

The reported clinical case demonstrates the feasibility of active management of virus-infected pregnant women using antiviral and immunomodulating medications with regard to the period of pregnancy, advocating the cesarean delivery.

Key words: human papillomavirus infection, pregnancy, uterine cervix, immunomodulation.

*Рецензент – проф. Ліхачов В. К.
Стаття надійшла 17.03.2018 року*

DOI 10.29254/2077-4214-2018-1-2-143-151-157

УДК 616.98:578.825:612.017:575.22

Лядова Т. І., Волобуєва О. В., Гаміловська А. П., Павлікова К. В.

ЕФЕКТИВНІСТЬ РІЗНИХ СХЕМ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ФОРМИ ЕПШТЕЙНА-БАРР ВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна (м. Харків)

t.lyadova@karazin.ua

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Робота виконана на кафедрі загальної та клінічної імунології та алергології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна та клінічних базах кафедри Обласної клінічної інфекційної лікарні м. Харкова в 2009-2016 рр. в рамках науково-дослідної теми: «Вивчення ролі імунних, аутоімунних та метаболічних порушень в патогенезі та наслідках інфекційного процесу, викликаного герпесвірусами», № державної реєстрації 0112U005911.

Вступ. Актуальність вивчення Епштейна-Барр вірусної інфекції (ВЕБ) в патології людини має величезне значення. Це обумовлено значною епідеміологічною роллю і соціальною значимістю. Так, згідно епідеміологічним даним, при досягненні повноліття більше 90% людей є інфікованими вірусом Епштейна-Барр [1,2]. Неухильне зростання числа групи захворювань, спричинених цим вірусом, як серед дорослих, так і дітей, обумовлює необхідність всебічного вивчення і розробки ефективних методів профілактики і лікування [3].

Слід зазначити, що протягом тривалого часу ВЕБ-інфекцію асоціювали виключно з інфекційним мононуклеозом (ІМ), але в останні роки він все частіше діагностується серед дорослого населення [3,4]. Поліморфізм клінічних проявів ВЕБ-інфекції характеризується широким різноманіттям – це інапарантні, маніфестні форми, хронічні персистуючі форми. У клінічній практиці зустрічаються форми ІМ при яких крім класичної тріади, можливі й інші клінічні прояви, пов'язані з ураженням серця: міо-, ендо- або перикардити; центральної та периферичної нервової системи: менінгіти, менінгоенцефаліти, моно- або полірадикуло-неврити; нирок: нефрити; залозистих органів: панкреатити або орхіти та ін. [4,5]. В даний час ВЕБ пов'язують з лихоманкою неясного генезу, низкою лімфопроліферативних, онкологічних, демієлінізуючих, аутоімунних, невроло-гічних та інших захворювань. ВЕБ вважається одним з найбільш поширених збудників опортуністичних інфекцій [5-8]. Таке різноманіття клінічних форм ВЕБ-інфекції стає зрозумілим, якщо врахувати, що ВЕБ-інфекція є інфекційною хворобою з хронічною персистенцією вірусу.

Особливостями патогенезу ВЕБ-інфекції є те, що найбільший тропізм даний вірус проявляє по відношенню до імунокомпетентних клітин, а саме, до лімфоцитів з фенотипом CD (21+), моноцитів, макрофагів, нейтрофілів і епітеліоцитів носоглотки, що визначає характер клінічних уражень, тому по суті цей процес є інфекцією імунної системи. Активна проліферація вірусу у всіх лімфопроліферативних органах призводить до структурних змін, які зачіпають усі ланки імунної системи, порушення яких мають комбінований характер, що є причиною тривалого перебігу захворювання і довічної персистенції вірусу та неблагоприємних наслідків хвороби [8-10].

В останні роки доведено, що ініціаторами імунної відповіді в організмі людини є цитокіни (ЦК), які не тільки беруть активну участь у формуванні регуляторних захисних реакцій, а й забезпечують гомеостаз організму в цілому [2,3]. Дисбаланс в системі продукції ЦК – ключова ланка імунних порушень при ВЕБ-інфекції, який може призводити до тривалої персистенції ВЕБ, частим рецидивам і прогресуванню захворювання. З цих позицій, ВЕБ-інфекцію можна розглядати як «незбалансовану цитокінемію», тому вивчення даних щодо продукції основних регуляторних ЦК з встановленням типів імунної відповіді при ВЕБ-інфекції, зв'язок з аутоімунними процесами та розвитком ускладнень є вельми актуальними і потребує подальшого вивчення [3].

Прогнозування результатів ВЕБ-інфекції залежить від наявності та ступеня вираженості імунної дисфункції, генетичної схильності до тих чи інших ВЕБ-асоційованих захворювань, а також від наявності ряду зовнішніх чинників (стреси, інфекції, операційні втручання, несприятливий вплив навколишнього середовища), які пошкоджують імунну систему.

Незважаючи на значні успіхи, в арсеналі сучасної медицини дотепер відсутня достатньо досконала етіотропна терапія ВЕБ-інфекції, яка б дозволяла елімінувати персистуючий вірус з організму людини, тому проведення досліджень, що визначаються необхідністю пошуку ефективних схем терапії, які направле-

ні на реабілітацію імунної системи, сприянню регресії порушень та профілактику рецидивів при різних формах ВЕБ-інфекції є вельми актуальним.

Мета роботи: оцінити ефективність препарату алокін-альфа та віферону при корекції імунних порушень у хворих з хронічними формами ВЕБ-інфекції.

Об'єкт і методи дослідження. Усім хворим проводили загальноприйнятні та спеціальні біохімічні дослідження: клінічний аналіз крові, сечі, біохімічні дослідження у динаміці захворювання.

Матеріалом для дослідження була сироватка хворих на ВЕБ-інфекцію, яка була отримана в період розпалу захворювання. Кров для досліджень збирали натще із ліктьової вени у кількості 10 мл у стерильну пробірку типу «Епендорф».

Специфічні протівірусні антитіла (VCA-IgM, EA-IgM і EBNA-IgG) в сироватці крові визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу (тІФА) наборами виробництва «IBL» (Німеччина) і «Вектор-Бест» (РФ) згідно з наведеними інструкціями. У частини пацієнтів для диференціально-діагностики проводили серологічні обстеження на вірус простого герпесу-1 (ВПГ-1), вірус простого герпесу-2 (ВПГ-2), цитомегаловірусу, токсоплазми, віруси гепатитів (А, В і С), ВІЛ-інфекцію. Для цього використовували наступні тест-системи для тІФА: анти-ВГА-IgM, анти-ЦМВ-IgM, анти-Токсо-IgM, HBsAg, анти-HCV-total і анти-ВІЛ-1+2-total, виробництва: «Вектор-Бест» (РФ), «IBL» (Німеччина).

Для виявлення ДНК ВЕБ методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) із зворотною транскрипцією з гібридизаційно-флуоресцентною детекцією продуктів ампліфікації використовували набори реагентів «Амплісенс» (Росія). Виділення ДНК із зразків проводили за допомогою набору для виділення ДНК фірми «Минипреп» (Силекс М, Росія), використовуючи методику сорбції ДНК на сорбенті по Boom R. та співавт., 1990. Ампліфікацію ДНК проводили з використанням набору «Ампліфікація ДНК» (Силекс-М, Москва) на ампліфікаторі БІС.

Геномну ДНК виділяли за допомогою «Комплекту для виділення ДНК/РНК з сироватки або плазми крові» (ЛитТех, Росія).

Сироваткові концентрації досліджуваних ЦК: ІІІ-ІІ, ФНО- α , ІЛ-6, ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-10 визначали за допомогою тест-систем ТОВ «Протеїновий контур» (Санкт-Петербург, Росія), використовуючи інструкцію виробника з використанням твердо фазного імуноферментного аналізу (тІФА).

Результати досліджень опрацьовано методом варіаційної та кореляційної статистики з використанням програми «Statistica 10.0 for Windows». Для кожного варіаційного ряду розраховували середню арифметичну (M), середнє квадратичне відхилення (σ), середню помилку середньої арифметичної (m). Також використовувалися методи параметричної й непараметричної статистики. Кількісний і якісний аналіз внутрішньосистемних і міжсистемних кореляційних зв'язків проводився з використанням методу кореляційних структур та послідовного аналізу Вальда.

Результати дослідження та їх обговорення. Встановлення діагнозу хронічної ВЕБ-інфекції (ХВЕБ) проводилося на підставі клінічних проявів, скарг та результатів лабораторних досліджень. Приймалися до уваги клінічні ознаки, що свідчать про активність вірусної інфекції: лихоманка, лімфаденопатія, наявність хронічних запальних вогнищ в ротоглотці і носоглотці, симптоми астенизації. Крім того, оцінювалися вираженість і особливості мононуклеозоподібного синдрому, враховувалась наявність проявів супутньої патології.

Критеріями відбору пацієнтів в групу ХВЕБ була наявність скарг: швидка стомлюваність, загальна слабкість, емоційна лабільність, депресивні стани, безсоння, головний біль, озноб, дискомфорт в горлі, болі в м'язах. При клінічному обстеженні звертали увагу на збільшення лімфатичних вузлів, субфебрильну лихоманку, гіперемію ротоглотки. У окремих пацієнтів відзначалася гепатоспленомегалія.

У якості етіотропної терапії використовували валцикловір по 1000 мг 3 рази на добу у різних групах та імуномодулятор алокін-альфа по 1,0 мл підшкірно 1 раз в два дні (курс 6 ін'єкцій). Ефективність проведеної терапії у хворих на ВЕБ-інфекцію оцінювали на підставі клінічних даних, досягнення біохімічної, лабораторної та вірусологічної ремісії (зникнення ДНК ВЕБ або зниження рівня віремії).

Алокін-альфа у своєму складі містить алоферону 1 мг. Це протівірусний препарат, володіє активністю відносно вірусів грипу, гепатиту С і В, першого і другого типу вірусів герпесу, а також вірусу папіломи людини (зокрема щодо онкогенних штамів папіломавірусу людини). У своєму складі містить алоферон – олігопептид, індукуючий синтез ендогенних інтерферонів і активує систему природних кілерів. Механізм дії направлений на сприяння розпізнавання і лізис цитотоксичними лімфоцитами дефектних клітин.

Алоферон малотоксичний, не викликає розвиток алергічних реакцій, а також не має тератогенної, мутагенної та ембріотоксичної дії та канцерогенного ефекту. В ході досліджень препарат не виявляв негативної дії на репродуктивну систему тварин і людини. При підшкірному введенні алоферон швидко проникає в системний кровоток і взаємодіє з клітинами. Протягом 2 годин після введення препарату у пацієнтів відзначається підвищення концентрацій інтерферону, яке в ході досліджень зберігалось протягом 6-8 годин (при цьому рівень інтерферону перевищував звичайний фоновий в 2-2,5 рази). Підвищена активність природних кілерів зберігалася протягом 7 днів після одноразового введення алоферону.

Віферон – комплексний препарат, що містить людський рекомбінантний інтерферон альфа-2b, аскорбінову кислоту і альфа-токоферолу ацетат. Препарат має протівірусну, імуномодулюючу та антипроліферативну дію, підсилює активність Т-хелперів, цитотоксичних Т-лімфоцитів, підвищує фагоцитарну активність, інтенсивність диференціювання В-лімфоцитів. Інтерферон (ІФН) не володіє прямою протівірусною дією, але викликає в клітині, що ура-

Таблиця 1.

Характеристика та тривалість клінічних симптомів у хворих на ХВЕБ при використанні різних схем терапії (M±m), дні

Клінічні симптоми	1-ша група (комбінована терапія)	2-га група (базисна терапія)
Тривалість астеновегетативного синдрому	11,4± 0,3 ¹	17,5±0,7
Тривалість ураження лімфоглотки	7,3± 1,2 ¹	12,5±1,6
Тривалість лімфаденопатії	15,5± 0,5 ¹	21,7±1,6
Тривалість артралгій, міалгій, невралгій	14,5± 1,4 ¹	20,6±1,3
Тривалий субфебрилітет	10,1± 0,4 ¹	14,4±0,7
Гепатолієнальний синдром	7,4± 0,6	8,2±0,5
Реактивація ХВЕБ упродовж року, кількість епізодів	0 ¹	2,7±0,6

Примітки: ¹ – вірогідна різниця з показниками хворих, які отримували базисну терапію (p<0,05).

жена вірусом, зміни, які перешкоджають розмноженню вірусу. Для підвищення ефективності дії ІФН до складу препарату внесено аскорбінову кислоту і токоферолу ацетат, які є потужними антиоксидантами і мембрано-стабілізуючими компонентами. У такій комбінації ефективність ІФН зростає в 10-15 разів. Крім того, це підсилює імуномодуючу дію ІФН на Т- і В-лімфоцити, призводить до нормалізації вмісту імуноглобуліну Е, зменшує прояв побічних ефектів. При застосуванні Віферону навіть протягом тривалого часу не утворюються антитіла, які нейтралізують ІФН. Курс лікування Віфероном складав 1 000 000 МО двічі на день з інтервалом у 12 годин протягом 10 днів у вигляді ректальних супозиторіїв.

Вивчення ефективності різних схем терапії було проведено у 40 хворих на ХВЕБ, серед них I група – 20 хворих, у комплексному лікуванні яких використовувався алокін-альфа, віферон та валацикловір. У II групу (група порівняння) увійшли 20 хворих на ХВЕБ, які одержували лише противірусне лікування – валацикловір. Отримані результати щодо динаміки клінічних проявів ХВЕБ представлені в **табл. 1**. Групи були рандомізовані за віком, статтю, тривалістю хвороби.

Аналіз даних, представлених у **таблиці 1** дозволив встановити, що серед хворих на ХВЕБ найбільш тривалим клінічним синдромом був синдром лімфаденопатії який проявлявся скаргами на збільшення передньошийних і задньошийної лімфатичних вузлів. Серед хворих, що отримували базисну терапію він складав 21,7±1,6 дні, тоді як у групі хворих, що отримували комбіновану терапію – 15,5±0,5 дні (p<0,05). Також у хворих, що отримували базисну терапію вірогідно довше зберігались прояви артралгій, міалгій та невралгій – 20,6±1,3 проти 14,5±1,4 дні

(p<0,05). Тривалість астеновегетативного синдрому складала 17,5±0,7 дні у хворих з базисною терапією, тоді як у групі хворих з комбінованою терапією – 11,4±0,3 дні (p<0,05). Ураження дихальних шляхів та лімфоглотки у вигляді фарингіту та тонзиліту вірогідно довше зберігались у групі хворих з базисною терапією 12,5±1,6 проти 7,3±1,2 (p<0,05). Також між групами хворих статистичною вірогідністю відзначалася й тривалість субфебрилітету – 14,4±0,7 проти 10,1±0,4 днів (p<0,05).

Слід зазначити, що тривалість гепатоспленомегалії не відрізнялися між показниками груп порівняння (p>0,05). Диспансерне спостереження протягом року дозволило встановити вірогідно частішу реактивацію ВЕБ-інфекції у групі хворих, які приймали лише на базисну терапію порівняно з групою пацієнтів, що приймали комбіновану терапію (p<0,05).

У більшості хворих на ХВЕБ дані клінічного обстеження свідчили про поліморфність і неспецифічний характер клінічних проявів, характеризувались стій-

Таблиця 2.

Динаміка основних субпопуляцій лімфоцитів периферичної крові хворих на ХВЕБ залежно від проведеної терапії (M±m)

Групи хворих		CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD16 ⁺	CD20 ⁺	CD25 ⁺	CD4 ⁺ / CD8 ⁺
ХВЕБ (n=40)	(%)	78,21±1,15 ¹	39,16±1,02	37,11±2,28 ¹	18,51±0,6 ¹	18,23±0,32 ¹	19,40±1,72	1,84±0,08 ¹
	(×10 ³ /мк)	3,22±0,06 ¹	0,86±0,04	1,43±0,03 ¹	0,62±0,02 ¹	0,31±0,02	0,39±0,08	
Після завершення комбінованої терапії (n=20)	(%)	73,21±1,11 ²	41,18±1,05	30,82±1,17 ^{2,3}	15,8±0,6 ²	14,37±0,19 ^{2,3}	17,4±1,66	2,14±0,07 ¹
	(×10 ³ /мк)	1,94±0,05 ^{1,2,3}	0,84±0,04	0,8±0,05 ^{1,2,3}	0,44±0,03 ^{1,2}	0,29±0,03	0,33±0,06	
Після завершення базисної терапії (n=20)	(%)	76,33±1,16 ¹	39,22±1,01	34,13±2,19 ¹	16,59±0,5 ^{1,2}	18,11±0,22 ¹	19,1±1,53	1,97±0,11 ¹
	(×10 ³ /мк)	2,88±0,07 ^{1,2}	0,86±0,03	1,28±0,04 ^{1,2}	0,51±0,02 ^{1,2}	0,3±0,03	0,38±0,07	
Контроль (n=20)	(%)	71,5±1,5	42,0±1,31	29,4±1,9	14,52±0,44	13,5±0,41	16,0±0,45	2,46±0,12
	(×10 ³ /мк)	1,63±0,08	0,84±0,05	0,48±0,09	0,3±0,01	0,27±0,02	0,35±0,03	

Примітки: ¹ – вірогідна різниця з показниками контрольної групи (p<0,05), ² – вірогідна різниця з показниками до лікування (p<0,05), ³ – вірогідна різниця з показниками хворих, які отримували базисну терапію (p<0,05).

Динаміка ЦІК та Іg у периферичній крові хворих на ХВЕБ залежно від проведеної терапії (M±m)

Групи обстежених	ЦІК (од)	Ig A (г/л)	Ig M (г/л)	Ig G (г/л)
ІМ, до початку терапії (n=40)	18,62±0,57 ¹	2,55±0,2	1,34±0,12	18,05±1,16 ¹
Після завершення комбінованої терапії (n=20)	14,3±0,6 ^{2,3}	2,1±0,05	1,1±0,05 ³	14,7±0,5 ^{1,2,3}
Після завершення базисної терапії (n=20)	16,6±0,7 ¹	2,0±0,04	1,4±0,04	16,6±0,51 ¹
Контроль (n=20)	12,0±1,3	2,23±0,61	0,99±0,27	11,58±0,9

Примітки: ¹ – вірогідна різниця з показниками контрольної групи (p<0,05), ² – вірогідна різниця з показниками до лікування (p<0,05), ³ – вірогідна різниця з показниками хворих, які отримували базисну терапію (p<0,05).

кістю і більшою тривалістю у групі хворих, що отримували лише базисну терапію.

У хворих на ХВЕБ після проведеної терапії відбувалася позитивна динаміка в даних імунограми з тенденцією до нормалізації окремих показників (табл. 2).

Так, після комплексного лікування спостерігалась тенденція до зниження рівнів CD3⁺ з 78,21±1,15% та 3,22± 0,06 × 10³/мкл до 76,33±1,16% (p>0,05) та 2,88±0,07 × 10³/мкл (p<0,05) – у хворих після проведеної базисної терапії та до 73,21±1,11% (p<0,05), та 1,94±0,05 × 10³/мкл (p<0,05) – після комбінованої терапії алофероном та віфероном. Слід зазначити, що між групами дослідження не було визначено вірогідності між абсолютними показниками CD3⁺: 76,33±1,16% та 2,88±0,07 × 10³/мкл проти 73,21±1,11% (p>0,05), та 1,94±0,05 × 10³/мкл (p<0,05). Порівняно з контрольними даними досліджувані показники відрізнялися вірогідністю (p<0,05).

Дослідження рівнів CD4⁺ дозволило виявити тенденцію до підвищення як відносних, так і абсолютних показників у групах дослідження, однак достовірної вірогідності встановлено не було (p>0,05). Рівні CD8⁺ у хворих на ХВЕБ характеризувалися вірогідним зменшенням показників з 37,11±2,28% та 1,43±0,03 × 10³/мкл до 34,13±12,19 (p>0,05), та 1,28±0,04 × 10³/мкл (p<0,05) у хворих з базисною терапією та 30,82±1,17% (p<0,05) та 0,8±0,05 × 10³/мкл (p<0,05) у хворих після комбінованої терапії. Встановлено, що відмінності у показниках CD8⁺ між групами хворих із базисною та комбінованою терапією також були вірогідними 34,13±12,19% та 1,28±0,04 × 10³/мкл проти 30,82±1,17% (p<0,05) та 0,8±0,05 × 10³/мкл (p<0,05). Рівні CD16⁺ також знижувалися порівняно з розпадом хвороби і складали – 18,51±0,6% та 0,62±0,02 × 10³/мкл проти 16,59±0,5% (p<0,05) та 0,51±0,02 × 10³/мкл (p<0,05) у хворих з базисною терапією та 15,8±0,6% (p<0,05) та 0,44±0,03 × 10³/мкл (p<0,05) у хворих з комбінованою терапією. Динаміка CD20⁺-лімфоцитів також мала тенденцію до зниження відносно періоду розпаду, однак вірогідні відмінності було встановлено лише серед відносних показників з контрольними даними та між групами порівняння (p<0,05), тоді як абсолютні значення не відрізнялися статистичною вірогідністю між собою (p>0,05). Рівні CD25⁺-лімфоцитів як у відносних так і абсолютних

значеннях мали тенденцію до зниження, але вірогідних відмінностей ні між групами порівняння, ні між контрольними даними встановлено не було (p>0,05). ІРІ вірогідно підвищувався порівняно з показниками контрольних даних 1,84±0,08 до 1,97±0,11 та 2,14±0,07 (p<0,05), але між групами спостереження таких відмінностей виявлено не було (p>0,05).

Таким чином, можна прийти до висновку, що у хворих на ХВЕБ після включення до схеми лікування імуностимулятору алоферону та віфероноу більшість досліджуваних показників мали тенденцію до нормалізації і виявились вірогідно підвищеними порівняно з аналогічними показниками до початку терапії та порівняно показниками хворих які отримували базисну терапію.

Дослідження стосовно динаміки ЦІК та Іg А, М, G у периферичній крові хворих на ХВЕБ залежно від проведеної терапії представлено у табл. 3.

Як видно з таблиці 3 рівні ЦІК між групами хворих мали тенденцію до зниження з 18,62±0,57 до 16,6±0,7 од (p<0,05) порівняно з показниками хворих із базисною терапією та до 14,3±0,6 од (p<0,05) порівняно з показниками хворих із комбінованою терапією. Також між групами порівняння серед хворих з різними варіантами терапії було відзначено статистичну вірогідність – 16,6±0,7 проти 14,3±0,6 од (p<0,05).

Рівні ІgА не відрізнялися статистичною вірогідністю і знаходилися в межах контрольних значень як у розпалі хвороби, так і після проведених схем терапії. Вміст ІgМ не мав вірогідних відмінностей порівняно з контрольними показниками та у хворих до початку терапії та після проведення курсів терапії 0,99±0,27 проти 1,34±0,12; 1,4±0,04 та 1,1±0,05 г/л (p>0,05), а в групі хворих, що отримувала комбіновану терапію показники відрізнялися статистично від показників групи, що отримували базисну терапію – 1,4±0,04 проти 1,1±0,05 г/л (p<0,05). Рівні ІgG відрізнялися вірогідними змінами порівняно з показниками контрольних значень серед всіх груп порівняння (p<0,05). Слід зазначити, що вірогідні відмінності ІgG відзначалися між показниками у хворих після комбінованої терапії порівняно з показниками груп хворих до лікування та після базисної терапії – 14,7±0,5 проти 18,05±1,16 та 16,6±0,51 г/л (p<0,05), однак між групами хворих до початку лікування і після базисної терапії статистично вірогідних відмінностей виявлено не було (p>0,05).

Динаміка рівнів основних ЦК в сироватці крові хворих на ХВЕБ залежно від проведеної терапії представлена в табл. 4.

Динаміка рівнів основних цитокінів у хворих на ХВЕБ залежно від проведеної терапії (M±m)

Показники	Контроль (n=20)	До початку лікування (n=40)	Після завершення комбінованої терапії (n=20)	Після завершення базисної терапії (n=20)
ІЛ-1β, пкг/мл	32,42±2,02	62,57±6,72 ¹	33,18±3,8 ^{2,3}	42,45±5,72
ФНП-α, пкг/мл	29,42±2,4	58,1±5,12 ¹	33,4±7,1 ²	37,4±6,3
ІЛ-6, пкг/мл	39,65±1,8	100,44±12,1 ¹	45,5±9,4 ^{2,3}	80,35±11,2 ¹
ІЛ-2, пкг/мл	39,62±2,06	78,14±8,02 ¹	49,28±6,8 ^{2,3}	74,75±7,5 ¹
ІЛ-4, пкг/мл	20,72±1,66	75,64±7,2 ¹	45,61±5,4 ^{1,2,3}	58,64±6,4 ¹
ІЛ-10, пкг/мл	18,77±1,14	88,42±6,2 ¹	28,44±3,3 ^{1,2,3}	53,65±6,3 ¹

Примітки: ¹ – вірогідна різниця з показниками контрольної групи (p<0,05), ² – вірогідна різниця з показниками до лікування (p<0,05), ³ – вірогідна різниця з показниками хворих, які отримували базисну терапію (p<0,05).

Так, при дослідженні рівнів ІЛ-1β до початку лікування було виявлено вірогідне підвищення його показників з контрольними даними – 62,57±6,72 проти 32,42±2,02 пкг/мл (p<0,05). Вірогідних відмінностей між рівнями ІЛ-1β у групах до початку терапії та після завершення базисної терапії встановлено не було 62,57±6,72 проти 42,45±5,72 пкг/мл (p>0,05). Однак середні рівні ІЛ-1β у хворих після комбінованої терапії відрізнялися вірогідністю з даними до початку лікування та після базисної терапії – 33,18±3,8 проти 62,57±6,72 пкг/мл (p<0,05) та 42,45±5,72 пкг/мл (p<0,05).

Рівні ФНП-α відрізнялися до початку лікування порівняно з показниками контрольної групи – та 58,1±5,12 пкг/мл проти та 29,42±2,4 (p<0,05) з тенденцією до зниження у групі хворих, які знаходилися на базисній терапії – 37,4±6,3 пкг/мл (p>0,05). У групі хворих, які приймали комбіновану терапію рівень ІЛ-1β відрізнявся вірогідністю з показниками хворих до початку лікування – 33,4±7,1 проти 58,1±5,12 пкг/мл (p<0,05), однак статистичної вірогідності між групами хворих, які отримували базисну терапію, виявлено не було – 33,4±7,1 проти 37,4±6,3 пкг/мл (p>0,05). Рівні прозапального ІЛ-6 у хворих на ХВЕБ до початку лікування та після проведеної базисної терапії вірогідно відрізнялися від контрольних значень – 39,65±1,8 порівняно з 100,44±12,1 та 80,35±11,2 пкг/мл (p<0,05), тоді як у хворих після комбінованої терапії статистичних відмінностей з контрольними значеннями виявлено не було – 39,65±1,8 проти 45,5±9,4 пкг/мл (p>0,05).

При порівнянні рівнів ІЛ-6 між групами слід зазначити, що після проведення терапії відзначалась тенденція до зниження ІЛ-6 у групі хворих з базисною терапією та вірогідне зниження у групі хворих, що отримували комбіновану терапію – 100,44±12,1 пкг/мл проти 80,35±11,2 пкг/мл (p>0,05) та 45,5±9,4 пкг/мл (p<0,05). Між групами з різними варіантами терапії рівні ІЛ-6 відрізнялися вірогідністю 80,35±11,2 проти 45,5±9,4 пкг/мл (p<0,05).

Дослідження рівнів регуляторного ІЛ-2 дозволило встановити вірогідне підвищення показнику до початку лікування та після проведеної базисної терапії порівняно з контрольними значеннями – 39,62±2,06 пкг/мл проти 78,14±8,02 та 74,75±7,5 пкг/мл (p<0,05), тоді як показники хворих після комбінованої терапії не відрізнялися вірогідністю з контрольними значеннями – 39,62±2,06 проти 49,28±6,8 пкг/мл (p>0,05). При дослідженні рівнів ІЛ-2 після терапії у хворих на ХВЕБ була виявлена незначна тенденція до зниження порівняно з показниками хворих до лікування –

78,14±8,02 проти 74,75±7,5 пкг/мл (p>0,05), тоді як рівні ІЛ-2 після комбінованої схеми терапії мали вірогідні відмінності – 78,14±8,02 проти 49,28±6,8 пкг/мл (p<0,05). Слід зазначити, що між групами хворих, які знаходилися на різних схемах терапії також було виявлено статистичну вірогідність – 74,75±7,5 проти 49,28±6,8 пкг/мл (p<0,05).

Дослідження рівнів протизапальних ЦК також встановило позитивну динаміку на фоні проведеної терапії, однак найбільші відмінності було виявлено у хворих з комбінованої терапією. Так, рівні ІЛ-4 вірогідно відрізнялися з контрольними даними як до початку лікування, так і після проведеної базисної та комбінованої терапії, що свідчило про достатньо затяжний період реконвалесценції у хворих на ХВЕБ. Порівняно з показниками хворих до лікування встановлено тенденцію до зниження ІЛ-2 у групі хворих з базисною терапією з 75,64±7,2 до 58,64±6,4 пкг/мл (p>0,05), тоді як з показниками хворих після комбінованої терапії встановлено статистично вірогідні відмінності – з 75,64±7,2 до 45,61±5,4 пкг/мл (p<0,05). Крім того, виявлено статистично значущі відмінності між групами хворих які знаходилися на різних схемах терапії – 58,64±6,4 проти 45,61±5,4 пкг/мл (p<0,05).

Рівні ІЛ-10 мали схожі динамічні зміни як і рівні ІЛ-4 і відрізнялися вірогідністю у всіх групах порівняно з показниками контрольних даних – 18,77±1,14 проти 88,42±6,2 пкг/мл (p<0,05), 53,65±6,3 пкг/мл (p<0,05) та 28,44±3,3 пкг/мл (p<0,05). Дослідження рівнів ІЛ-10 на фоні базисної терапії встановило тенденцію до зниження показників і відсутність статистичної вірогідності між порівнюваними даними з показниками до початку лікування – 88,42±6,2 проти 53,65±6,3 пкг/мл (p>0,05). Вміст ІЛ-10 у хворих, що знаходилися на комбінованій терапії, навпаки, мали вірогідне зменшення порівняно аналогічних даних групи хворих до початку терапії – 88,42±6,2 проти 28,44±3,3 пкг/мл (p<0,05). Також встановлено вірогідні відмінності між показниками груп хворих з різними схемами лікування – 53,65±6,3 пкг/мл проти 28,44±3,3 пкг/мл (p<0,05).

Аналіз отриманих результатів дозволив встановити, що у хворих на ХВЕБ виявлено зміни у системі клітинної та гуморальної ланок імунітету та різноспрямованості імунної відповіді. Прогресуючий характер змін імунних показників при ХВЕБ вказує на формування вторинного клітинного імунного дисбалансу, активації гуморальної ланки, зміну рівноваги імунорегуляторних медіаторів у бік Th2 при формуванні хронічних форм ВЕБ-інфекції. У періоді реактивації встановлені вірогідні порушення з боку клітинної ланки імунітету, що характеризувалося збільшенням кількості клітин з кіллерною активністю: зрілих Т-лімфоцитів (CD3⁺), цитотоксичних Т-супресорних клітин (CD8⁺), клітин, що експресують активаційний маркер CD25⁺ (рецептор ІЛ-2) та різке падіння CD4⁺/CD8⁺.

Під впливом комплексної імуномодулюючої та противірусної дії з призначенням алоферону та віферону відзначається більш позитивна динаміка імунологічних показників порівняно з показниками хворих, які отримували лише базисну терапію, що

виявляється посиленням проліферативної відповіді та зменшенням рівнів прозапальних та проти-запальних ЦК, та зменшення рівнів показників, що характеризують гуморальну відповідь (ЦІК, ІgM, ІgG).

Висновки. Для корекції імунних порушень у хворих на ВЕБ-інфекцію обґрунтована доцільність застосування у складі комплексної терапії препаратів алокін-альфа (алоферон 1 мг) у вигляді підшкірних ін'єкцій через день курсом 6 ін'єкцій та віферон (1 000 000 МО) двічі на день з інтервалом у 12 годин протягом 10 днів у вигляді супозиторіїв та валацикловір (500 мг) у дозі 1000 мг 3 рази на добу протягом 14-21 днів.

Перспективи подальших досліджень. Поліморфізм клінічних проявів та ускладнень ВЕБ-інфекції, обумовлює необхідність поліпшення клінічної та лабораторної діагностики та лікування цього захворювання. Тому дослідження щодо вивчення ефективності нових схем терапії імуноотропних препаратів на функціональну активність імунокомпетентних клітин є вельми актуальними та перспективними.

Література

1. Vozianova ZH, Hley AI. Infektsiyniy mononukleoz yak polietyloliolichne zakhvoryuvannya. Suchasni infektsiyi. 2004;2:37-41. [in Ukrainian].
2. Drutskaya MS, Belousov PV, Nedospasov SA. Vrozhdennoye raspoznavaniye virusov. Molekulyarnaya biologiya. 2011;45(1):7-19. [in Russian].
3. Isakov VA, Arkhipova Yel, Isakov DV. Gerpsevirusnyye infektsii cheloveka: rukovodstvo dlya vrachey. SPb.; 2006. 303 s. [in Russian].
4. Prokhorova NA, Volchkova YeV, Mikhaylovskaya GV. Klinicheskoye znacheniyе molekulyarno-geneticheskikh i serologicheskikh issledovaniy v diagnostike infektsionnogo mononukleozа. Infektsionnyye bolezni. 2008;6(2):17-20. [in Russian].
5. Cen O, Longnecker R. Latent Membrane Protein 2 (LMP2). Current topics in microbiology and immunology. 2015;391:151-80. DOI: 10.1007/978-3-319-22834-1_5
6. Fukuda M, Kawaguchi Y. Role of the immunoreceptor tyrosine-based activation motif of latent membrane protein 2A (LMP2A) in Epstein-Barr virus LMP2A-induced cell transformation. Journal of Virology. 2014 May;88(9):5189-94. DOI: 10.1128/JVI.03714-13
7. Griffin BD, Gram AM, Mulder A, Van Leeuwen D, Claas FH, Wang F, et al. BILF1 evolved to downregulate cell surface display of a wide range of HLA class I molecules through their cytoplasmic tail. Journal of Immunology. 2013 Feb 15;190(4):1672-84. DOI: 10.4049/jimmunol.1102462
8. Thorley-Lawson DA, Hawkins JB, Tracy SI, Shapiro M. The pathogenesis of Epstein-Barr virus persistent infection. Current opinion in virology. 2013 Jun;3(3):227-32. DOI: 10.1016/j.coviro.2013.04.005
9. Chang CM, Yu KJ, Mbulaiteye SM, Hildesheim A, Bhatia K. The extent of genetic diversity of Epstein-Barr virus and its geographic and disease patterns: a need for reappraisal. Virus Research. 2009 Aug;143(2):209-21. DOI: 10.1016/j.virusres.2009.07.005
10. Bell MJ, Brennan R, Miles JJ, Moss DJ, Burrows JM, Burrows SR. Widespread sequence variation in Epstein-Barr virus nuclear antigen 1 influences the antiviral T cell response. Journal of Infection Diseases. 2008 Jun 1;197(11):1594-7. DOI: 10.1086/587848

ЕФЕКТИВНІСТЬ РІЗНИХ СХЕМ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ФОРМИ ЕПШТЕЙНА-БАРР ВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ

Лядова Т. І., Волобуєва О. В., Гаміловська А. П., Павлікова К. В.

Резюме. Хронічна Епштейна-Барр вірусна інфекція характеризується поліморфністю клінічних проявів та змінами, які зачіпають всі ланки імунної системи, порушення яких мають комбінований характер. Відсутність досконалих схем терапії ВЕБ-інфекції є підставою для дослідження ефективності нових імуноотропних препаратів, що дозволили елімінувати персистуючий вірус та призвести до тривалої ремісії.

Мета роботи: оцінити ефективність препарату алокін-альфа та віферону при корекції імунних порушень у хворих з хронічними формами ВЕБ-інфекції (ХВЕБ). В результаті дослідження встановлено, що у хворих на ХВЕБ виявлено зміни у системі клітинної та гуморальної ланок імунітету та різноспрямованість імунної відповіді. Виявлені зміни імунних показників вказують на формування вторинного клітинного імунного дисбалансу, активації гуморальної ланки, зміну рівноваги імунорегуляторних медіаторів у бік Th2. Реактивація ХВЕБ характеризується збільшенням кількості клітин з кіллерною активністю: зрілих Т-лімфоцитів (CD3⁺), цитотоксичних Т-супресорних клітин (CD8⁺), клітин, що експресують активаційний маркер CD25⁺ (рецептор ІЛ-2) та різким падінням CD4⁺/CD8⁺. Призначення імуномодулюючого препарату алокін-альфа (алоферон) та віферону (рекомбінантного інтерферону α2β) в комбінації з валацикловіром призводить до позитивної динаміки імунологічних показників порівняно з показниками хворих групи порівняння, що виявляється посиленням проліферативної відповіді, зменшенням рівнів прозапальних та проти-запальних цитокінів та зменшенням рівнів показників, що характеризують гуморальну відповідь (ЦІК, ІgM, ІgG).

Ключові слова: хронічна Епштейна-Барр вірусна інфекція, імунна відповідь, цитокіни, противірусна терапія.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ФОРМАМИ ЭПШТЕЙНА-БАРР ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Лядова Т. И., Волобуева О. В., Гамиловская А. П., Павликова К. В.

Резюме. Хроническая Эпштейна-Барр вирусная инфекция характеризуется полиморфностью клинических проявлений и изменениями, затрагивающими все звенья иммунной системы, нарушение которых имеют комбинированный характер. Отсутствие совершенных схем терапии ВЭБ-инфекции является основанием для исследования эффективности новых иммуотропных препаратов, которые позволили бы элиминировать персистирующий вирус и привести к длительной ремиссии.

Цель работы: оценить эффективность препарата аллокин-альфа и препарата виферон при коррекции иммунных нарушений у больных с хроническими формами ВЭБ-инфекции (ХВЕБ). В результате исследования установлено, что у больных ХВЕБ выявлены изменения в системе клеточного и гуморального звеньев иммунитета и разнонаправленность иммунного ответа. Выявленные изменения иммунных показателей указывают на формирование вторичного клеточного иммунного дисбаланса, активации гуморального звена, изменение равновесия иммунорегуляторных медиаторов в сторону Th2. Реактивация ХВЕБ характеризуется увеличением количества клеток с киллерной активностью: зрелых Т-лимфоцитов (CD3⁺), цитотоксических Т-супрессорных клеток (CD8⁺), клеток, экспрессирующих активационный маркер CD25⁺ (рецептор ИЛ-2) и резким падением соотношения CD4⁺/CD8⁺. Назначение иммуномодулирующих препаратов аллокин-альфа (аллоферон) и препарата Виферон (рекомбинантного интерферона α2β) в комбинации с валацикловиром приводит к положительной динамике иммунологических показателей по сравнению с показателями больных с базисной терапией, проявляется усилением пролиферативного ответа, уменьшением уровней провоспалительных и противовоспалительных цитокинов и уменьшением уровней показателей, характеризующих гуморальный ответ (ЦИК, Ig M, Ig G).

Ключевые слова: хроническая Эпштейна-Барр вирусная инфекция, иммунный ответ, цитокины, противовирусная терапия.

THE EFFECTIVENESS OF DIFFERENT REGIMENS OF THERAPY IN PATIENTS WITH CHRONIC FORMS OF EPSTEIN-BARR VIRUS INFECTION

Liadova T. I., Volobueva O. V., Gamilovska A. P., Pavlikova K. V.

Abstract. Chronic Epstein-Barr virus infection is characterized by the polymorphism of clinical manifestations and changes affecting all parts of the immune system, the violation of which are combined. The absence of effective schemes for the therapy of EBV infection is the basis for investigating the effectiveness of new immunotropic drugs that would eliminate the persistent virus and lead to a prolonged remission.

Aim of research. To research the effectiveness of the allokine-alpha and the viferon in the correction of immune disorders in patients with chronic forms of EBV infection (HEBV).

Object and methods. The material for the study was the serum of patients with HEBV infection, which was obtained during the period of the disease. Blood for research was collected from the elbow vein in the amount of 10 ml in a sterile Ependorf tube. Specific antiviral antibodies (VCA-IgM, EA-IgM and EBNA-IgG) in serum were determined by the solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) with production sets "IBL" (Germany) and "Vector-Best" (RF) according to the instructions given.

Amplisense reagent kits (Russia) were used to detect the DNA of the EBV by polymerase chain reaction (PCR) with reverse transcription with hybridization and fluorescence detection of amplification products. The isolation of the DNA from the specimens was carried out using a kit for DNA extraction by the firm Miniprep (Sillex M, Russia) using the method of sorption of DNA on sorbent by Voom R et al., 1990.

The serum concentrations of the cytokines: IL-1β, TNF-α, IL-6, IL-2, IL-4, IL-10 were determined using the test systems of the Protein Contour (St. Petersburg, Russia) using the manufacturer's instructions using solid phase immunoassay (ELISA).

The results of the research were processed by the method of variation and correlation statistics using the program "Statistica 10.0 for Windows".

As a result of the study, it was found that changes in the system of the cellular and humoral of immunity were revealed in patients with CEBV and the diverse direction of the immune response. The revealed changes in immune parameters indicate the formation of secondary cell immune imbalance, activation of the humoral link, and the change in the balance of immunoregulatory mediators towards Th2. Reactivation of HEBV is characterized by an increase in the number of cells with killer activity: mature T-lymphocytes (CD3⁺), cytotoxic T-suppressor cells (CD8⁺), cells expressing the activation marker CD25⁺ (IL-2 receptor) and a CD4⁺/CD8⁺ ratio. Appointment of immunomodulatory drugs allokine-alpha (alloferon) and the Viferon (recombinant interferon α2β) in combination with valaciclovir leads to a positive dynamics of immunological parameters as compared to the indicators of patients with baseline therapy, manifested by increased proliferative response, decreased levels of inflammatory and anti-inflammatory cytokines and decreased levels Indicators characterizing the humoral response (CIC, Ig M, Ig G).

Key words: chronic Epstein-Barr viral infection, immune response, cytokines, antiviral therapy.

Рецензент – проф. Дубинська Г. М.

Стаття надійшла 20.03.2018 року