

# КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

© Горбаль Н.М., Іщейкін К.Е., Потьомкіна Г.О., Гайдучок І.Г., Кріль І.Й., Чопяк В.В.  
УДК 616.98:576.858]-092.19-07:577.245-07

DOI <https://doi.org/10.31718/mep.2018.22.5-6.01>

## МОНІТОРИНГ СИНТЕЗУ IFN- $\alpha$ НА МІСЦЕВОМУ ТА СИСТЕМНОМУ РІВНЯХ У ХВОРИХ НА РЕЦИДИВУЮЧУ ПРОСТУ ГЕРПЕСВІРУСНУ ІНФЕКЦІЮ

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

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

<sup>2</sup> Українська медична стоматологічна академія

<sup>3</sup> Львівський медичний інститут

*У даній статті авторами представлені результати дослідження динаміки синтезу IFN- $\alpha$  на місцевому та системному рівнях у хворих на рецидивуючу просту герпесвірусну інфекцію і оцінено вплив на його синтез різних видів противірусної терапії. Встановлено, що у пацієнтів простої герпесвірусної інфекції після застосування терапії та у віддалений період відзначалася нормалізація рівня IFN- $\alpha$  в двох середовищах, особливо за умов легкого перебігу, що свідчить про стабілізацію противірусного захисту. Була встановлена клінічна ефективність запропонованого лікування хворих з рецидивуючою ВПГ 1/2 інфекцією: з легким перебігом після лікування вона становила 73,5%, у віддалений період - 85,8%; у хворих з середньо-тяжким та тяжким після лікування - 64,0%, у віддалений період - 70,4%.*

**Ключові слова:** проста герпесвірусна інфекція, IFN- $\alpha$ , противірусна, імунотропна терапія, інозин пранобекс,

### Вступ

Герпесвірусні інфекції відносять в групу захворювань, які визначають майбутню інфекційної патології за даними Європейського регіонального бюро ВООЗ [7, 8, 23]. Інфікування і захворюваність герпесвірусною інфекцією в загальній популяції випереджає швидкість приросту населення Землі, що визначає не тільки медичну, але й величезну соціальну значимість проблеми [6]. Найчастіше герпесвірусну інфекцію викликають віруси простого герпесу – 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 в клітинах, високим тропізмом до епітеліальних, імунокомпетентних та нервових клітин, вираженою цитопатичною дією. Персистують в нервових гангліях, формуючи латентну хронічну інфекцію у більшості осіб [3].

Вирішальним етапом у розвитку герпесвірусної інфекції 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 в латентному стані протягом життя. Проте в той же 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].

У останні роки відмічається безперервний ріст кількості хворих часторецидивуючою герпесвірусною інфекцією різноманітних форм та тяжкості перебігу. Найбільш клінічно розповсюдженими є прояви, що спостерігаються на шкірі та слизових оболонках та проте аналіз даних багаторічного вивчення ВПГ-інфекції переконливо довів, що простий герпес - це хвороба всього організму, а не вибіркоче поверхневе ураження шкіри та слизових, і є імунозалежним захворюванням [12, 15, 16].

Особи з вродженою або набутою імуносупресією належать до групи ризику за чутливістю до широкого кола вірусних інфекцій, в тому числі і простої герпесвірусної інфекції [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 ВПГ-1/2 інфекції з ураженням нервової системи [6, 14].

Нейроінфекція може розвиватися у пацієнтів із класичними імунодефіцитами з широким видовим спектром збудників, наприклад, при загальноваріабе-

\* Цитування при атестації кадрів: Горбаль Н.М., Іщейкін К.Е., Потьомкіна Г.О., Гайдучок І.Г., Кріль І.Й., Чопяк В.В. Моніторинг синтезу ifn- $\alpha$  на місцевому та системному рівнях у хворих на рецидивуючу просту герпесвірусну інфекцію. // Проблеми екології і медицини. – 2018. – Т. 22, № 5-6. – С. 3–9.

льному імунodefіциті. Також останнім часом з'ясовано, що нейроінфекція розвивається при селективних імунodefіцитах, при яких знижена резистентність виключно до ВПГ1 [11]. Zhang S.Y. зі спів. описали автосомно-домінантний дефіцит молекули TLR3 у пацієнтів зі скроневим ВПГ1 енцефалітом. У разі дефіциту TLR3 збудник безперешкодно здійснює ольфакторну міграцію (на відміну від більшості патогенів, які потрапляють до нервової системи гемато-геним шляхом) в умовах запізнілої продукції доїмунних інтерферонів, що сприяє розвиткові клінічно маніфестної нейроінфекції [26].

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

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

За даними Skoldenberg B., повне відновлення відзначається лише в 1/17 випадків, а залишкові явища, особливо в 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 імуноскомпроментованих осіб, які мають те чи інші набуті імунodefіцитні порушення [2]. До прикладу особи з ВІЛ-інфекцією, онкопатологією, системними аутоімунними захворюваннями, реципієнти після трансплантації органів. Ці пацієнти тривало 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 при повноцінній роботі природженого та набутого, гуморального та клітинного компонентів імунної системи. Велике значення у природженому противірусному захисті організму належить системі інтерферонів (IFN), зокрема IFN- $\alpha$ . Індукція інтерферогенезу здійснюється практично негайно після вірусного інфікування та вже через 30-40 хвилин відзначаються ознаки геномної активації клітин-продуцентів. Синтез клітинами IFN- $\alpha$  і секреція його в навколишнє середовище спостерігається одразу після стадії індукції. Уже через 2-3 години в периферичній крові виявляється підвищена концентрація функціонально активного IFN- $\alpha$ , а через 6-8 годин концентрація IFN- $\alpha$  досягає максимуму [17, 18]. IFN- $\alpha$  індукований каскад внутріклітинних реакцій призводить до пригнічення реплікації широкого спектру 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]. Таким чином, IFN- $\alpha$  відіграє ключову роль в локальному і системному противірусному захисті, оскільки природжена неспецифічна імунна відповідь стримує реплікацію вірусів на ранній стадії і дозволяє в короткі терміни мобілізуватись адаптивній імунній відпо-

віді, що необхідно для повної елімінації інфекційного агента.

Актуальним залишається питання ефективного лікування хворих на рецидивуючу просту герпесвірусну інфекцію та безпеки застосування препаратів з опосередкованою противірусною дією.

**Мета дослідження.** Аналіз динаміки синтезу IFN- $\alpha$  на місцевому та системному рівнях у хворих на рецидивуючу просту герпесвірусну інфекцію та оцінка впливу на його синтез різних видів терапії

### Матеріал і методи дослідження

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 у віці 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 герпесвірусної інфекції I та II типу в стадії загострення, тобто пацієнти були віднесені до групи імунокомпроментованих осіб. Верифікація діагнозу здійснювалася на підставі даних анамнезу, клінічної картини рецидивуючої простої герпетичної інфекції, лабораторних критеріїв (визначення ДНК ВПГ 1/2 у крові чи/і слині чи/і зішкрябі з місць уражень; серологічна діагностика: виявлення антитіл IgM ВПГ1/2 та IgG ВПГ1/2 у сироватці крові).

Хворі були стратифіковані в підгрупи за ступенем тяжкості захворювання. Ступінь тяжкості рецидивуючої герпесвірусної інфекції визначався 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.). Пацієнти у яких кількість рецидивів захворювання становила 1-2 випадки на рік та у яких не було вісцеральних та неврологічних ускладнень увійшли до групи із легким перебігом захворювання 108 пацієнтів (55,1%), 3-5 випадків рецидиву захворювання на рік та наявності ускладнень або атипового перебігу класифікували пацієнтів у групу із середньо-тяжким перебігом захворювання, та групу пацієнтів із тяжким перебігом захворювання становили пацієнти, у яких кількість рецидивів захворювання становила 6 і більше випадків рецидиву на рік, а також супутньо наявними ускладненнями, особливо нейрогенними, системними аутоімунними. Об'єднану групу пацієнтів із середньо-тяжким та тяжким перебігом захворювання склали 88 пацієнтів (44,9%).

Дослідження відбувалося в декілька етапів: скринінговий період (період набору хворих), період лікування (90 днів) і віддалений період (період спостереження) до 180 днів та включало 5 візитів. Сумарна тривалість участі в дослідженні для кожного пацієнта складала 6 місяців.

Пацієнти були рандомізовані у групи лікування у співвідношенні 1:1 залежно від вживання препарату інозин пранобекс, виробництва АТ «Київський вітамінний завод». У групах пацієнти були стратифіковані на 2 підгрупи за ступенем тяжкості герпес-вірусної інфекції: 1-у підгрупу склали пацієнти з легким ступенем

тяжкості герпес-вірусної інфекції, 2-у підгрупу- пацієнти із середньо-тяжким і тяжким ступенем тяжкості герпесвірусної інфекції. Пацієнти 1 підгрупи отримували лікувальну дозу 100 мг/кг/добу - 1-14 день, а в подальшому - підтримуючу дозу 50 мг/кг/добу – з 15 до 90 дня лікування. Пацієнти 2 підгрупи отримували інозин пранорбекс в дозі 100 мг/кг/добу та ацикловір 1600 мг/добу перших 14 днів лікування, після чого прийом інозин пранобексу (інозин пранорбекс у) тривав до 3-х місяців у підтримуючій дозі 50 мг/кг/добу.

Усім пацієнтам проводилося визначення IFN- $\alpha$  у крові та слині. Рівень IFN- $\alpha$  у слині визначався до початку лікування, протягом перших семи днів прийому препарату, після закінчення періоду лікування (90 день) та у віддалений період (180 день). У крові концентрація IFN- $\alpha$  визначалася до початку лікування, на 3, 5, 7 дні отримання препарату, через 90 та 180 днів від початку лікування. Визначення концентрації IFN- $\alpha$  в 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 виконувалися в імунологічній лабораторії ЛНМУ імені Данила Галицького.

Контрольну групу становили 44 практично здорових особи відповідного віку. Критеріями

включення в контрольну групу були: відсутність клінічних симптомів простої герпесвірусної інфекції протягом принаймні останнього року; відсутність гострих інфекцій протягом принаймні одного місяця 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 - n, 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 Стюдента для незалежних вибірок або за допомогою парного критерію Стюдента. У випадку негаусівського розподілу порівняння груп здійснювалось за допомогою критерію Манна-Уїтні або МакНемара. Нульова гіпотеза відкидалась при  $p < 0,05$ .

### Результати та їх обговорення

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

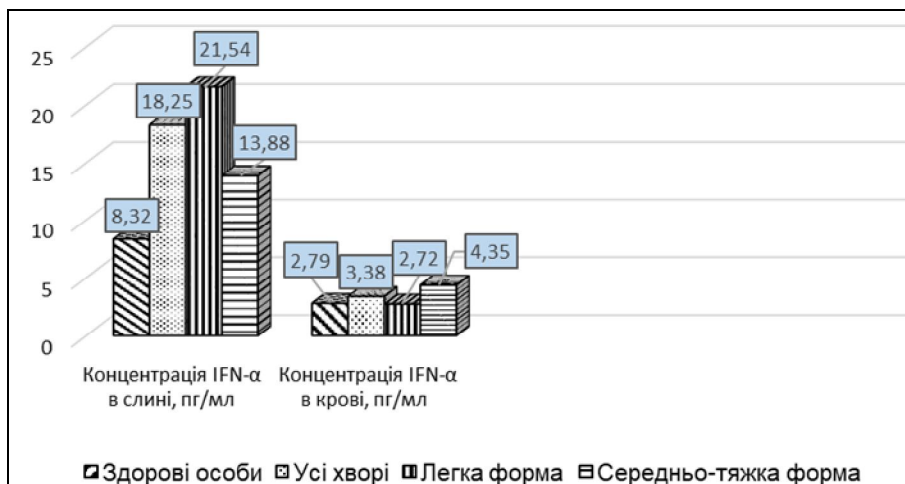


Рис.1 Порівняльний аналіз рівня IFN- $\alpha$  у слині та крові у хворих на рецидивуючу HSV1/2-інфекцію з легким, середньо-тяжким та тяжким перебігом порівняно з здоровими особами

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

Концентрація IFN- $\alpha$  в крові до лікування виявилась 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 із здоровими особами ( $2,00 \pm 0,61$  пг/мл). Це вказує, що потенціал  $\alpha$ -інтерфероногенезу в крові при часторецидивуючій герпесвірусній інфекції більш збережений.

Таким чином, отримані дані засвідчують, що стимуляція синтезу IFN- $\alpha$  як відповідь на активацію при рецидиві вірусу простого герпесу IFN- $\alpha$ , піднімає свою концентрацію, хоча і з різною інтенсивністю в слині та крові в залежності 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 інозин пранобекс, що видно з таблиці 1, і в групі хворих з середньо-тяжким і тяжким перебігом, які отримували інозин пранорбекс + ацикловір до, після лікування та у віддалений період (табл. 2).

Таблиця 1

Порівняльний аналіз рівня IFN-α у слині хворих з рецидивуючою ВПГ 1/2-інфекцією з легким перебігом до, після лікування та у віддалений період (M±σ)

Групи	Здорові (n=44)	Легкий перебіг			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)						
Показник	1	2	3	4						
IFN-α пг/мл, (слина)	8,32±2,98	20,52±3,13	9,11±2,24	11,5±2,55	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05
IFN-α, пг/мл (кров)	2,00±0,31	3,87±0,98	2,90±0,31	2,33±0,30	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

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

Як видно з поданих даних таблиці 1, у слині хворих з легким перебігом до лікування рівень IFN-α виявився вірогідно більшим, ніж у здорових осіб (відповідно 20,52±3,13 пг/мл і 8,32±2,98 пг/мл). Та було відмічене поступове зниження його рівня після лікування та нормалізацією у віддалений період (9,11±2,24 і 11,5±2,55). У крові рівень IFN-α не мав вираженої динаміки у хворих з легким перебігом рецидивуючої герпесвірусної інфекції 1 та 2 типів.

У хворих з середньо-тяжким і тяжким перебігом, які отримували інозин пранорбекс з ацикловіром вказана динаміка рівня IFN-α у слині (табл. 2). До ліку-

вання у даної групи пацієнтів рівень IFN-α був незначно вищим, ніж у здорових осіб у слині (11,5±2,55 пг/мл і 8,32±2,98 пг/мл відповідно). Концентрація цього цитокіну в слині практично не змінювалась після лікування й у віддалений період та практично не відрізнялась від показника здорових осіб. У крові рівень IFN-α був вищим у хворих другої групи до лікування у порівнянні зі здоровими особами (5,35±1,72 пг/мл - 2,00±0,31 пг/мл, <0,05), та нормалізувався зразу після лікування (5,35±1,72 пг/мл - 1,43±0,23 пг/мл, <0,05) і зберігався у віддалений період (5,35±1,72 пг/мл - 1,25±0,34 пг/мл, <0,05).

Таблиця 2

Порівняльний аналіз рівня IFN α в крові хворих з рецидивуючою ВПГ 1/2 інфекцією з середньо-тяжким і тяжким перебігом до, після лікування та у віддалений період (M±σ)

Групи	Здорові (n=44)	Середньо-тяжкий і тяжкий перебіг (інозин пранорбекс +ацикловір)			P 1-2	P 1-3	P 1-4	P 2-3	P 2-4	P 3-4
		до лікування (n=88)	після лікування (n=88)	віддалений період (n=88)						
Показник	1	2	3	4						
IFN α, пг/мл (слина)	8,32±2,98	11,5±2,55	10,40±1,27	8,84±1,04	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05
IFN α, пг/мл (кров)	2,00±0,31	5,35±1,72	1,43±0,23	1,25±0,34	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05

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

Враховуючи невиражену динаміки 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 з середньо-тяжким і тяжким перебігом.

Таким чином, згідно отриманих нами даних можемо відмітити 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 з середньо-тяжким і тяжким перебігом, що в свою чергу свідчить

про стабілізацію інтерферогенезу як результат зменшення простого герпесвірусного навантаження.

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

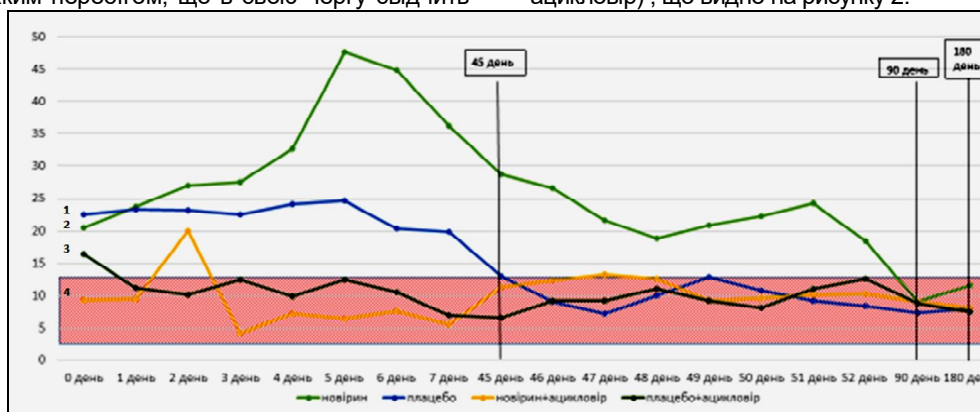


Рис.2. Порівняльний аналіз концентрації IFN-α у слині до лікування, лікування та у віддалений період у хворих з рецидивуючою HSV1/2-інфекцією з легким та середньо-тяжким і тяжким перебігом, які отримували різні схеми лікування (інозин пранорбекс і інозин пранорбекс +ацикловір та плацебо і плацебо+ацикловір)

Як видно з поданих даних рисунку 2 рівень IFN- $\alpha$ , до лікування вихідний рівень IFN- $\alpha$  в слині хворих дослідних і контрольних груп вірогідно не відрізнявся. З другого дня в слині в хворих дослідної групи (зелений колір), які отримували інозин пранобекс його концентрація почала підвищуватися і коливалась в межах 23,74 – 47,58 пг/мл протягом семи днів. Починаючи з 45 дня рівень IFN- $\alpha$  в слині почав поступово знижуватися (від 28,88 $\pm$ 5,26 пг/мл до 18,41 $\pm$ 8,0 пг/мл. На 90-й день його концентрація знизилась у 2 рази і становила 9,11 $\pm$ 5,44 пг/мл, на 180-й день вірогідно не відрізнялася від попереднього показника (11,50 $\pm$ 4,24 пг/мл). У пацієнтів, які отримували інозин пранорбекс + ацикловір (жовтий колір) концентрація IFN- $\alpha$  в слині протягом перших семи днів була значно нижчою і коливалась в межах 7,28-4,17 пг/мл з максимальним піком на другий день (19,3 $\pm$ 5,26 пг/мл). З 45-го дня вміст IFN- $\alpha$  почав збільшуватися і до 52 дня утримувався в межах 13,3-9,13 пг/мл, а на 90-й та 180-й день – знижувався (вірогідно не відрізнявся від показника здорових осіб (відповідно 9,10 $\pm$ 6,06 пг/мл і 8,24 $\pm$ 5,14 пг/мл). У хворих, які отримували плацебо (синій колір), рівень IFN- $\alpha$  в слині утримувався на високих цифрах (24,72-19,9 пг/мл) тільки перші сім днів. За період 45-52 день рівень IFN- $\alpha$  в слині цих хворих поступово знижувався, коливаючись в межах 13,04-8,04 пг/мл, досягав рівня здорових осіб на 90-й день – 7,40 $\pm$ 4,67 пг/мл і на 180-й день -8,01 $\pm$ 3,94 пг/мл. У хворих, які отримували плацебо+ацикловір (коричневий колір) вміст IFN- $\alpha$  в слині в перші сім днів лікування був вірогідно меншим, ніж у хворих, які отримували інозин пранобексколиваючись в межах 12,46-6,91 пг/мл. Протягом періоду 45-52 день його концентрація залишалася стабільною, дещо збільшилася на 51-й і 52-й день (до 12,55 $\pm$ 6,61 пг/мл) і мала однозначну тенденцію до зниження на 90-й (8,74 $\pm$ 5,56 пг/мл) і 180-й день (7,49 $\pm$ 6,12 пг/мл).

Таким чином, у хворих, які отримували інозин пранобекс, виявлено найбільш тривале підвищення рівня IFN- $\alpha$  в слині та найвищі його величини, які нормалізувалися після лікування і не знижувалися у віддалений період. У хворих, які отримували інозин пранорбекс + ацикловір концентрація IFN- $\alpha$  в слині була меншою, порівняно з хворими, які отримували інозин пранобекс, однак його вміст поступово почав нормалізуватися в процесі лікування і досягнув рівня здорових осіб на 90-й день, залишаючись стабільним у віддалений період. Результати вказують на інтерферонорегулюючу дію інозину пранорбекс у в 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 з середнім і тяжким після лікування - 64,0%, у віддалений період - 70,4%. Загальна ефективність (включала в себе клінічні, вірусологічні та імунологічні показники) усіх лікованих хворих інозин пранобексом після лікування становила 62,2% і у віддалений період – 72,3%.

Отримані нами дані можна порівняти з даними інших досліджень, оскільки в даний час накопичений достатній клінічний досвід застосування як інозину пранобексу, так і ацикловіру у лікування простої герпесвірусної інфекції. Певні проблеми з інтерфероногенезом вказані Шульженко А.Е і Зуйкової І.Н. в дослідженні, яке включало 60 пацієнтів з генітальною формою хронічної рецидивуючої герпесвірусної інфекції, лікованих ацикловіром [27]. Оці-

нка ефективності лікування включала в себе як аналіз клінічних проявів, так і лабораторних показників. Зокрема, визначення показників інтерферонового статусу ( $\alpha$ -IFN та  $\gamma$ - $\alpha$ -IFN), враховуючи, що визначення їх рівня дає інформацію про потенціальну активність інтерферонової системи. Слід нагадати, що роль інтерферонів в формуванні протигерпетичного імунітету не обмежується пригніченням репродукції вірусу чи санацією організму від його активних форм, але і проявляється в регуляції захисних реакцій, зокрема, посилення цитотоксичності НК-клітин. Отже, у пацієнтів, які отримували ацикловір було відмічено 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 сприяє виснаженню синтезу ендогенного інтерферону.

У дослідженні Егорової О.Н., Балабанової Р.М. та ін. навпаки автори вказують на зниження рівня сироваткового інтерферону, що відзначалося вже після перших семи днів застосування ацикловіру [24].

Якщо говорити про застосування інозину пранобекс, то Єлісеєва М.Ю., Минбаєв О.А., 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 Осипової Л.С. вивчалась ефективність інозину пранобексу при рецидивуючому генітальному герпесі [13]. В дослідження було включено 76 жінок у віці 24-41 рік, які були розділені на дві групи: пацієнтки першої отримували протівірусні препарати, інозин пранобекс та пробіотики, другої - те ж саме лікування за виключенням інозину пранобекс. Результати продемонстрували, що в пацієнтів першої групи, які отримували в складі комплексної терапії інозин пранобекс, основні симптоми захворювання зникали на 4-5 день терапії, тоді як у другої-на 7-9 день. Також була відмічена менша кількість рецидивів герпесвірусної інфекції, враховуючи п'ятирічний період спостереження.

Висока терапевтична ефективність інозину пранобекс показана в комплексному лікуванні рецидивуючого герпесу слизової оболонки порожнини рота [20]. Позитивна динаміка полягала у відновленні показників клітинного імунітету, кількості 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 р 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 в подальшому використовувалося для вивчення генетичних та гендерних факторів протигерпетичного захисту.

## Висновки

Аналіз динаміки синтезу IFN- $\alpha$  у пацієнтів 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 в слині та крові в залежності від тяжкості перебігу захворювання.

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

3. Застосування інозин пранобексу в хворих з різним перебігом рецидивуючої ВПГ 1/2-інфекції не викликає місцевої та системної інтєрферонорефрактерності впродовж 12 тижнів лікування.

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

### References

- Amenabar J.J., Duran M.I., Montejo M. Herpes simplex virus encephalitis in a renal transplant patient. *Nefrologia*. 2006; 26 (2): 270-3.
- 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.
- Belikova E.A., Ivanova G.F. Sovremennyye predstavleniya o herpeticheskoy infektsii. *Lekarstvennyy vestnik*. 2015; 3(59), tom 9: 22-27. [in Russian]
- Chopyak V.V. Lektsiyi z klinichnoyi imunologii ta alergologii dlya praktychnykh likariv. 2018: 124-148. [in Ukrainian]
- Fitzgerald P. A., M. Mendelsohn, 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.
- Gyliyk O.G., Bulat L.M. Osoblyvosti diagnostyky dyfuznykh urazen hepatobiliarnoi systemy pry herpesvirusniy infektsiyi v ditey, shcho zumovlena Epstein-Barr virusom (izolovana ta u formi mikst infektsiyi). *Zaporozhye medical journal*. 2018; 20 (4): 503-508. [in Ukrainian]
- Homolyaka I.V., Starosyla D.B., Zarkova L.D. Morfoloichni ta virusologichni kharakterystyky eksperymentalnoi virusnoi infektsiyi, vyklykanoi virusom prostogo herpesu 1 typu. *Laboratorna diagnostyka*. 2012; 2 (60): 41-45. [in Ukrainian]
- Isakov V.A., Isakov D.V. Patogenez i lecheniya socialno znachimykh virusnykh urohenitalnykh infekciy (herpesa i papilomavirusnoy infektsii). *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2014; 23 (1): 6-13. [in Russian]
- Kwiatkowski A., Gallois J., Bilbault N. Herpes encephalitis during natalizumab treatment in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2011. (Epub ahead of print).
- Lebedyik M.N., Zapolsky M. E., Horansky Y.I. Herpeticheskoe porazaniye nervnoy sistemy. *Ukrainskyi zurnal dermatologii, venerologii, kosmetologii*. 2011; 2(41): 92-97. [in Russian]
- Maltsev D.V. Herpesvirusni neyroinfektsiyi liudyny [monografiya]. 2016: 466. [in Ukrainian]
- Mikhaev O.G. Prostyy herpes: patogenez, klinika ta likuvannya. *Zdorovya Ukrainy*. 2015; №25. [in Ukrainian]
- Osypova L.S., Solsky S.Y., Solska T.V. Henitalnyy herpes — pohlyad na problemu. [www.health-ua.com](http://www.health-ua.com) [in Ukrainian]
- Popova O.I. Herpetychna infekciya yak providna medyko-socialna problema. *Sovremennaya stomatologiya*. 2018: 48-50. [in Ukrainian]
- 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 zumovlenu VPH 1/2. *Imunologiya ta alerholohiya*. 2007; №2: 39. [in Ukrainian]
- Pukalyak R.M. Klinichni vypadky atypovykh ta bezsymptomnykh form prostoyi herpesvirusnoy infektsiyi v praktytsi likarya-imunoloha. *Imunologiya ta alerholohiya*. 2007; №1: 70-73. [in Ukrainian]
- Pukalyak R.M. Analiz bezsymptomnykh i atypovykh form HSV 1/2 – infektsiyi v praktytsi likarya-imunoloha. *Materialy naukovopraktychnoyi konferentsiyi "Imunologichni aspekty v klinitsi vnutrishn'oyi medytsyny ta fizyatriyi"*. Ternopil. 2007: 55-56. [in Ukrainian]
- 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.
- 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.
- Savychuk N.O. Kliniko-patohenetichne obgruntuvannya kompleksnoho likuvannya khronichnoyi kandydozno-herpetychnoyi infektsiyi porozhnyny rota u ditey. Avtoreferat dysertatsiyi na zdobuttya naukovoho stupenya doktora medychnykh nauk. – Kyiv, 2001: 24. [in Ukrainian]
- 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.
- 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.
- Vyhovska O.V. Herpesvirusni infektsiyi u ditey: klasyfikatsiya, klinichni formy, provavy, socialno-medychni aspekty. *Dutychnyy likar*. 2016; 4(49): 41-51. [in Ukrainian]
- Yegorova O. N., Balabanova R.M., Lopatina N. Y., A.K. Kapteva, T.P. Fedina, E.G. Sazhyna, E.L. Nasonov, G.N. Chuvirov Sravnitel'naya effektivnost preparatov Panavir i Acyklovir v kompleksnoy terapii revmatoidnogo artrita, oslozhnennogo gerpeticheskoy infektsiyey *Sovremennaya revmatologiya*. 2009; Tom 3, № 2: 42-47. [in Russian]
- Yeliseyeva, M.Y., Mynbayev, O.A., Masikhi K.N., Manukhin I.B., Kundokhova M.S., Tyshenko Ye.A. Sovremennyye vzglyady na gerpeticheskuyu infektsiyu. *Problemy reproduktivnoy meditsyny*. 2009; № 1: 25–35. [in Russian]
- 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.
- Zuikova I.N., Shulzenko A.E., Kuzmin V.N et al. Retsidiviruyushchiy herpes: novyy podhod k lecheniyu *Zhurnal «Dnevnik kazansky meditsinskoy shkoly»*. 2014; №2 (5). [in Russian]

## THE IFN- $\alpha$ SYNTHESIS MONITORING ON LOCAL AND GENERAL LEVELS IN PATIENTS WITH HERPES SIMPLEX VIRUS INFECTION

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

<sup>1</sup> Danylo Halytsky Lviv National Medical University

<sup>2</sup> Ukrainian medical stomatological academy

<sup>3</sup> Lviv Medical Institute

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

*Матеріал надійшов до редакції 10.12.2018 р.*