального сенсорного нервового ганглію, які вказують на те, що природні кілери не проявляють цитотоксичності щодо інфікованих нейронів при великій щільності гліальних клітин (за Backström E. зі співавт.) [14]*

В подальшому до інфікованих нервових вузлів надходять специфічні CD3+CD8+ цитотоксичні Т-лімфоцити, сформовані в ході адаптивної імунної відповіді проти вірусу, що посилюють інтрагангліонарний контроль над вірусом [34]. Їх кількість серед сателітних клітин ганглію поступово збільшується пропорційно до частоти реактивацій альфа-герпесвірусів, що вказує на посилення напруженості місцевого клітинного імунітету протягом розвитку інфекції (рис. 3) [19]. Триклітинна кооперація, або функціональна тріада природних кілерів, природних кілерних Т-клітин і цитотоксичних Т-лімфоцитів становить основу інтрагангліонарного імунітету проти герпесвірусів. Це яскравий приклад тісної співпраці природженого і адаптивного клітинного імунітету людини у формуванні резистентності до вірусної інфекції.

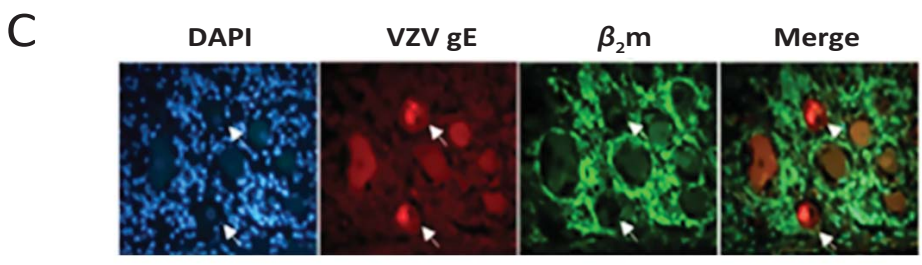
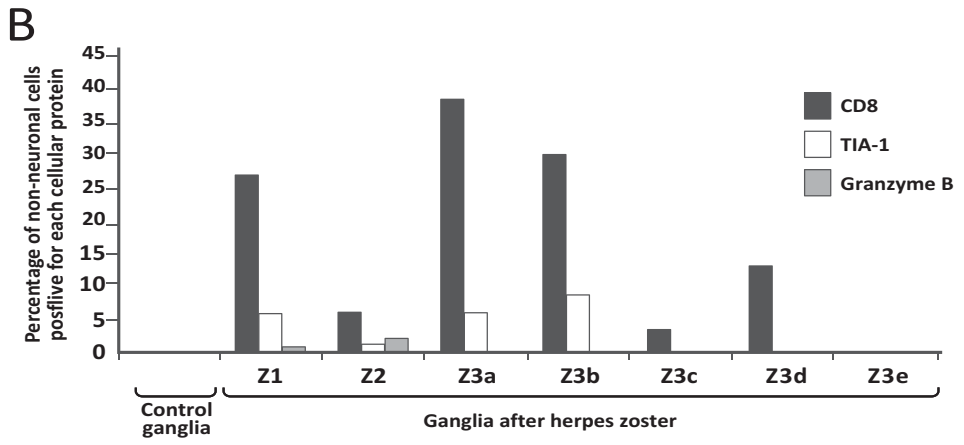
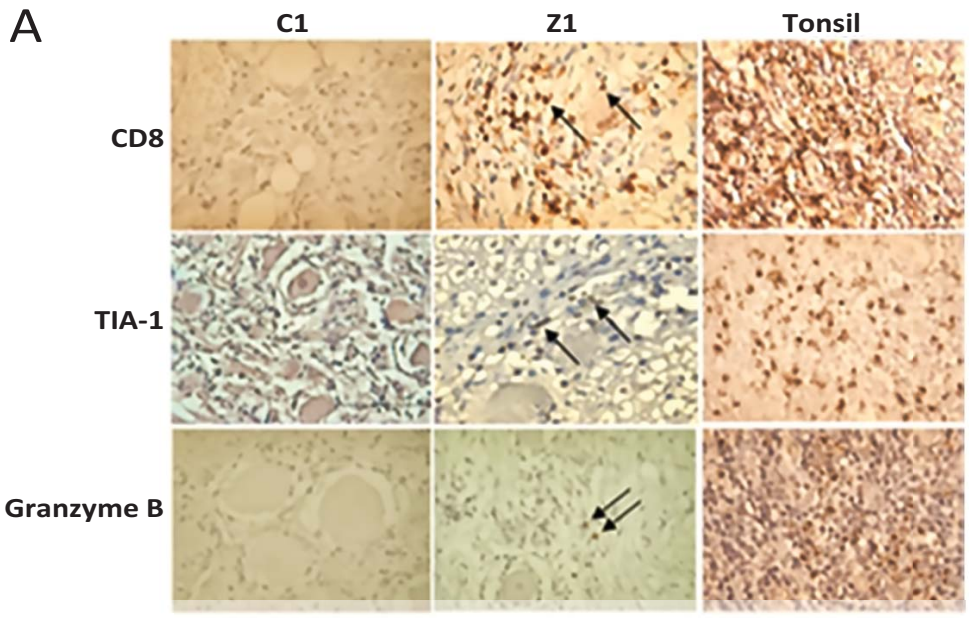
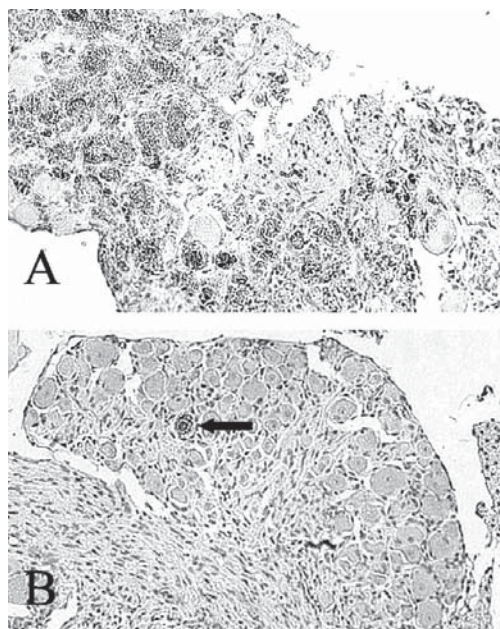


Рис. 3. Результати імуногістохімічного дослідження сенсорних нервових гангліїв, що вказують на збільшення кількості цитотоксичних Т-лімфоцитів у їх складі після епізоду оперізуючого герпесу, що продемонстровано на експресії корецептору CD8 та асоційованих з цитотоксичністю молекул TIA-1 і гранзиму B (тканина мигдаликів використана як позитивний контроль) (за Gowrishankar K. зі снів.) [19]

Як відомо, в епітеліальній тканині кілерні лімфоцити здійснюють цитотоксичну відповідь, що призводить до апоптотичної або некротичної загибелі інфікованих клітин. Ця радикальна, віруцидна імунна відповідь важлива для ерадикації інфекції в місці вхідних воріт. Однак така імунна відповідь є неприпустимою щодо інфікованих нейронів, зважаючи на важливість функцій цих клітин і обмежені можливості регенерації в нервовій тканині. Тому всередині ганглію реалізується паліативна, клітиннозберігаюча імунна відповідь, що, не руйнуючи нейрону, критично пригнічує здатність вірусу до репродукції, і основою такої відповіді є продукція доімунних інтерферонів. Отже, встановлено, що альфа-герпесвіруси в нервових сенсорних гангліях перебувають під постійним тиском імунної відповіді з боку резидентних природних кілерів [11, 14], природних кілерних Т-лімфоцитів [20] і CD8+ цитотоксичних Т-лімфоцитів [11, 34]. Останні обробляють інфіковані вірусом нейрони і гліальні клітини ганглію альфа-, бета- і ламбда-інтерферонами, що чинять віростатичну дію і перешкоджають відновленню повноцінної репродукції вірусу. Це так званий інтрагангліонарний імунітет, що опосередковує феномен тривалої латентності вірусу в біологічному резервуарі. Послаблення інтрагангліонарного імунітету, що відзначається при первинних імунodefіцитах або вторинній імуносупресії, є причиною реактивації альфа-герпесвірусів з латентного стану, поновленню їх репродукції всередині нейронів і розповсюдженню сформованих віріонів вздовж нервових відростків на периферію і до центру. Дефіцит інтрагангліонарного імунітету може бути пов'язаним зі зменшенням кількості природних кілерів, природних кілерних Т-лімфоцитів або CD8+ цитотоксичних Т-лімфоцитів у різних комбінаціях, у такому випадку говорять про кількісний клітинний імунodefіцит або лише з послабленням функціональної активності цих клітин та пов'язаним з цим зменшенням продукції доімунних інтерферонів, що вказує на якісний імунodefіцит. Крім того, дефіцит клітинного імунітету може бути

системним, коли ці порушення стосуються всього організму, і дефіцит кілерних клітин може бути ідентифікований при дослідженні крові, і місцевим, коли порушення імунітету відзначаються тільки в нервових гангліях, а результати досліджень крові відповідають нормативним величинам. Усунення хоча б однієї з клітин із зазначеної тріади, наприклад, природних кілерних Т-лімфоцитів, призводить до втрати контролю над вірусом і розвитку вірус-індукованого некрозу ганглію, як показали Grubor-Bauk B. зі співавт. (рис. 4) [20].



*Рис. 4. Некроз нейронів сенсорного ганглію при інокуляції альфа-герпесвірусу мишам, нокаутним за природними кілерними Т-лімфоцитами (А), та збереження цілісності ганглію при інфікуванні здорових мишей (В) (за Grubor-Bauk B.зі співавт.) [26]*

Отже, віростатичний ефект альфа-, бета- і ламбда-інтерферонів, що полягає у пригніченні обміну вірусних нуклеїнових кислот, є ключовим компонентом контролю над латентними альфа-герпесвірусами у системі інтрагангліонарного імунітету організму людини. Тому заміщення дефіциту доімунних інтерферонів, що відзначається у імуноскомпрометованих пацієнтів з часто

рецидивуючою або ускладненою герпесвірусною інфекцією, препаратами альфа-інтерферонів або індукція синтезу ендогенних інтерферонів є важливими стратегіями лікування інфекцій, викликаних альфа-герпесвірусами, що продемонстрували ефективність в контрольованих клінічних дослідженнях як в імунології для лікування вибіркового дефіциту кілерних клітин [18, 24], так і в інфектології при оперізуючому герпесі [13] і гінекології/урології при генітальному герпесі [29].

Інше питання стосується напрямку міграції вірусу вздовж відростків при реактивації в тілі нейрону. Відомо, що в переважній більшості випадків реактивованій вірус рухається саме до периферії, а не в ЦНС вздовж доцентрових волокон. Відповідь полягає у наявності спеціального інтранейронального імунітету всередині відростків нейронів, що прямують до ЦНС (аксонів). Натомість відцентрові нервові волокна (дендрити) не містять такої системи захисту, що призводить до витіснення збудника на периферію і розвантаження ганглію у разі інтрагангліонарної реактивації вірусу. Пацієнти з сімейною дизавтономією є

природно резистентними до альфа-герпесвірусів, оскільки їх периферичні нерви не містять волокон типу С, що використовуються цими вірусами для інтранейрональної міграції [26]. Це єдиний відомий випадок у людей, коли відцентрові периферичні нервові волокна є захищеними від вірусної інвазії. Натомість в доцентрових нервових волокнах, що прямують від чутливих нервових гангліїв до ЦНС, існує інтранейрональний природжений імунітет, представлений каскадною системою Toll-like 3 (TLR-3), яка розпізнає двохспіральної вірусну РНК й індукує при цьому синтез доімуних інтерферонів під час міграції реактивованого вірусу вздовж нервового волокна у напрямку ЦНС (рис. 5). Ця віростатична система, що індукує резистентність до вірусу в центральних нейронах, необхідна для профілактики уражень мозку під час реактивації альфа-герпесвірусів із латентного стану в периферичних нервових гангліях. Встановлено, що пацієнти з природженим дефіцитом TLR-3 або функціонально пов'язаних молекул каскаду є групою ризику щодо розвитку важких форм нейроінфекції, зумовлених альфа-герпесвірусами [16].

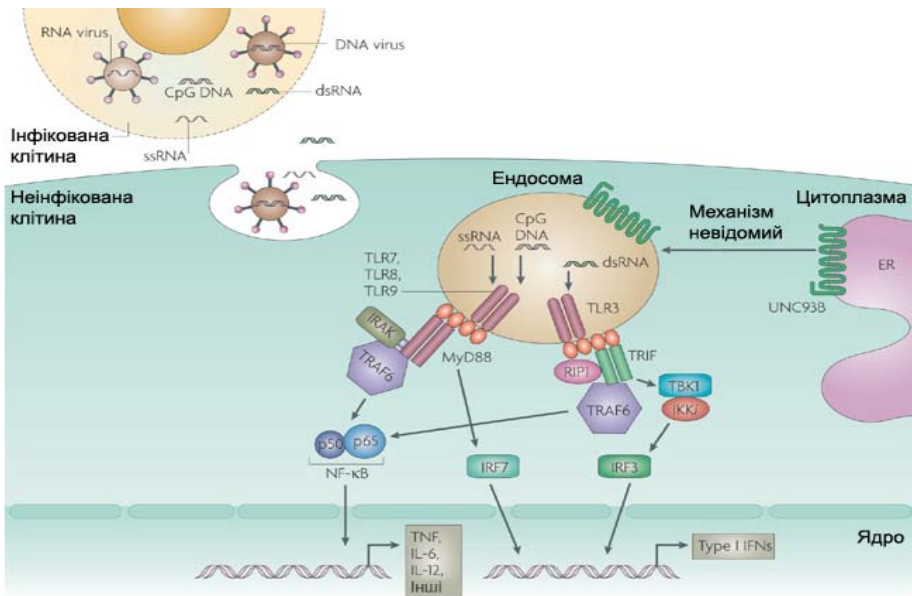


Рис. 5. Система природженого імунітету, опосередкована шаблон-розпізнавальним рецептором TLR-3, що забезпечує контроль над альфа-герпесвірусами в організмі людей (пояснення в тексті)

Zhang S.Y. зі співавт. описали автосомно-домінантний дефіцит молекули TLR-3 у пацієнтів зі скроневим частковим некротично-геморагічним HSV1-енцефалітом. Наразі відомий також автосомно-рецесивний варіант хвороби. Цей шаблон-розпізнавальний рецептор природженого імунітету взаємодіє з двохспіральною вірусною РНК, запускаючи внутрішньоклітинний каскад, що завершується продукцією альфа-, бета- і ламбда-інтерферонів (рис. 3). Останні формують резистентність нейронів ЦНС до вірусу ще до моменту надходження останнього до головного мозку. Цей рецептор критично важливий у контролі поширення патогену з епітелію верхніх дихальних шляхів вздовж краніальних нервів. Крім того, він експресується дендритними клітинами і відіграє провідну роль в індукції адаптивної імунної відповіді до вірусу в цілому. У разі дефіциту TLR-3 збудник безперешкодно здійснює трансольфакторну міграцію в умовах запізнілої продукції доїмунних інтерферонів, що сприяє розвитку клінічно маніфестної нейроінфекції. Такі пацієнти мають знижену резистентність майже виключно до HSV1, враховуючи унікальну властивість цього вірусу до міграції через волокна нюхового і трійчастого нервів, тоді як більшість патогенів потрапляють до нервової системи гематогенним шляхом [39].

Casanova J.L. зі співавт. вивчили представників 51 сім'ї, в якій траплялися неодинокі випадки HSV1-енцефаліту. У восьми із них вони виявили 5 різних мутацій у генах TLR-3 або компонентів внутрішньоклітинного каскаду, що запускається цим шаблон-розпізнавальним рецептором [16]. Guo Y. зі співавт. описали випадки скроневого HSV1-енцефаліту у сім'ях з повним дефіцитом TLR-3. Вони показали, що послаблена продукція доїмунних інтерферонів відзначається у такій ситуації не тільки в ЦНС, але й у лейкоцитах крові [21].

Наразі також продемонстрована причинна роль дефіциту TLR-3 при рецидивуючому герпетичному стоматиті [38] і менінгіті Молларе, викликаному вірусом простого герпесу 2 типу [36].

Casrouge A. зі співавт. повідомили про асоціацію скроневого HSV1-енцефаліту з автосомно-рецесивним дефіцитом молекули UNC-93B, що міститься у ендоплазматичному ретикулумі і функціонально пов'язана з системою TLR-3 [17]. Цей імунodefіцит також проявляється церебральним токсоплазмозом [27].

Sancho-Shimizu V. зі співавт. відкрили асоціацію скроневого HSV1-енцефаліту і автосомно-домінантного або автосомно-рецесивного дефіциту молекули TRIF, що є компонентом каскаду, який запускається TLR-3 або TLR-4. У разі автосомно-рецесивної гомозиготної нонсенс-мутації порушується передача сигналів у TLR-3- і TLR-4-залежних активаційних каскадах, а при гетерозиготній автосомно-домінантній міссенс-мутації, яка призводить до продукції дисфункціонального білку, – не функціонує тільки TLR-3-залежний механізм захисту. Відзначається неповна пенетрантність патологічного гену [33].

Pérez de Diego R. зі співавт. описали у пацієнтів зі скроневим HSV1-енцефалітом автосомно-домінантну мутацію гену TRAF3, що кодує адаптерну молекулу, яка бере участь в активаційному каскаді TLR-3 [30].

Herman M. зі співавт. повідомили про гетерозиготні автосомно-домінантні мутації TBK1 (D50A і G159A) у дітей зі скроневим частковим HSV1-енцефалітом. Цей ген кодує TANK-зв'язуючу кіназу 1, що функціонально пов'язана з TLR-3-залежним механізмом природженого інтранейронального імунітету у доцентрових периферичних нервових волокнах [22].

Якщо порушення інтрагангліонарного клітинного імунітету зумовлює збільшену частоту епізодів реактивації вірусу з його відцентровим поширенням й ураженням шкіри й слизових оболонок у вигляді лабіального, генітального або оперізуючого герпесу, то недостатність інтранейронального (внутрішньоклітинного) TLR-3-опосередкованого природженого імунітету створює спрятливі умови для розвитку індукованих альфа-герпесвірусами менінгітів, енцефалітів, мієлітів й церебральних васкулопатій



внаслідок полегшеної доцентрової міграції збудника з біологічного резервуару [6, 8]. В обох системах ключову роль відіграють альфа-, бета- і ламбда-інтерферони, що володіють віростатичними властивостями. Тому результати ряду подвійних сліпих плацебо-контрольованих рандомізованих клінічних досліджень вказують на користь від замісної терапії альфа-інтерферонами при частих або важких формах альфа-герпесвірусних інфекцій в імуноскомпрометованих пацієнтів [13, 25, 28, 29, 37].

Привабливою перспективою може бути застосування індукторів синтезу ендогенних інтерферонів, які б сприяли довгостроковому відновленню інтерферон-залежних систем інтрагангліонарного і/або інтранейронального імунітету у пацієнтів з рецидивними герпесвірусними ураженнями, а не тільки в тимчасовому заміщенні дефіциту цих цитокінів. Гарним прикладом такого препарату є Оверин (натрію оксодигідроакридинілацетат).

Наразі накопичені докази ефективності застосування Оверину як при герпесвірусних інфекціях, так і при деяких інших інфекційних ураженнях, викликаних інтрацелюлярними патогенами. Результати контрольованого нерандомізованого клінічного дослідження Запольського М.Е. зі співавт. за участю 42 пацієнтів вказують на пришвидшення загоєння герпесвірусних уражень при генітальному герпесі при додаванні до ацикличного аналогу гуанозину індуктору ендогенних інтерферонів Оверину, оскільки в групі контролю усунення герпетичного висипу на 6 добу відбулося лише в 60%, тоді як в досліджуваній групі – в 95,5% випадків. Досягнутий клінічний ефект корелював з імунотропним впливом препарату, що полягав у потенціації клітинного імунітету і фагоцитозу [1]. Копаєнко А.І. зі співавт. в контрольованому нерандомізованому клінічному дослідженні за участю 80 пацієнтів продемонстрували, що додаткове застосування Оверину забезпечує пришвидшення купірування запалення і відновлення втрачених зорових функцій у пацієнтів з передніми увеїтами герпесвірусної етіології [3].

Результати контрольованого нерандомізованого клінічного дослідження Сухіна Л.О., Голубєва К.Є. вказують, що застосування Оверина сприяє пришвидшеній епітелізації рогівки ока при герпетичних кератитах ( $8,3 \pm 0,2$  доби у досліджуваній групі проти  $12,1 \pm 0,4$  доби в групі контролю;  $p < 0,01$ ). Паралельно відзначалося зростання вмісту секреторного IgA та лізоциму у сльозі, що вказує на посилення місцевого імунітету ока [10]. Дані контрольованого нерандомізованого клінічного дослідження Запольського М.Е. зі співавт. за участю 78 пацієнтів показали зменшення проявів хронічного простатиту, асоційованого з герпесвірусною інфекцією, а саме – дизурії, болю, еректильної дисфункції, при додаванні до стандартної схеми терапії антибіотиками, ацикловіром та НПЗП препарату Оверин [2]. Подольський В.В. зі співавт. в контрольованому нерандомізованому клінічному дослідженні продемонстрували пригнічення вірусу простого герпесу 2 типу, зменшення стромального набряку ендометрію, нормалізацію процесів природного апоптозу, відновлення секреторного апарату ендометрію у жінок з гіперплазією ендометрію і порушенням фертильності, асоційованими з рецидивним генітальним герпесом [9]. Ломоносов К.М. зі співавт. у неконтрольованому клінічному дослідженні засвідчили ефективність Оверину у лікуванні генітального герпесу, гонококової інфекції, кандидозу шкіри і слизових оболонок, хронічних піодермій [4].

Під нашим спостереженням у період з 2010 по 2017 рр. перебувало 127 дорослих пацієнтів з часто рецидивуючим генітальним герпесом (більше 6 епізодів на 1 рік), викликаним вірусом простого герпесу 2 типу (81 жінка і 46 чоловіків), які страждали на системні дефіцити природних кілерів, природних кілерних Т-лімфоцитів і/або CD8+ цитотоксичних Т-клітин (дані проточної лазерної цитофлуорометрії з використанням мічених моноклональних антитіл до CD-маркерів лімфоцитів з подвійною і потрійною міткою; цитометр Epics XL Beckman Coulter, США). Ці дані імунного статусу в

світлі нових відкриттів в царині контролю латентності альфа-герпесвірусів вказували, що причиною частих реактивацій вірусу із сакральних сенсорних нервових гангліїв з формуванням періодичних висипань в ділянці статевих органів була недостатність інтрагангліонарного інтерферон-залежного клітинного імунітету. Тому такі пацієнти проходили подвійну схему терапії, що включала супресивне 6-ти місячне лікування ацикловіром в середньотерапевтичній дозі для пригнічення вірусної активності, що є стандартом лікування згідно з результатами подвійних сліпих пацебо-контрольованих рандомізованих клінічних досліджень [13, 25, 37] і міжнародними протоколами з альфа-герпесвірусних інфекцій, та імунотерапевтичні втручання за допомогою препаратів альфа-інтерферонів людини (стандарт лікування дефіциту кілерних лімфоцитів) та препарату Оверин для імунної реконституції. Метою імунотерапії було відновлення кількості/

функціональної активності клітин-кілерів для покращення інтрагангліонарного імунного контролю над латентним вірусом і зменшення частоти епізодів генітального герпесу в довгостроковій перспективі після відміни ацикличного аналогу гуанозину. 51 пацієнт із 127 отримували ацикловір перорально в комбінації з рекомбінантним альфа2b-інтерфероном в дозі 3 млн. МО в/м через день на ніч протягом кількох суміжних місяців, а інші 76 осіб – додатково препарат Оверин в дозі 2 мл в/м на ніч через день, чергуючи з альфа-інтерфероном, для потенціювання синтезу ендогенних інтерферонів інтрагангліонарними резидентними кілерними лімфоцитами. В обох групах досягнуто відновлення кількості кілерних лімфоцитів в більшості випадків протягом перших 3-4 місяців імунотерапії, однак в групі комбінованої імунотерапії із застосуванням Оверину кількість зазначених лімфоцитів в крові зростала швидше, а ефект післядії тривав довше (рис. 6, 7, 8).

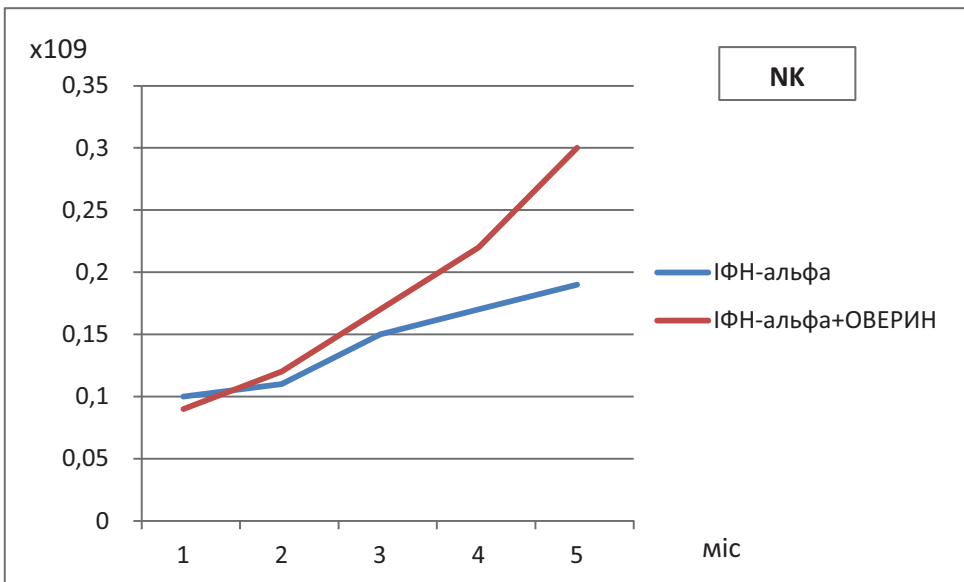


Рис. 6. Динаміка кількості природних кілерів у крові пацієнтів досліджуваної і контрольної груп протягом імунотерапії (власні дані)

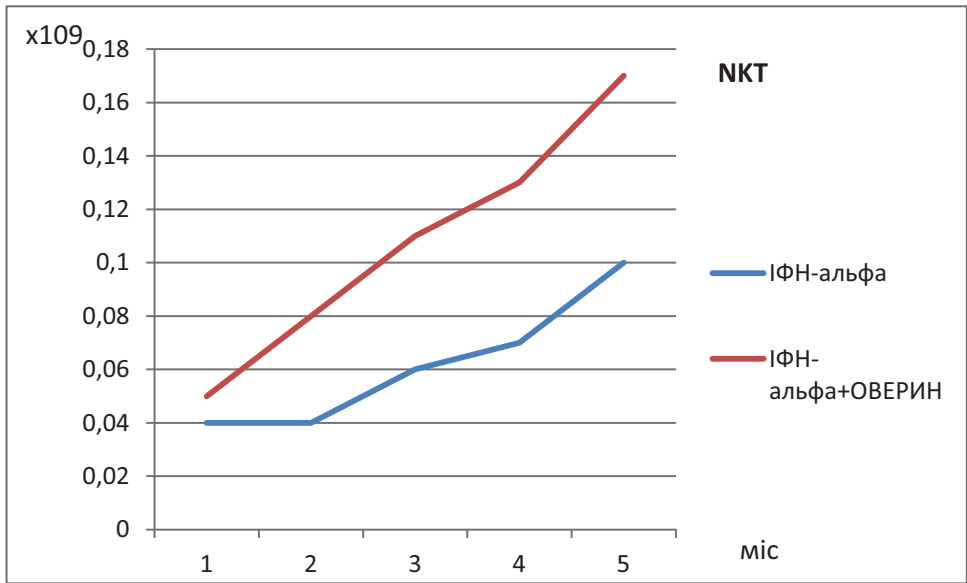


Рис. 7. Динаміка кількості природних кілерних Т-лімфоцитів у крові пацієнтів досліджуваної і контрольної груп протягом імунотерапії (власні дані)

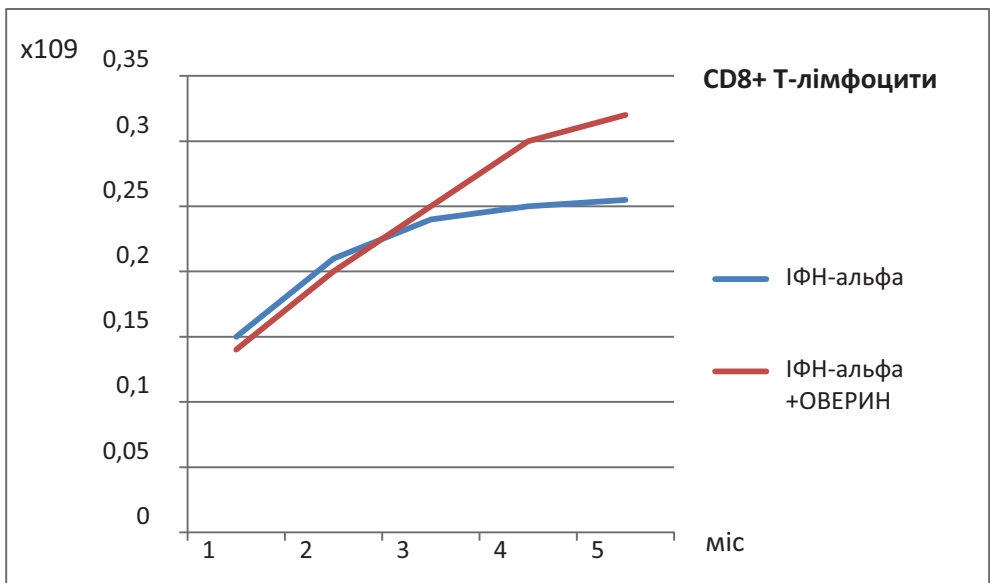


Рис. 8. Динаміка кількості CD8+ цитотоксичних Т-лімфоцитів у крові пацієнтів досліджуваної і контрольної груп протягом імунотерапії (власні дані)

Тому ми вважаємо за доцільне поєднувати стандартну замісну імунотерапію препаратами рекомбінантних альфа-інтерферонів з препаратом, насамперед, Оверином, для отримання швидшого і тривалішого імунотропного ефекту і посилення загальної

ефективності лікування часто рецидивного генітального герпесу у пацієнтів з клітинними імунodefіцитами. Відновлення належного імунного контролю над латентним вірусом простого герпесу 2 типу в сакральних гангліях є запорукою покращення якості

життя пацієнтів за рахунок зменшення кількості рецидивів генітальних герпетичних висипань і профілактики розвитку важких неврологічних ускладнень інфекції.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Запольский М.Э., Михайлец О.Г., Гоцуляк О.Л., Запольская Д.М. Комплексная супрессивная терапия герпетической инфекции // *Здоровье мужчины*. – 2017. – № 2(61). – С. 26–28.
2. Запольский М.Э., Фролова А.И., Квитко Л.П. Рецидивирующий генитальный герпес. Роль герпетической инфекции в развитии простатита // *Здоровье мужчины*. – 2013. – № 4(47). – С. 125–128.
3. Копасенко А.И., Жабоедов Г.Д., Иванова Н.В. Особенности клиники и лечения передними эндогенными увеитами вирусной этиологии // *Офтальмология. Восточная Европа*. – 2013. – №1(16). – С. 41–48.
4. Ломоносов К.М., Иванов О.Л., Кладова А.Ю. Неовир в практике дерматовенеролога // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. – 2002. – №2. – С. 30–33.
5. Мальцев Д.В. Дефіцит природних кілерних Т-клітин // *Український медичний часопис*. – 2015. – №1(105). – С. 65–70.
6. Мальцев Д.В., Євтушенко С.К., Горбенко В.Ю. Клініка, діагностика і лікування VZV-васкулопатій церебральних артерій // *Міжнародний неврологічний журнал*. – 2018. – №4. – [очікує опублікування].
7. Мальцев Д.В., Недопако Я.Я. Дефіцит природних кілерів: гетерогенність, клініка, діагностика, лікування, клінічні приклади // *Український медичний часопис*. – 2013. – № 2(94). – С. 129–142.
8. Мальцев Д.В., Соколова Л.І., Горбенко В.Ю. Клінічний випадок попереково-крижового мієліту HSV2-етіології у пацієнта з вибіркоким дефіцитом природних кілерів // *Український неврологічний журнал*. – 2018. – №3. – [очікує опублікування].
9. Подольский В.В., Задорожня Т.Д., Подольский Вл.В. Гиперплазия эндометрия, возникающая на фоне хронических воспалительных заболеваний половых органов при инфицировании вирусом простого герпеса 2 типа, как одна из причин нарушения репродуктивного здоровья у женщин фертильного возраста // *Здоровье женщины*. – 2011. – №10(66). – С. 118–119.
10. Сухина Л.О., Голубев К.Е. Новые подходы к проведению иммунокорректирующей терапии рецидивирующих герпетических поражений роговицы // *Таврический медико-биологический вестник*. – 2012. – №3(15). – С. 178–180.
11. Adler H., Beland J.L., Del-Pan N.C., Kobzik L. et al. In the absence of T cells, natural killer cells protect from mortality due to HSV-1 encephalitis // *J. Neuroimmunol.* – 1999. – Vol. 93(1-2). – P. 208–213.
12. Ali M.A., Li Q., Fischer E.R. et al. The insulin degrading enzyme binding domain of varicella-zoster virus (VZV) glycoprotein E is important for cell-to-cell spread and VZV infectivity, while a glycoprotein I binding domain is essential for infection // *Virology*. – 2009. – Vol. 386(2). – P. 270–229.
13. Arvin A.M., Kushner J.H., Feldman S. et al. Human leukocyte interferon for the treatment of varicella in children with cancer // *N. Eng. J. Med.* – 1982. – Vol. 306(13). – P. 761–765.
14. Backström E., Chambers B.J., Kristensson K., Ljunggren H.G. Direct NK cell-mediated lysis of syngenic dorsal root ganglia neurons in vitro // *J. Immunol.* – 2000. – Vol. 165(9). – P. 4895–4900.
15. Bastian F.O., Rabson A.S., Yee C.L., Tralka T.S. Herpesvirus hominis: isolation from human trigeminal ganglion // *Science*. – 1972. – Vol. 178(4058). – P. 306–307.
16. Casanova J.L., Tardieu M., Abel L. Genetic predisposition to herpetic meningo-encephalitis in children // *Bull Acad Natl Med.* – 2010. – Vol. 194(6). – P. 915–922.
17. Casrouge A., Zhang S.Y., Eidenschenk C. et al. Herpes simplex virus encephalitis in human UNC-93B deficiency // *Science*. – 2006. – Vol. 314(5797). – P. 308–312.
18. Frederick W.R., Epstein J.S., Gelmann E.P. et al. Viral infections and cell-mediated immunity in immunodeficient homosexual men with Kaposi's sarcoma treated with human lymphoblastoid interferon // *J. Infect. Dis.* – 1985. – Vol. 152(1). – P. 162–170.
19. Gowrishankar K., Steain M., Cunningham A.L. et al. Characterization of the host immune response in human Ganglia after herpes zoster // *J. Virol.* – 2010. – Vol. 84(17). – P. 8861–8870.

- 
20. Grubor-Bauk B., Simmons A., Mayrhofer G., Speck P.G. Impaired clearance of herpes simplex virus type 1 from mice lacking CD1d or NKT cells expressing the semivariant V alpha 14-J alpha 281 TCR // *J. Immunol.* – 2003. – Vol. 170(3). – P. 1430–1434.
  21. Guo Y., Audry M., Ciancanelli M. et al. Herpes simplex virus encephalitis in a patient with complete TLR3 deficiency: TLR3 is otherwise redundant in protective immunity // *J. Exp. Med.* – 2011. – Vol. 208(10). – P. 2083–2098.
  22. Herman M., Ciancanelli M., Ou Y.H. et al. Heterozygous TBK1 mutations impair TLR3 immunity and underlie herpes simplex encephalitis of childhood // *J. Exp. Med.* – 2012. – Vol. 209(9). – P. 1567–1582.
  23. Kaner R.J., Baird A., Mansukhani A. et al. Fibroblast growth factor receptor is a portal of cellular entry for herpes simplex virus type 1 // *Science.* – 1990. – Vol. 248(4961). – P. 1410–1413.
  24. Kelly A.P., Schooley R.T., Rubin R.H., Hirsch M.S. Effect of interferon alpha on natural killer cell cytotoxicity in kidney transplant recipients // *Clin. Immunol. Immunopathol.* – 1984. – Vol. 32(1). – P. 20–28.
  25. Liu Y., Wang J., Li S. Clinical trial of recombinant alpha-2a interferon in the treatment of herpes zoster // *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.* — 1998. — Vol. 20(4). — P. 264–266.
  26. Maayan C., Nimrod A., Morag A., Becker Y. et al. Herpes simplex virus-1 and varicella virus infections in familial dysautonomia patients // *J. Med. Virol.* – 1998. – Vol. 54(3). – P. 158–161.
  27. Melo M.B., Kasperkovitz P., Cerny A. et al. UNC93B1 mediates host resistance to infection with *Toxoplasma gondii* // *PLoS Pathog.* – 2010. – Vol. 6(8). – e1001071.
  28. Mendelson J., Clecner B., Eiley S. Effect of recombinant interferon alpha 2 on clinical course of first episode genital herpes infection and subsequent recurrences // *Genitourin Med.* — 1986. — Vol. 62(2). — P. 97–101.
  29. Merigan T.C., Rand K.H., Pollard R.B. et al. Human leukocyte interferon for the treatment of herpes zoster in patients with cancer // *N. Engl. J. Med.* – 1978. – Vol. 298(18). – P. 981–987.
  30. Pérez de Diego R., Sancho-Shimizu V., Lorenzo L. et al. Human TRAF3 adaptor molecule deficiency leads to impaired Toll-like receptor 3 response and susceptibility to herpes simplex encephalitis // *Immunity.* – 2010. – Vol. 33(3). – P. 400–411.
  31. Reichelt M., Zerboni L., Arvin A.M. Mechanisms of varicella-zoster virus neuropathogenesis in human dorsal root ganglia // *J. Virol.* – 2008. – Vol. 82(8). – P. 3971–3983.
  32. Richter E.R., Dias J.K., Gilbert J.E. 2nd, Atherton S.S. Distribution of herpes simplex virus type 1 and varicella zoster virus in ganglia of the human head and neck // *J. Infect. Dis.* – 2009. – Vol. 200(12). – P. 1901–1906.
  33. Sancho-Shimizu V., Pérez de Diego R., Lorenzo L. et al. Herpes simplex encephalitis in children with autosomal recessive and dominant TRIF deficiency // *J. Clin. Invest.* – 2011. – Vol. 121(12). – P. 4889–4902.
  34. Steain M., Sutherland J.P., Rodriguez M. et al. Analysis of T cell responses during active varicella-zoster virus reactivation in human ganglia // *J. Virol.* – 2014. – Vol. 88(5). – P. 2704–2716.
  35. Steiner I., Kennedy P.G., Pachner A.R. The neurotropic herpes viruses: herpes simplex and varicella-zoster // *Lancet Neurol.* – 2007. – Vol. 6(11). – P. 1015–1028.
  36. Willmann O., Ahmad-Nejad P., Neumaier M. et al. Toll-like receptor 3 immune deficiency may be causative for HSV-2-associated mollaret meningitis // *Eur. Neurol.* – 2010. – Vol. 63(4). – P. 249–251.
  37. Winston D.J., Eron L.J., Ho M., Pazin G., Kessler H., Pottage J.C., Gallagher J., Sartiano G., Ho W.G., Champlin R.E. Recombinant interferon alpha-2a for treatment of herpes zoster in immunosuppressed patients with cancer // *Am. J. Med.* — 1988. — Vol. 85(2). — P. 147–151.
  38. Yang C.A., Raftery M.J., Hamann L. et al. Association of TLR3-hyporesponsiveness and functional TLR3 L412F polymorphism with recurrent herpes labialis // *Hum. Immunol.* – 2012. – Vol. 73(8). – P. 844–851.
  39. Zhang S.Y., Jouanguy E., Ugolini S. et al. TLR3 deficiency in patients with herpes simplex encephalitis // *Science.* – 2007. – Vol. 317(5844). – P. 1522–527.

## РЕЗЮМЕ

### НОВЫЕ ОТКРЫТИЯ В МЕХАНИЗМАХ ИНТЕРФЕРОН-ЗАВИСИМОГО КОНТРОЛЯ НАД ЛАТЕНТНЫМИ АЛЬФА-ГЕРПЕСВИРУСАМИ В СЕНСОРНЫХ ГАНГЛИЯХ

Мальцев Д.В.

*Институт экспериментальной и клинической  
медицины НМУ имени А.А. Богомольца*

*В статье приведены современные данные об интерферон-зависимых механизмах контроля над латентными альфа-герпесвирусами в сенсорных нервных ганглиях. Проанализированы данные о системе интраганглионарного контроля, представленного резидентными естественными киллерами, естественными киллерными Т-лимфоцитами и цитотоксическими Т-клетками, входящими в состав сателлитных клеток нервного узла, и системы интранейрональной защиты, содержащейся в центростремительных волокнах и представленной каскадной системой TLR-3. Приведены результаты оригинального контролируемого клинического исследования по иммунотерапии часто рецидивирующего генитального герпеса у пациентов с избирательными дефицитами естественных киллеров, естественных киллерных Т-клеток и/или цитотоксических Т-лимфоцитов (n = 127). Показано, что добавление Оверина к стандартной иммунотерапии рекомбинантным альфа-интерфероном, обеспечивает более быстрый и выраженный рост количества пораженных киллерных клеток в крови, и связанное с этим уменьшение частоты рецидивов герпетических высыпаний.*

**Ключевые слова:** генитальный герпес, естественные киллеры, Оверин.

## SUMMARY

### NEW DISCOVERIES IN THE MECHANISMS OF INTERFERON-DEPENDENT CONTROL OF LATENT ALPHA-HERPESVIRUS IN SENSORY GANGLIA AND THE EXPERIENCE OF USING AN INDUCER OF INTERFERON OVERIN FOR THE RESTORATION OF SUCH CONTROL

Maltsev D.V.

*Institute of Experimental and Clinical Medicine,  
O. Bogomolets National Medical University*

*The article presents modern data on interferon-dependent mechanisms of control of latent alpha herpesvirus in sensory nerve ganglia. There are data on the intraganglion control system presented by resident natural killers, natural killer T-lymphocytes and cytotoxic T-cells that are part of the satellite cells of the nerve node, and the system of intraneuronal defense contained in the centripetal fibers and presented by cascade TLR-3-dependent system. The results of an original controlled clinical study on immunotherapy of often recurrent genital herpes in patients with selective deficiencies of natural killers, natural killer T cells and/or cytotoxic T lymphocytes (n=127) have been analyzed. It is shown that the addition of the interferonogenesis inducer Overin to standard immunotherapy with recombinant alpha interferon provides faster and more pronounced increase in the number of affected killer cells in the blood, and a decrease in the frequency of relapses of herpetic rash.*

**Key words:** genital herpes, natural killer, Overin.

*Стаття надійшла до редакції 25.12.2018*

*У разі виникнення питань до автора статті, звертайтеся до редакції журналу ceomenshealth@gmail.com*