

Рецидивуючий простий герпес в імуноскпрометованих пацієнтів: тактика ведення

За матеріалами науково-практичної конференції «Бронхіальна астма, алергія, клінічна та лабораторна імунологія – від науки до практики», 28-29 березня, м. Київ

У заході, що відбувся під егідою Міністерства охорони здоров'я України та Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ), узяли участь провідні вітчизняні фахівці, експерти у сфері імунології, суміжних медичних дисциплін.



Доповідь заслуженого лікаря України, завідувача кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, доктора медичних наук, професора Валентини

Володимирівни Чоп'як була присвячена діагностиці та лікуванню рецидивуючої інфекції, зумовленої вірусом простого герпесу.

Герпетична інфекція – одна з найбільш розповсюджених неконтрольованих нейроімунотропних інфекцій людини. Вірусом простого герпесу (herpes simplex virus – HSV) 1, 2 типів інфіковано близько 90% населення земної кулі. У разі нормального функціонування імунної системи в організмі імунокомпетентних осіб вірус перебуває в латентному стані, не спричиняючи захворювання. За несприятливих умов та в імуноскпрометованих пацієнтів відбувається активна реплікація вірусів з виникненням рецидивів інфекції та ураженням різних клітин відповідних органів і систем. Найчастішими проявами цієї інфекції є типові чи атипові висипи різного ступеня тяжкості на шкірі та/або слизових оболонках. Вірус уражає не лише шкіру та слизові оболонки, а й різні системи організму і може порушувати репродуктивну функцію.

Імунні порушення, асоційовані з HSV 1/2 (код МКХ-10 D89.8), виявляють у 9-30% пацієнтів. Такі випадки потребують особливої уваги, оскільки тяжко піддаються традиційному лікуванню за стандартними протоколами, що застосовуються в сімейній медицині. Іноді простий герпес 1 або 2 типу асоціюється з первинними імунодефіцитами. Ці порушення мають свою генетичну «поломку», пов'язану з Toll-like рецепторами 3 типу, насамперед із сигнальним шляхом передачі, що впливає на процесинг вірусу антигенпрезентуючими клітинами. Рецидиви герпетичної інфекції часто виникають в осіб із вторинними імунодефіцитами на тлі тривалої імуносупресивної терапії (цитостатиками, глюкокортикоїдами), після трансплантації, променевої терапії тощо.

Що стосується діагностики і тактики ведення імуноскпрометованих пацієнтів, то для сімейних лікарів критеріями підозри на імунні порушення є рецидиви герпетичної інфекції 1-6 разів на рік або більше й атипові прояви герпетичної інфекції. У таких випадках пацієнта потрібно направити на консультацію до лікаря-імунолога.

Рекомендації для лікаря-імунолога:

- клініка – кількість рецидивів за рік та атиповий перебіг є міжнародними критеріями визначення ступеня тяжкості;
- лабораторні обстеження – ДНК HSV з різних середовищ, специфічні антитіла, авідність антитіл (моніторинг для з'ясування імунокомпетентності пацієнта);
- противірусна терапія залежно від тяжкості перебігу (рівень доказовості А-В);
- замісна IgG-терапія за умов недостатності синтезу антитіл при первинному імунодефіциті або в пацієнтів з низькою чи дуже низькою авідністю (рівень доказовості В);
- рекомендувати вакцинацію з ретельним моніторингом адекватності поствакцинальної відповіді.

Після верифікації діагнозу такі пацієнти потребують постійного спостереження

сімейного лікаря та періодичних консультацій імунолога.

У нашому регіональному центрі клінічної імунології та алергології за період з 2003 до 2018 року обстежено близько 4 тис. імуноскпрометованих пацієнтів.

Працівниками нашої кафедри захищено дві дисертації на цю тему та опубліковано методичні рекомендації «Імунологічні прогностичні критерії формування імунодефіцитних порушень у хворих із часто рецидивуючою інфекцією вірусу простого герпесу 1 та 2 типів».

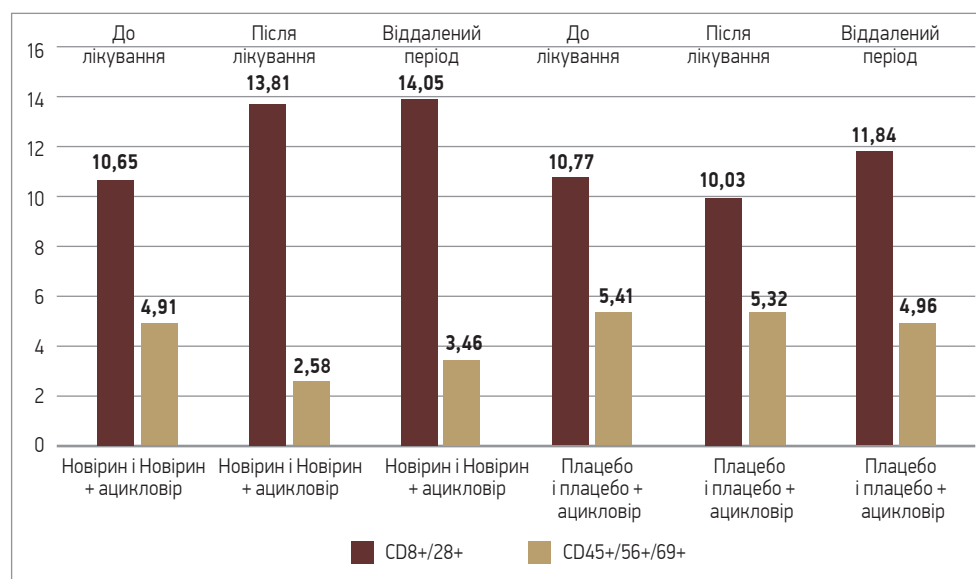


Рис. 1. Порівняльний аналіз показників активізаційних маркерів лімфоцитів у пацієнтів з рецидивуючою інфекцією HSV 1/2

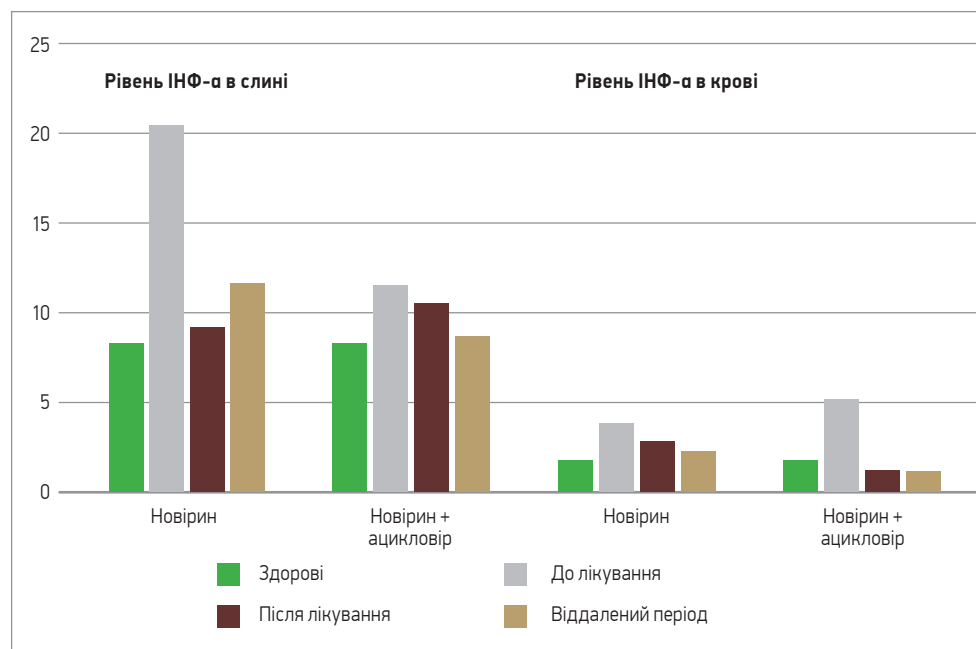


Рис. 2. Порівняльний аналіз рівня ІНФ-а в слині та крові пацієнтів з рецидивуючою інфекцією HSV 1/2 до, після лікування та через 6 міс

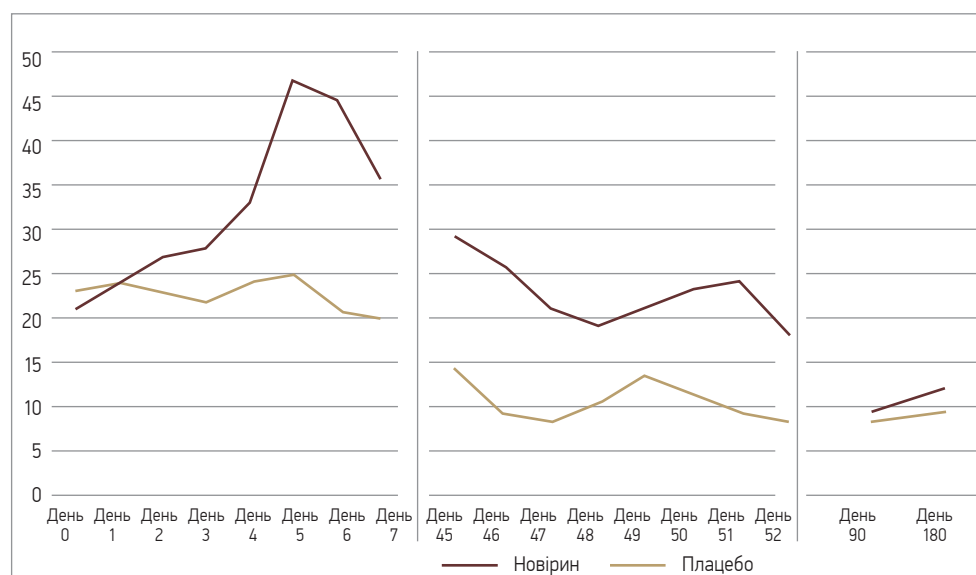


Рис. 3. Порівняльний аналіз концентрацій ІНФ-а в слині під впливом Новіріну і плацебо до лікування, в процесі терапії та у віддаленому періоді

При проведенні молекулярно-імунологічного аналізу залежно від серотипу встановлено, що в 13,8% пацієнтів застосування специфічного імуноглобуліну обов'язкове, в 41,4% – можливе, натомість у 43,7% випадків немає необхідності в його введенні (рівень доказовості С).

Досліджувалися також генетичні особливості імунної відповіді, зокрема ранньої, що забезпечує процеси ферментативної обробки специфічних вірусних антигенів мультифункціональними протеїназами. Вивчено алельний поліморфізм гена LMP2 – ферменту імунопротексоми за умов індукції γ -інтерферону, що виконує передачу специфічної інформації про пептидний склад вірусу і забезпечує адаптивний противірусний імунітет. Частота генотипів Arg/Arg, Arg/His та His/His у практично здорових осіб (група контролю) становила 83,4%, 16,6% та 0% відповідно; у пацієнтів з рецидивуючою інфекцією HSV 1/2 без проявів імунодефіциту домінував генотип Arg/His (60,8%). Третина хворих з рецидивами інфекції і проявами імунодефіциту були носіями гомозиготного генотипу His/His, який узагалі не виявлявся в пацієнтів без імунодефіциту та в здорових осіб (Чоп'як В.В., Пукаляк Р.М., 2010).

У ході вивчення алельного поліморфізму гена рецептора до інтерлейкіну-1 (IL-1RA) у здорових осіб, пацієнтів з рецидивуючою інфекцією HSV 1/2 зі збереженою репродуктивною здатністю і безпліддям показано, що в здорових осіб домінує генотип G/G (93,1%), у хворих з фертильним потенціалом – генотип G/T (84,2%), тоді як у безплідних пацієнтів присутні всі генотипи (G/G 42,5%, G/T 28,4% та T/T 19,1%). Цікаво, що гомозиготний генотип T/T, як і His/His (поліморфізм LMP2) зустрічався в безплідних пацієнтів з рецидивами інфекції простого герпесу (Чоп'як В.В., Шмига Т.В., 2018). Таким чином, генетичне підґрунтя порушень імунної відповіді на герпетичну інфекцію є цілком визначеним.

Проведене в Україні багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження, включало 200 пацієнтів віком від 18 до 75 років з рецидивуючою інфекцією HSV 1/2. Тривалість спостереження становила 180 днів (6 міс), у тому числі 90 днів після завершення терапії. Метою дослідження було оцінити місцеву і загальну інтерферонорефрактерність, а також ефективність і переносимість лікарського препарату Новірін у терапії пацієнтів з рецидивуючою герпесвірусною інфекцією 1/2 типу з ураженням різних органів і систем.

Новірін (АТ «Київський вітамінний завод») – вітчизняний препарат, діючою речовиною якого є інозин пранобекс (точніше молекулярний комплекс інозин / п-ацетамідобензойна кислота / N, N-диметиламіно-2-пропанол у співвідношенні 1:3:3), що має пряму противірусну й імуномодулюючу дію. Противірусна активність забезпечується зв'язуванням із рибосомами уражених вірусом клітин, що уповільнює синтез вірусної і-РНК унаслідок порушення транскрипції і трансляції, у зв'язку із чим пригнічується реплікація вірусів. Опосередкована дія пов'язана з індукцією утворення ендogenous інтерферону (ІНФ). Імуномодулюючий ефект пояснюється впливом на Т-лімфоцити, NK-клітини та макрофаги. Препарат посилює диференціацію пре-Т-лімфоцитів, стимулює проліферацію Т- і В-клітин, підвищує функціональну активність Т-клітин. Новірін значно збільшує продукцію інтерлейкіну-2 лімфоцитами та сприяє експресії його рецепторів на лімфоїдних клітинах; стимулює активність NK-клітин та фагоцитарну активність макрофагів, процесинг та презентацію антигену, що сприяє збільшенню кількості клітин, які продукують антитіла; а також стимулює синтез IL-1, мікробіцидність,

Таблиця. Переносимість препарату Новірин у різних добових дозах за оцінкою пацієнтів				
Оцінка переносимості	Новірин у добовій дозі <4 г			
	Монотерапія, n=56		Комбінація з ацикловіром, n=43	
	абс.	%	абс.	%
Добра	49	87,5	33	76,7
Задовільна	7	12,5	10	23,3
Незадовільна	0	-	0	-
Новірин у добовій дозі ≥4 г				
	Монотерапія, n=56		Комбінація з ацикловіром, n=43	
	абс.	%	абс.	%
Добра	48	87,5	32	74,4
Задовільна	8	14,3	11	25,6
Незадовільна	0	-	0	-

експресію мембранних рецепторів і здатність реагувати на лімфокіни та хемотаксичні фактори. При герпетичній інфекції Новірин значно прискорює утворення специфічних антитіл, що зменшує клінічні прояви захворювання та частоту рецидивів. Препарат запобігає поствірусному послабленню клітинного синтезу РНК та білка в інфікованих клітинах.

Подібний комплексний вплив зменшує вірусне навантаження, нормалізує роботу імунної системи, активізує синтез ендогенного ІНФ, що сприяє стійкості до інфекцій та швидкій локалізації вогнища інфекції. Новірин швидко всмоктується після орального застосування, досягаючи максимальної концентрації в плазмі через 1 год (початок дії – через 30 хв, тривалість – до 6 год). Інозин метаболізується як пуриновий нуклеотид з утворенням сечової кислоти; інші компоненти виводяться нирками у формі глюкуронових й окисних похідних та в незміненому вигляді. Повне виведення препарату та його метаболітів відбувається через 48 год без кумулятивного ефекту. Така широка імунотропна дія препарату дозволила нам окреслити точкові впливи на певні функції імунної відповіді в імуноскопрометованих пацієнтів.

У дослідженні пацієнтам з легким перебігом препарат призначали в дозі 100 мг/кг/добу впродовж 14 днів, у подальшому – по 50 мг/кг/добу до 3 міс. За умови середньотяжкого / тяжкого перебігу препарат застосовувався в дозі 100 мг/кг/добу в комбінації з ацикловіром 1600 мг/добу впродовж 14 днів, потім – у монотерапії по 50 мг/кг/добу до 3 міс.

Методи дослідження включали аналіз клінічних даних; лабораторні дослідження (загальні аналізи крові й сечі, біохімічний аналіз крові, у тому числі рівень сечової кислоти в крові та сечі); визначення специфічної імунної відповіді – титр IgM та IgG до HSV 1/2; реплікативна активність вірусу за результатами полімеразної ланцюгової реакції HSV 1/2 у трьох середовищах (кров, слина, зсрібок з місця ураження); активізаційні маркери цитотоксичних лімфоцитів CD8+CD28+ / CD8+CD28- та проліферативної активності NK-клітин CD45+CD56+CD69+ / CD45+CD56+CD69-; ІНФ-α в крові та слині з визначенням інтерферонорефрактерності; ультразвукове дослідження нирок, органів черевної порожнини.

Як показали результати дослідження, через 6 міс кількість реплікативних копій вірусу суттєво зменшилася під впливом лікування схемами, що містили Новірин: у крові вірус не визначався, в слині кількість його копій зменшилася в 3,5 рази, у зсрібку – у 2,9 разу. Натомість при застосуванні плацебо-місних схем через 6 міс кількість копій вірусу в крові знизилася в 6,4 разу, в слині – у 2,2 разу, у зсрібку – у 2,3 разу.

Аналіз активізаційних маркерів продемонстрував чіткий регуляторний ефект Новірину. При його використанні в порівнянні з плацебо збільшувалася кількість Т-цитотоксичних клітин з одночасним зменшенням проліферативної активності NK-клітин (рис. 1).

Незважаючи на те що Новірин має підвищувати рівні ендогенних ІНФ, в учасників нашого дослідження високі рівні ІНФ-α в крові та слині виявлялися лише на початку лікування. Після терапії та у віддаленому періоді рівні синтезу цього цитокіна стабільно знижувалися (рис. 2).

Лінійний регресивний аналіз виявив зв'язок між рівнем ІНФ-α в слині та кількістю функціонально активних цитотоксичних лімфоцитів CD8+CD28- до лікування, після терапії та у віддаленому періоді, причому в останньому випадку цей зв'язок був більш вираженим ($r^2=0,41$; $r^2=0,45$ та $r^2=0,49$ відповідно).

Порівняльний аналіз концентрацій ІНФ-α у слині (рис. 3) та крові під впливом препарату Новірин та плацебо не показав місцевої і загальної інтерферонорефрактерності.

Препарат Новірин добре переносився, суттєвих побічних ефектів не зареєстровано (табл.).

Отже, рецидиви й атиповий перебіг інфекції HSV 1/2 є проявами імунодефіциту. У цьому випадку сімейний лікар має запідозрити, а лікар-імунолог – верифікувати імунологічний діагноз.

Застосування Новірину в монотерапії та в комбінації з ацикловіром сприяло

стабілізації функціональних противірусних клітинних імунних механізмів: зниженню рівня CD56+CD69+-лімфоцитів та збільшенню числа CD8+CD28+-лімфоцитів. Після лікування та у віддаленому періоді посилювався зв'язок між кількістю цитотоксичних лімфоцитів, проліферативною здатністю натуральних кілерів та синтезом ІНФ-α, що опосередковано вказує на зменшення вірусного навантаження. Загальна ефективність лікування Новірином становила 62,2%, у віддаленому періоді – 72,3%.

Застосування Новірину у хворих з різним перебігом рецидивуючої інфекції HSV 1/2 не зумовлює місцевої та системної інтерферонорефрактерності впродовж 6 міс. Встановлена безпека застосування препарату Новірин у добовій дозі 50 мг/кг (до 4,0 г) та добовій дозі 100 мг/кг (понад 4,0 г) після лікування та у віддаленому періоді.

Підготувала **Ольга Корольук**



СВІТОВІ НАУКОМЕТРИЧНІ БАЗИ ДАНИХ

лікування різноманітних вірусних захворювань

Multicenter randomized study of INOSINE PRANOBEX versus acyclovir in the treatment of recurrent herpes labialis and recurrent herpes genitalis in Chinese patients.

[INOSINE PRANOBEX - cytotoxic activities and effect of on replication of human parainfluenza viruses (HPIV-2, HPIV-4), enteroviruses (CA16, EV71) and adenoviruses (HAdV-2, HAdV-5) in vitro].

INOSINE PRANOBEX is safe and effective for the treatment of subjects with confirmed acute respiratory viral infections: analysis and subgroup analysis from a Phase 4, randomised, placebo-controlled, double-blind study.

Oral INOSIPLEX in the treatment of cervical condylomata acuminata: a randomised placebo-controlled trial.

Immunomodulatory effects of INOSINE PRANOBEX on cytokine production by human lymphocytes.

[Immunomodulatory treatment of lymphopenia after infectious mononucleosis].

КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

Інформація про лікарський засіб, призначена для розповсюдження серед медичних і фармацевтичних працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Перед застосуванням уважно ознайомтесь з інструкцією та проконсультуйтеся з лікарем.
Ресстраційне посвідчення МОЗ України № UA/12436/01/01 від 12.04.2017.

Виробник. АТ «Київський вітамінний завод». Місцезнаходження. Україна, 04073, м. Київ, вул. Копилівська, 38. www.vitamin.com.ua