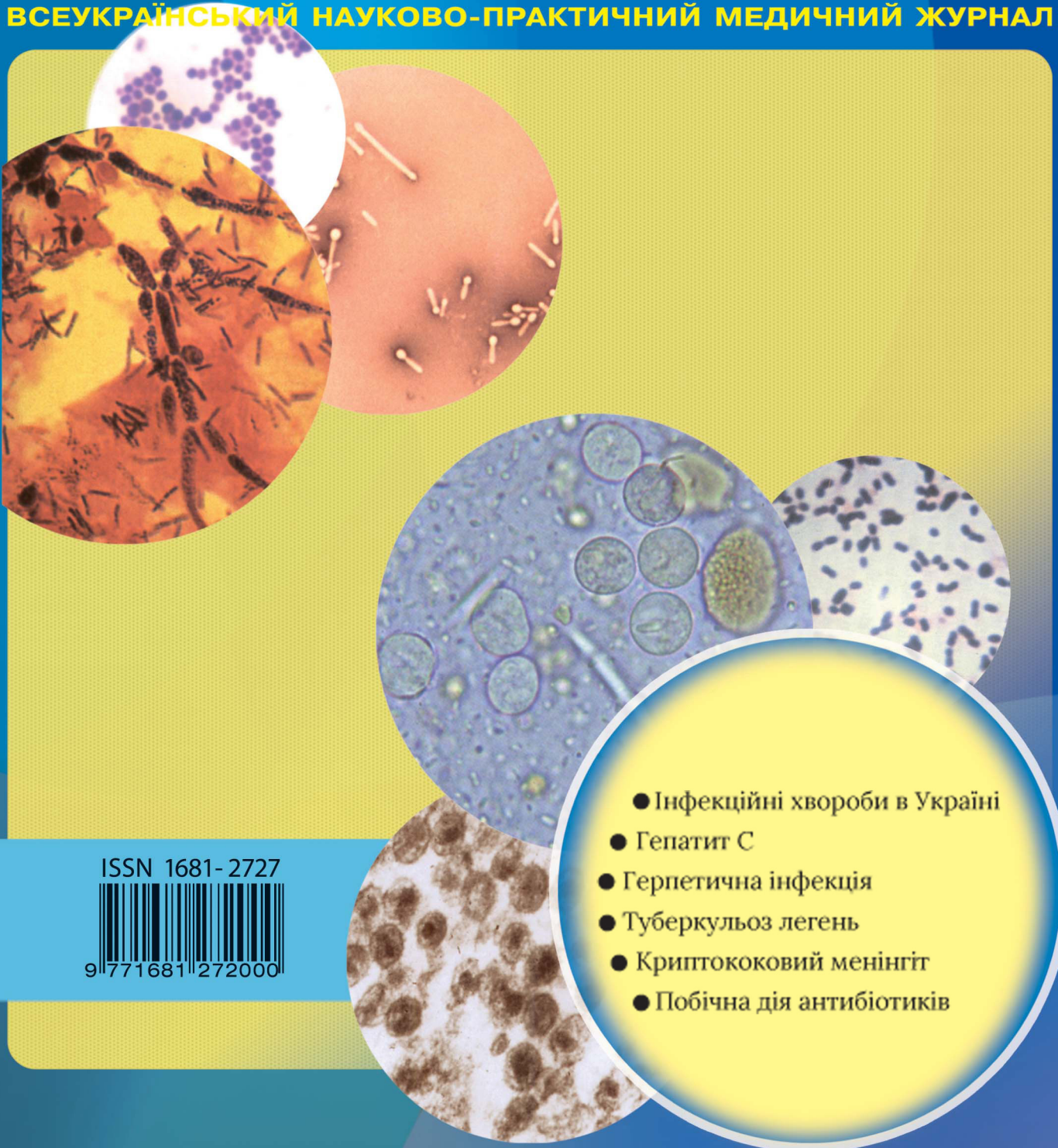




ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

3(81)2015

ВСЕУКРАЇНСЬКИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ



ISSN 1681-2727



9 771681 272000

- Інфекційні хвороби в Україні
- Гепатит С
- Герпетична інфекція
- Туберкульоз легень
- Криптококовий менінгіт
- Побічна дія антибіотиків

ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

Головний редактор М.А. Андрейчин

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Н.А. Васильєва,
Ж.І. Возіанова,
К.С. Волков,
О.П. Волосовець,
В. Гальота,
В.І. Задорожна,
О.Л. Івахів,
С.І. Климнюк (заступник головного редактора),
І.М. Кліщ,
В.С. Копча (відповідальний секретар),
М.М. Корда,
Л.Т. Котляренко,
С.О. Крамарьов,
Ю.І. Кундієв,
В.Ф. Марієвський,
М.Д. Чемич,
Ю.І. Фещенко.

РЕДАКЦІЙНА РАДА

І.В. Богадєльніков (Сімферополь),
Н.О. Виноград (Львів),
Б.А. Герасун (Львів),
О.А. Голубовська (Київ),
О.В. Деміховська (Росток, Німеччина),
Б.М. Дикий (Івано-Франківськ),
Г.М. Дубинська (Полтава),
О.К. Дуда (Київ),
О.М. Зінчук (Львів),
І.З. Карімов (Сімферополь),
І.О. Карпов (Мінськ, Білорусь),
В.М. Козько (Харків),
І.П. Колеснікова (Київ),
А. Лайшконіс (Каунас, Литва),
В.П. Малий (Харків),
С. Маріна (Софія, Болгарія),
Л.В. Мороз (Вінниця),
В.Д. Москалюк (Чернівці),
Е.І. Мусабаєв (Ташкент, Узбекистан),
І.І. Незгода (Вінниця),
К.С. Плочев (Софія, Болгарія),
А.О. Руденко (Київ),
О.В. Рябоконт (Запоріжжя),
К.Л. Сервецький (Одеса),
М.С. Суремченко (Дніпропетровськ),
Л.А. Ходак (Харків),
В.Р. Шагінян (Київ),
В.П. Широбоков (Київ),
А.М. Щербінська (Київ),
О.О. Ярош (Київ).

Всеукраїнський науково-практичний
медичний журнал

Заснований у листопаді 1994 року
Виходить з 1995 року щоквартально

Свідоцтво про державну реєстрацію друкованого засобу масової інформації КВ № 16795-5367 Р, видане Міністерством юстиції України 10.06.2010 р.

Відповідно до постанови президії ВАК України від 26.05.2010 р. № 1-05/4 журнал «Інфекційні хвороби» повторно внесений до переліку наукових фахових видань, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук у галузі медицини Журнал включено до міжнародних наукометричних баз Google Scholar та Index Copernicus

АДРЕСА РЕДАКЦІЇ:

Журнал «Інфекційні хвороби».
Медуніверситет.
Майдан Волі, 1
м. Тернопіль, 46001, УКРАЇНА
Тел.: (0352) 52-47-25.
E-mail: infecdis@ukr.net

Розповсюдження журналу
за передплатою.

Одержувач платежу Тернопільський
державний медичний університет;
код 02010830;
р/р 31252273210444 в
ГУДКСУ в Тернопільській обл.;
МФО 838012.

Видання журналу рекомендоване
вченою радою Тернопільського
державного медичного університету
ім. І.Я. Горбачевського
(протокол № 1 від 27.08.2015 р.).

Дизайн, верстка Ярослава Теслюк
Підписано до друку 9.09.2015 р.

Видавець і виготовник:
ТДМУ імені І.Я. Горбачевського
Майдан Волі, 1
м. Тернопіль, 46001, УКРАЇНА

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 2215 від 16.06.2005 р.

За зміст рекламних матеріалів
відповідальність несе рекламодавець.
При передруці або відтворенні повністю
чи частково матеріалів журналу
«ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ»
посилання на журнал обов'язкове.

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ*Маркович І.Г. (Київ)*

Медична допомога та контроль за інфекційними хворобами в Україні

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ*Копча В.С., Пришляк О.Я., Дубинська Г.М., Шкурба А.І. (Тернопіль, Івано-Франківськ, Полтава, Київ)*Альфапег® (інтерферон α -2b): порівняльний аналіз за оцінкою ефективності та безпеки у хворих на хронічний гепатит С*Соколенко М.О. (Чернівці)*

Вдосконалення лікування хворих на ВІЛ-асоційовану герпетичну інфекцію

Гук Н.А. (Київ)

Особливості ентеровірусних і поєднаних (ентеро- + герпесвірусних) уражень центральної нервової системи у дорослих

Ковальчук Л.Й., Мокієнко А.В., Пушкіна В.О., Самойленко В.О., Матусяк Л.В., Ковбасюк О.В. (Одеса)

Характеристика бактерійної контамінації поверхневих водойм Українського Придніав'я

Федорців О.Є., Зейда Я.І., Шпаков А.І., Козак Д.В. (Тернопіль; Катівіце, Польща; Гродно, Республіка Білорусь)

Епідеміологія алергічних захворювань серед дітей Східної Європи

Андрейчин С.М., Лотоцька С.В., Мерецький В.М. (Тернопіль)

Зміни показників цитокинової ланки імунітету у хворих на ХОЗЛ при застосуванні ентеросорбції

*Юдін І.П. (Харків)*Некультурабельна субпопуляція *Salmonella enterica* в динаміці процесу хлорної дезінфекції*Гришук Л.А., Рудик В.Д., Сарафінюк Л.А., Буртняк М.М., Панькевич М.В., Окусок О.М. (Тернопіль, Вінниця)*

Динаміка захворюваності на туберкульоз легень. Сучасні аспекти

Панасюк О.В., Радиш Г.В., Коломійчук Л.А., Ничипоренко Л.С. (Київ)

Вплив імунodefіциту на результати комплексного лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз нервової системи у поєднанні з ВІЛ-інфекцією

Бутов Д.О., Шевченко О.С., Степаненко Г.Л. (Харків)

Асоціація поліморфізмів генів гострофазових показників у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень

Климнюк С.І., Винничук М.О., Покришко О.В., Творко М.С. (Тернопіль)

Вплив антимікобактеріальної терапії на склад мікробіоценозу ротоглотки у хворих на туберкульоз легень

EDITORIAL*Markovych I.H. (Kyiv)*

5 The Health Care and Control of the Infectious Morbidity in Ukraine

ORIGINAL INVESTIGATIONS*Kopcha V.S., Pryshliak O.Ya., Dubynska H.M., Shkurba A.I. (Ternopil, Ivano-Frankivsk, Poltava, Kyiv)*

11 Alfapeg® (Interferon Alfa-2b): Comparative Analysis by Estimation of Efficiency and Safety in Patients with Chronic Hepatitis C

Sokolenko M.O. (Chernivtsi)

20 Improve Treatment for HIV-Associated Herpes Infection

Huk N.A. (Kyiv)

28 Peculiarities of Enterovirus and Combined (Enterovirus and Herpes Virus) Diseases of Central Nervous System in Adults

Kovalchuk L.Yo., Mokiienko A.V., Pushkina V.O., Samoylenko V.O., Matusyak L.V., Kovbasyuk O.V. (Odesa)

33 Features of Ukrainian Danube Surface Water Bodies Bacterial Contamination

Fedortsiv O.Ye., Zeyda Ya.I., Shpakov A.I., Kozak D.V. (Ternopil, Katovitse, Poland; Grodno, Belarus Republic)

39 Epidemiology of Allergic Diseases Among Children in Eastern Europe

Andreychyn S.M., Lototska S.V., Meretskyi V.M. (Ternopil)

44 Changes Indicators of Cytokine Immunity in Patients with COPD at the Use of Enterosorption

*Yudin I.P. (Kharkiv)*47 Nonculturable Subpopulation of *Salmonella enterica* in Dynamics of Chloric Disinfection Process*Hryshchuk L.A., Rudyk V.D., Sarafyniuk L.A., Burtnyak M.M., Pankevych M.V., Okusok O.M. (Ternopil, Vinnytsia)*

54 The Dynamics of Incidence Tuberculosis of the Lungs. Modern Aspects

Panasiuk O.V., Radysh H.V., Kolomiychuk L.A., Nychyporenko L.S. (Kyiv)

53 Impact of Immunodeficiency on Results of Complex Treatment of Patients with Multidrug Resistance Tuberculosis the Nervous System in Combination with HIV-Infection

Butov D.O., Shevchenko O.S., Stepanenko H.L. (Kharkiv)

57 Association of Polymorphisms of Genes Acute Phases Parameters in Patients with Newly Diagnosed Pulmonary Tuberculosis

Klymnyuk S.I., Vynnychuk M.O., Pokryshko O.V., Tworko M.S. (Ternopil)

60 Influence of Antimycobacterial Therapy on Oropharyngeal Microbiota in Patients with Pulmonary Tuberculosis

М.О. Соколенко

ВДОСКОНАЛЕННЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ВІЛ-АСОЦІЙОВАНУ ГЕРПЕТИЧНУ ІНФЕКЦІЮ

Буковинський державний медичний університет

На підставі дослідження клінічних та імунологічних показників 47 хворих на ВІЛ-асоційовані герпесвірусні інфекції (рецидивний лабіальний герпес та/або афтозний стоматит, генітальний та оперізувальний герпес) встановили, що доповнення базисної терапії (щоденний прийом валацикловіру по 1,0 г всередину 2 рази на день впродовж 7-10 днів) 6 підшкірними ін'єкціями препарату «Алокін-альфа» в дозі 1 мг через один день дозволяє статистично достовірно скоротити тривалість клінічних проявів герпетичних інфекцій, зменшити частоту рецидивів, а також тривалість першого рецидиву після лікування.

Встановили імунорегуляторний вплив алокін-альфа, використовуваного в комплексній терапії хворих на ВІЛ-герпесвірусну коінфекцію. Так, зазначена комбінована терапія забезпечувала зупинку подальшого зниження числа CD4⁺-лімфоцитів при II клінічній стадії ВІЛ-інфекції. Попри збереження достовірної різниці порівняно зі здоровими особами, концентрація інтерлейкіну-8 (ІЛ-8) знижувалась при I і II стадіях імунодефіциту, що статистично вагомо відрізнялося від значень до лікування ($p < 0,05-0,02$). Подібним чином зменшувався й рівень ІЛ-10 ($p < 0,05$). Важливо, що вплив лікування на імунні показники збігається з клінічним ефектом.

Ключові слова: ВІЛ-асоційовані герпесвірусні інфекції, імунологічні показники, лікування, алокін-альфа.

Як відомо, герпесвірусна інфекція (ГВІ) належить до СНІД-індикаторних інфекцій і може завершуватись летально у хворих на ВІЛ-інфекцію. Крім того, сама ГВІ спричиняє прогресування ВІЛ-інфекції. З наростанням ступеня імунодефіциту, який корелює зі зниженням рівня CD4⁺Т-лімфоцитів, прогресуванням клінічної стадії ВІЛ-інфекції, зростають ризики активації ГВІ, розвиваються генералізовані її форми з ураженням внутрішніх органів (езофагіт, гепатит, інтерстиційна пневмонія, проктит), очей (кон'юнктивіт, кератит, іридоцикліт, хоріоретиніт, увеїт, неврит зорового нерва), головного мозку (менінгіт, менінгоенцефаліт, енцефаліт) [1].

Для хворих з I-III стадіями ВІЛ-інфекції характерні локалізовані форми ГВІ, нерідко атипичні чи без-

симптомний її перебіг, що не виключає реплікацію вірусів в організмі, яка супроводжується підвищенням титрів антитіл до ВПГ-1/2 класу IgG. Маніфестація латентної ГВІ у вигляді тяжких захворювань, які загрожують життю хворого, відбувається в IV стадії ВІЛ-інфекції (СНІД) на тлі вираженої імуносупресії (рівень CD4⁺ Т-лімфоцитів – 50-100/мкл крові). При цьому глибоко уражена імунна система організму не здатна реагувати на реплікацію вірусів виробленням специфічних антитіл [2-5].

Лікування ВІЛ-інфікованих осіб з активною ГВІ визначається протоколом МОЗ України №182 від 13.04.2007 р. [6], згідно з яким призначають один з етіотропних засобів – ацикловір, валацикловір або фамцикловір. Головний недолік протокольного способу лікування полягає у тимчасовому ефекті препарату. В осіб з критично низькими показниками CD4⁺-лімфоцитів (50-100/мкл крові), як правило, виникають рецидиви захворювання, що змушує проводити тривалу (3-6 місяців) супресивну терапію ацикловіром до підвищення показників CD4⁺-клітин. У зв'язку з цим значно знижується можливість досягти сприятливого висліді лікування у хворих з IV стадією ВІЛ-інфекції та глибоким імунодефіцитом. Однак реплікативні форми ГВІ спостерігаються і в осіб з I-III стадіями ВІЛ-інфекції та відсутньою або помірною імуносупресією (рівень CD4⁺-лімфоцитів – 200-500/мкл крові і вищий). Препарати ацикловір і валацикловір здатні до активного пригнічення реплікації ВПГ-1 і ВПГ-2 тільки тимчасово, тому в умовах тяжкого імунодефіциту неминучі рецидиви і прогресування ГВІ.

Мета роботи – оцінити терапевтичну ефективність нового імунотропного препарату «Алокін-альфа» у хворих на рецидивну ВІЛ-асоційовану герпетичну інфекцію.

Алокін-альфа (реєстраційне посвідчення № UA/8668/01/01 від 23.09.2013 р.) – антивірусний препарат нового типу. Діючою речовиною препарату є цитокіноподібний пептид алоферон. Препарат запатентований в Україні, Росії, США, Японії, Південній Кореї і країнах Євросоюзу, випускається на потужностях виробництва «Біофарма» (м. Київ) за ліцензією фармацевтичної компанії Геолік Фарм Маркетинг Груп – GFMG.

Пацієнти і методи

Загальне число обстежених і пролікованих хворих на рецидивну герпетичну інфекцію на тлі ВІЛ-інфікування склало 47 людей.

Клініко-лабораторну оцінку протокольного та запропонованого нами лікування хворих здійснювали з врахуванням стадії ВІЛ-інфекції. Для репрезентативної вибірки хворі були поділені на дві групи. Першу групу склали 24 ВІЛ-інфікованих хворих з герпесвірусною інфекцією, яким на фоні базисної терапії протягом тижня (щоденний прийом валацикловіру по 1,0 г всередину 2 рази на день протягом 7-10 діб) додатково призначали 6 підшкірних ін'єкцій алокіну-альфа в дозі 1 мг через один день (11 з них отримували ще й ВААРТ). Другу групу склали 23 пацієнти, яким призначали тільки зазначену базисну терапію протягом тижня (14 з них отримували ще й ВААРТ). Контролем слугували імунологічні показники 30 здорових осіб.

Для цього дослідження пацієнти відбиралися методом довільної вибірки. Період спостереження за хворими складався з часу лікування і наступного амбулаторного спостереження протягом 3 міс.

Крім комплексного клінічного обстеження, пацієнтам здійснювали імунологічне дослідження, визначення субпопуляцій лімфоцитів, проліферативну активність Т-лімфоцитів, активність NK-клітин.

У дослідження включали пацієнтів з клінічною картиною герпетичної інфекції в період загострення, не більше ніж через 48 год від моменту появи висипань.

До випробовуваної групи імунодефіцитних пацієнтів входило 19 хворих на рецидивний лабіальний герпес та/або афтозний стоматит, 12 – на генітальний герпес і 16 – на оперізувальний герпес. Середня тривалість герпетичної інфекції становила до 10 років.

Найближчі результати лікування оцінювали за зміною тривалості рецидиву герпетичної інфекції. Тривалість рецидиву (час досягнення повної реепітелізації) оцінювали в добах.

Віддалені результати лікування визначали за перебігом захворювання протягом 3 місяців амбулаторного спостереження: кількість наступних рецидивів за спостережуваний період; тривалість ремісій у добах.

Остаточну ефективність оцінювали за такими критеріями: «добрий ефект» – значне поліпшення клінічних симптомів захворювання; «задовільний ефект» – відповідно їх деяке поліпшення; «відсутність ефекту» – відсутність динаміки; «поганий ефект» – негативна динаміка.

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження проводили за допомогою програмного комплексу Windows, Word і Excel; STATISTICA 6.0 з використанням методу варіаційної статистики з визначенням достовірності за допомогою непараметричного методу Вілкоксона для незалежних сукупностей, або дисперсійний аналіз

Краскела-Уоліса. Для порівняння двох незалежних груп використовували U критерій Манна-Уїтні.

Результати досліджень та їх обговорення

Тривалість клінічних проявів лабіального герпесу та/або афтозного стоматиту під час етіотропного лікування валацикловіром та алокіном-альфа характеризувалась тенденцією до скорочення, порівняно з тільки традиційною терапією без використання імунотропних препаратів (табл. 1). Таку ж закономірність відзначили й у хворих на генітальний герпес, однак обмежена кількість спостережень (у порівнюваних групах було лише по 2 пацієнти) не дала змоги здійснити статистичну обробку.

Водночас при оцінці тривалості клінічних проявів оперізувального герпесу на фоні ВІЛ-інфекції у I-II клінічних стадіях виявили статистично достовірне її скорочення на фоні доповнення базисної терапії алокіном-альфа порівняно з лікуванням тільки валацикловіром – відповідно (7,0±0,6) проти (10,3±0,5) доби (p<0,05).

Поряд зі зменшенням частоти рецидивів після застосування апробованого цитокіноподібного препарату статистично вагомо скорочувалась й тривалість першого рецидиву ГВІ після лікування. Так, при лабіальному герпесі та/або афтозному стоматиті вона становила (4,3±0,3), а при оперізувальному герпесі – (7,0±0,6) доби. У пацієнтів, лікованих лише валацикловіром, цей показник становив відповідно (7,2±0,7) і (11,3±0,5) доби (p<0,05-0,02).

III-IV клінічна стадія ВІЛ-інфекції закономірно накладала свій відбиток на перебігу різних клінічних форм ГВІ, що супроводжувалось і особливостями динаміки аналізованих показників під впливом різних методів терапії (табл. 1).

Так, доповнення етіотропного лікування алокіном-альфа забезпечувало достовірно коротшу тривалість клінічних проявів ГВІ під час терапії, а також першого рецидиву після закінчення курсу лікування – (6,3±0,5) проти (8,3±0,5) доби при лабіальному герпесі та/або афтозному стоматиті та (5,8±0,5) проти (8,0±0,4) доби відповідно. У хворих на генітальний герпес на фоні ВІЛ-інфекції у III-IV клінічних стадіях цей показник становив відповідно (7,5±0,3) проти (9,0±0,4) та (7,0±0,4) проти (9,8±0,3) доби (в усіх випадках p<0,05-0,02). Прояви оперізувального герпесу утримувалися значно довше, однак і в таких осіб ефективність поєднання імуно- та етіотропної терапії була суттєво вищою, порівняно з етіотропним монолікуванням. Зокрема, тривалість клінічних проявів оперізувального герпесу під час апробованої та традиційної терапії таких пацієнтів становила (10,8±0,6) і (13,5±0,7) доби відповідно, а тривалість першого рецидиву після лікування – (9,8±0,4) і (16,3±0,6) доби відповідно (p<0,02). У пацієнтів контрольної групи базисна терапія суттєво не впливала на тривалість рецидивів (табл. 1).

Таблиця 1

Вплив різних методів терапії на тривалість рецидиву герпетичної інфекції у хворих на ВІЛ-інфекцію (у добах, М±m)

Показник	Лабіальний герпес та/або афтозний стоматит				Генітальний герпес				Оперізувальний герпес							
	клінічна стадія ВІЛ-інфекції								I-II		III-IV		I-II		III-IV	
	I-II		III-IV		I-II		III-IV		I-II		III-IV		I-II		III-IV	
Тривалість попереднього рецидиву до лікування	Базисна терапія (n=5)	Базисна терапія + алокін-α (n=6)	Базисна терапія (n=4)	Базисна терапія + алокін-α (n=4)	Базисна терапія (n=2)	Базисна терапія + алокін-α (n=2)	Базисна терапія (n=4)	Базисна терапія + алокін-α (n=4)	Базисна терапія (n=4)	Базисна терапія + алокін-α (n=4)	Базисна терапія (n=4)	Базисна терапія + алокін-α (n=3)	Базисна терапія (n=4)	Базисна терапія + алокін-α (n=5)		
Тривалість клінічних проявів ГВІ під час лікування	8,2±1,0	8,2±0,6	10,3±0,6	10,5±0,3	9,0-12,0	10,0-13,0	11,0±0,7	11,5±0,3	14,8±2,1	14,7±2,2	10,3±0,5	7,0±0,6*	13,5±0,7	18,3±1,2		
Тривалість першого рецидиву після лікування	7,2±0,7	4,3±0,3*	8,0±0,4	5,8±0,5*	8,0-10,0	4,0-5,0	9,8±0,3	7,0±0,4*	11,3±0,5	7,0±0,6*	11,3±0,5	7,0±0,6*	16,3±0,6	9,8±0,4*		

Примітка. * – достовірна різниця за критерієм Манна-Уїтні порівняно з хворими, які отримували тільки базисну терапію ($p < 0,05-0,02$).

Таким чином, доповнення базисної терапії алокіном-альфа забезпечувало вкорочення рецидиву під час лікування значніше, ніж під впливом лікування тільки валацикловіром. Зокрема базисна терапія при лабіальному герпесі вкорочувала зазначену тривалість на 19,4, а комбінована – на 40,0 %, при генітальному герпесі – на 18,2 і 34,8 %, при оперізувальному герпесі – на 26,2 і 42,6 % відповідно. Тривалість першого рецидиву після моно- та комбінованої терапії скорочувалась на 22,3 і 44,8 % при лабіальному герпесі, на 10,9 і 39,1 % при генітальному герпесі та на 10,9 і 47,9 % при оперізувальному герпесі відповідно.

Тримісячне амбулаторне спостереження за пацієнтами у I-II клінічній стадії ВІЛ-інфекції, які отримали тільки базисну терапію ГВІ, вказувало на відсутність будь-якої зміни частоти наступних рецидивів ($p > 0,05$, табл. 2).

Водночас доповнення базисної терапії алокіном-альфа забезпечувало збільшення тривалості ремісії і достовірно зменшення частоти наступних рецидивів лабіального герпесу та/або афтозного стоматиту, а також оперізувального герпесу ($p < 0,05$). При цьому апробоване лікування мало суттєві переваги перед базисною терапією у хворих на лабіальний герпес та/або афтозний стоматит, оскільки забезпечувало статистично вагоме зменшення кількості рецидивів протягом 3 міс. після лікування: ($0,33 \pm 0,21$) проти ($1,40 \pm 0,24$) разу ($p < 0,05$). Обмежена кількість хворих на генітальний герпес унеможлилювала статистичне опрацювання отриманих результатів, однак варто відзначити той факт, що після апробованого комплексного лікування рецидивів герпесу протягом 3 міс. не було. У той же час кожен з 2 хворих контрольної групи відзначав по 1 рецидиву (табл. 2).

Упродовж 3 місяців спостереження за пацієнтами у III-IV клінічній стадії ВІЛ-інфекції, які отримали тільки базисну терапію ГВІ, також не встановили якого-небудь впливу на частоту рецидивів ($p > 0,05$, табл. 2).

Доповнення ж базисної терапії апробованим цитокіноподібним препаратом забезпечувало збільшення тривалості ремісії і достовірно зменшення частоти рецидивів лабіального герпесу та/або афтозного стоматиту від ($2,75 \pm 0,25$) до ($0,50 \pm 0,29$) разу на 3 міс., генітального герпесу – від ($2,50 \pm 0,29$) до ($0,75 \pm 0,48$) разу на 3 міс., а також оперізувального герпесу – від ($1,60 \pm 0,24$)

Таблиця 2

Вплив лікування на частоту рецидивів різних клінічних форм герпетичної інфекції у хворих на ВІЛ-інфекцію (M±m)

Кількість рецидивів протягом 3 міс.	Лабіальний герпес та/або афтозний стоматит						Генітальний герпес						Оперізувальний герпес					
	клінічна стадія ВІЛ-інфекції																	
	I-II		III-IV		I-II		III-IV		I-II		III-IV		I-II		III-IV			
	Базисна терапія алокін-α (n=5)	Базисна терапія + алокін-α (n=6)	Базисна терапія (n=4)	Базисна терапія + алокін-α (n=4)	Базисна терапія (n=2)	Базисна терапія + алокін-α (n=2)	Базисна терапія (n=4)	Базисна терапія + алокін-α (n=4)	Базисна терапія (n=2)	Базисна терапія + алокін-α (n=2)	Базисна терапія (n=4)	Базисна терапія + алокін-α (n=4)	Базисна терапія (n=4)	Базисна терапія + алокін-α (n=3)	Базисна терапія (n=4)	Базисна терапія + алокін-α (n=5)		
до лікування	1,80±0,37	1,83±0,31	2,50±0,29	2,75±0,25	1-2	2	2,25±0,25	2,50±0,29	1-2	2	1,75±0,25	2,25±0,25	2,50±0,29	1,33±0,33	1,75±0,48	1,60±0,24		
після лікування	1,40±0,24	0,33±0,21**	2,00±0,41	0,50±0,29**	1	0	1,75±0,25	0,75±0,48**	1	0	1,75±0,25	0,50±0,29	0,33±0,33*	1,25±0,25	1,25±0,25	0,60±0,24**		

Примітки: * – достовірна різниця за критерієм Манна-Уїтні порівняно з хворими, які отримували тільки базисну терапію (P<0,05); ** – достовірна різниця за критерієм Манна-Уїтні порівняно з хворими до лікування (P<0,05).

до (0,60±0,24) разу на 3 міс. (в усіх випадках p<0,05). При цьому комбіноване лікування мало суттєві переваги перед базисною терапією у хворих на лабіальний герпес та/або афтозний стоматит: (0,50±0,29) проти (2,00±0,41) разу на 3 міс. (p<0,05, табл. 2).

Таким чином, використання препарату «Алокін-альфа» у комплексній терапії хворих на рецидивуючий лабіальний герпес та/або афтозний стоматит, генітальний та оперізувальний герпес на тлі ВІЛ-інфекції/СНІДу за критеріями клінічної ефективності забезпечувало значніший терапевтичний ефект порівняно з валацикловіром, що застосовувався в контрольній групі.

Узагальнюючі результати різних методів лікування імуноскомпрометованих хворих на герпетичну інфекцію представлені в таблиці 3.

При терапії алокіном-альфа «добрий» ефект (зниження частоти і тривалості рецидивів, зменшення їх тяжкості та подовження періоду ремісії) отримали у більшості хворих: 60,0 % при лабіальному герпесі та/або афтозному стоматиті, 66,7 % при генітальному герпесі та 50,0 % при оперізувальному герпесі. Значно рідше констатували «задовільний» ефект (тривалість і тяжкість рецидивів практично не змінилася, але подовжився період ремісії) – 16,7-40,0 % пацієнтів. Лише один хворий на генітальний герпес та один – на оперізувальний герпес не відзначили видимого клінічного ефекту від апробованого комбінованого лікування. При такому способі терапії збільшення частоти та тяжкості рецидивів («поганого» ефекту) не встановили у жодного пацієнта.

У той же час тільки базисна терапія валацикловіром хворих на різні клінічні форми ГВІ протягом 7 днів забезпечувала «добрий» ефект всього у 11,1-33,3 % осіб, «задовільний» – у 33,3-55,6 %, «відсутній» – у 25,0-33,3 %. При цьому в 1 (12,5 %) особи з оперізувальним герпесом на тлі ВІЛ-інфекції в IV клінічній стадії встановили збільшення частоти та тяжкості рецидивів («поганий клінічний ефект»).

Таким чином, застосування алокіну-альфа у комплексній терапії імуноскомпрометованих хворих на різні клінічні форми герпетичної інфекції забезпечувало статистично значуще зниження частоти та тривалості рецидивів, а також збільшення тривалості ремісії.

Як видно з таблиці 4, після лікування імуноскомпрометованих хворих на герпесвірусні інфекції валацикловіром кожен аналізований імунологічний показник залишався практично на попередньому рівні. Разом з тим, доповнення терапії алокіном-альфа зупиняло подальше зниження числа CD4⁺-лімфоцитів при II клінічній стадії ВІЛ-інфекції – (618,7±205,9) кл./мкл (p>0,05, табл. 4).

Та найбільш суттєвих змін зазнавала динаміка ІЛ-8, ІЛ-10 та циркулюючих імунних комплексів (ЦІК). Так, попри збереження достовірної різниці порівняно зі

Результати різних методів лікування імуноскомпрометованих хворих на герпетичну інфекцію

Ефект	Лабіальний герпес та/або афтозний стоматит				Генітальний герпес				Оперізувальний герпес			
	Базисна терапія (n=9)		Базисна терапія + алокін-α (n=10)		Базисна терапія (n=6)		Базисна терапія + алокін-α (n=6)		Базисна терапія (n=8)		Базисна терапія + алокін-α (n=8)	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
добрий	1	11,1	6	60,0	2	33,3	4	66,7	2	25,0	4	50,0
задовільний	5	55,6	4	40,0	2	33,3	1	16,7	3	37,5	3	37,5
відсутній	3	33,3	0	0,0	2	33,3	1	16,7	2	25,0	1	12,5
поганий	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	12,5	0	0,0

здоровими особами, концентрація ІЛ-8 знижувалась до (30,42±6,16) і (49,27±8,17) пг/мл відповідно при I і II стадіях імунодефіциту, що статистично вагомо відрізнялося від значень до лікування – (62,17±15,84) і (93,36±20,01) пг/мл ($p < 0,05-0,02$). Подібним чином зменшувався й рівень ІЛ-10 – (1,062±0,147) і (1,481±0,514) пг/мл порівняно з показниками до лікування – (2,131±0,622) і (2,905±0,426) пг/мл ($p < 0,05$). Рівень ЦІК у хворих на ВІЛ-інфекцію у II клінічній стадії після комбінованого лікування валацикловіром та алокіном-альфа становив (85,8±17,6) опт. од., що не відрізнялося від норми, але було суттєво менше порівняно зі значенням до лікування – (136,7±22,8) опт. од. ($p < 0,05$, табл. 4).

Інші аналізовані імунологічні показники лише прямували у бік нормальних значень, не демонструючи при цьому статистично вагомих змін. Однак варто звернути увагу на окремі показники клітинного імунітету. Так, можна припустити, що навіть тенденція до підвищення кількості загальних Т-лімфоцитів, ймовірно, свідчить про їх активацію і проліферацію під впливом алокіну-альфа. Мабуть, це пов'язано з тим, що після лікування сталася сенсibiliзація Т-лімфоцитів на первинне введення досліджуваного препарату, який спроможний запускати специфічні імунні реакції.

Здатність апробованої терапії дещо підвищувати вміст лімфоцитів, що належать до хелперної субпопуляції, вказує на те, що зазначені субпопуляції входять до складу загальних Т-лімфоцитів і відповідно повторюють закономірності їх динаміки, тобто специфічність в імунній відповіді. Отримані дані можна пояснити селективною специфічною стимуляцією алокіном-альфа функціональної активності природних кілерів, що пов'язано з безпосереднім посиленням цитотоксичної активності цих клітин. Щоправда, при герпетичних інфекціях на тлі глибоких (III і IV) клінічних стадій імунодефіциту зазначений цитокиноподібний препарат очікувано не спроможний суттєво вплинути на декомпенсовані імунологічні зміни.

Хоча неспецифічні CD8-клітини, що відповідають тільки за цитотоксичність, не відрізняються від показників здорових осіб ні до, ні після лікування, але простежується деяка тенденція до збільшення їх кількості. Тобто, певною мірою, цитотоксичність, обумовлена кластером CD8⁺, пов'язана не лише зі специфічністю імунної відповіді, але відповідає й за неспецифічні реакції цитотоксичності.

Таким чином, отримані дані свідчать про значну імунорегуляторну дію апробованого імунотропного препарату. Позитивні зміни стосуються цитокинової системи: спостерігається активація клітинних механізмів природженого імунітету, що приводить до пригнічення системної і місцевої реплікації герпесвірусів. Важливо, що вплив лікування на імунні показники збігається з клінічним ефектом.

Отримані нами дані узгоджуються з відомостями літератури, згідно з якими, у пацієнтів з ВІЛ-асоційованими герпесвірусними інфекціями часто підвищений рівень імуноглобулінів і ЦІК, а також сповільнюється їх елімінація з організму, що пов'язано з підвищеною антигенною стимуляцією і з поступовим зміщенням імунної відповіді: клітинна → гуморальна у міру прогресування ВІЛ-імунодефіциту [7].

Підтверджене нами посилення вироблення ІЛ-10 при ВІЛ-герпесвірусній коінфекції передбачає перемикання на гуморальний імуногенез і послаблення запальних реакцій [8].

Серед пацієнтів без імунодефіциту рецидивування ГВІ пов'язано зі зниженням рівня CD4⁺ Т-лімфоцитів і зменшенням імунорегуляторного індексу. Особливості клінічних проявів ВІЛ-асоційованих герпесвірусних інфекцій також багато в чому залежать від стану клітинного імунітету. При ВІЛ-імунодефіциті відзначається зниження абсолютної кількості CD4⁺ Т-лімфоцитів і рівня продукованого ними інтерферону-γ, а також послаблення антигенпрезентуючої функції Т-хелперів, що призводить до порушення функціонування Т-супресорів і врешті – до тяжкого перебігу ГВІ [9].

Таблиця 4

Імунологічні показники імуносупресивних хворих на герпесвірусні інфекції до і після різних методів лікування (M±m)

Показник	Клінічна стадія ВІЛ-інфекції												Здорові особи (n=30)						
	I			II			III			IV									
	до лікування (n=9)			після лікування вальцикловіром (n=4)			після лікування вальцикловіром та алокіном-альфа (n=5)			до лікування (n=14)				після лікування вальцикловіром (n=6)			після лікування вальцикловіром та алокіном-альфа (n=8)		
CD3 ⁺ , клітин/мкл	1626,7±	1569,9±	1719,8±	1148,2±	1077,3±	1230,3±	989,8±	966,9±	1095,7±	992,5±	905,7±	1033,5±	1993,6±						
	630,4	683,1	833,3	211,3	302,4	423,8	317,2	271,2	423,4	221,6	248,5	308,9	188,9						
CD4 ⁺ , клітин/мкл	1124,0±	1050,3±	1217,4±	527,8±	583,6±	618,7±	355,1±	331,4±	493,0±	137,6±	113,9±	232,6±	1422,5±						
	178,5	291,4	306,5	63,4	80,5	205,9	68,3	60,6	120,4	72,6	65,5	93,9	95,7						
CD8 ⁺ , клітин/мкл	523,7±	540,2±	530,8±	784,6±	738,1±	663,6±	739,4±	687,4±	689,2±	604,3±	643,3±	599,4±	537,8±						
	79,2	93,3	86,3	78,8	83,3	92,5	86,1	94,0	107,4	92,3	89,6	132,2	60,2						
CD16 ⁺ , клітин/мкл	316,9±	336,7±	326,6±	292,2±	267,3±	318,0±	234,8±	246,8±	287,5±	250,0±	233,2±	263,7±	354,3±						
	74,4	90,4	85,1	46,5	69,0	72,2	50,2	77,9	81,8	61,3	70,5	70,3	51,0						
CD4/CD8	2,15±	1,94±	2,29±	0,67±	0,79±	0,93±	0,48±	0,48±	0,72±	0,23±	0,18±	0,39±	2,65±						
	0,57	0,52	0,63	0,29	0,34	0,32	0,17	0,19	0,26	0,11	0,08	0,18	0,27						
ІЛ-8, пг/мл	62,17±	57,49±	30,42±	93,36±	96,41±	49,27±	128,67±	119,54±	103,09±	244,10±	255,42±	162,85±	14,38±						
	15,84	18,30	6,16**	20,01	22,38	8,17**	41,33	50,43	37,22	51,11	80,29	52,47	5,66						
ІЛ-10, пг/мл	2,131±	2,349±	1,062±	2,905±	3,417±	1,481±	5,135±	5,860±	4,305±	6,863±	7,039±	6,360±	0,118±						
	0,622	0,712	0,147**	0,426	0,853	0,514**	0,920	0,938	0,741	1,312	1,883	1,153	0,033						
ІЛ-12, пг/мл	4,74±	4,22±	5,12±	4,01±	3,26±	4,77±	2,95±	2,72±	3,24±	1,30±	1,70±	1,96±	7,85±						
	2,23	1,79	1,74	0,77	0,65	0,92	1,56	1,84	1,07	0,67	0,81	0,70	2,13						
ІЛ-17, пг/мл	0,870±	0,793±	0,693±	0,998±	1,175±	0,803±	1,323±	1,527±	1,518±	2,654±	2,811±	2,020±	0,534±						
	0,408	0,355	0,285	0,316	0,430	0,254	0,477	0,602	0,529	0,714	0,765	0,636	0,141						
Цік, опт. од.	76,4±	84,5±	60,5±	136,7±	152,7±	85,8±	159,9±	188,9±	116,8±	203,6±	222,9±	172,5±	52,7±						
	11,1	20,3	9,4	22,8	31,6	17,6**	51,5	72,4	63,5	60,2	93,3	69,3	8,5						

Примітки: * – достовірна різниця порівняно з показником у здорових осіб за критерієм Манна-Уїтні (P<0,05-0,02);

** – з відповідним показником до лікування (P<0,05-0,02).

Раніше вважалося, що імунна система не здатна впливати на вірус, що перебуває усередині нейрона, проте останнім часом висувається так звана теорія потрібної взаємодії: вірус – нейрон – імунна система [10]. Доведено збільшення кількості CD8⁺ Т-лімфоцитів навколо тіл нейронів і посилення вироблення цитокінів, таких як CCL5 (представник ІЛ-8), інтерферон- γ і фактор некрозу пухлин [11]. Інтерферон- γ – найбільш важливий чинник, що гальмує реплікацію α -герпесвірусів на рівні нейрона через пригнічення надраних вірусних протеїнів [12].

На тлі ВІЛ-інфекції знижується абсолютна кількість CD4⁺ Т-лімфоцитів і зменшується продукція інтерферону- γ та інших прозапальних цитокінів, що викликає порушення функціонування CD8⁺ Т-лімфоцитів [13]. Припускають, що ВІЛ-імуносупресія більшою мірою впливає на послаблення контролю над реактивацією вірусу, ніж на розвиток клінічних проявів [14].

Враховуючи те, що ВІЛ-інфекція з часом викликає зміщення імуногенезу у бік дисрегуляторного і гуморального, а на термінальних стадіях – пригнічення усіх його ланок, можна припустити, що при ВІЛ-герпесвірусній коінфекції недиференційований імуногенез з пригніченням вироблення усіх цитокінів можливий переважно при тяжкій формі імуносупресії [15].

Як відомо, антивірусна дія індукторів інтерферону реалізується через механізми активації ними цитокінів, що пригнічуються при вірусному інфікуванні. Вважають, що здатність «забороняти виключення» цитокінів при вірусних інфекціях може стати методом відбору нових антивірусних препаратів.

Першим представником цієї унікальної групи протівірусних препаратів, що зароджується, є препарат алокін-альфа, в основу створення якого і лягла тисячоліттями відшліфована комахами здатність алоферонів (олігопептиди імунної системи комах) «забороняти виключення» цитокінів [16].

Таким чином, реакції цитокінового ряду безпосередньо пов'язані з протівірусними ефектами цитокінів. Вони можуть реалізуватися на рівні інфікованих клітин і/або активувати неспецифічний клітинний імунітет, при цьому кінцевим етапом реакції цитокінового ряду є участь у специфічній імунній відповіді [17].

Дія алокін-альфа спрямована на посилення розпізнавання вірусних антигенів та інфікованих клітин натуральними (природними) кілерами (NK), нейтрофілами й іншими ефекторними системами природного імунітету, відповідальними за елімінацію вірусу.

Саме такий механізм дії особливо актуальний при лікуванні рецидивуючих ГВІ. Як показали дослідження останніх років, різні представники *Herpesviridae* захищають інфіковану клітину хазяїна від знищення цитотоксичними лімфоцитами, блокуючи активність Т- і NK-клітин. Цим і пояснюється розвиток хронічного процесу при ГВІ. Алокін-

альфа покращує розпізнавання уражених клітин і дозволяє пригнітити вогнища реплікації вірусу. Алокін-альфа посилює продукцію інтерферону- γ природними кілерами (NK-клітинами) у відповідь на стимуляцію ІЛ-12 [18].

Отже, головна ефекторна функція NK-клітин – продукція цитокіну. Вони допомагають обмежувати і контролювати поширення вірусу в перші години і дні після зараження. З урахуванням цієї важливої ролі NK-клітин у регуляції вірусних інфекцій не дивно, що багато вірусів виробили механізми для модуляції активності NK-клітин. Розуміючи цей факт, без медикаментозної активації NK-клітин препаратами, що «забороняють виключення» цитокінів (алокін-альфа), обійтися складно.

Найбільш вивченими ці механізми були у вірусів родини *Herpesviridae*. Оскільки вірус герпесу кодує дуже велику кількість генів, частина вірусного геному може кодувати імуносупресорні білки. Ці імуносупресанти дозволяють вірусу «ховатися» від основних компонентів імунної системи і таким чином дозволяють вірусу герпесу персистувати [17].

Герпесвіруси та вірус імунодефіциту людини не лише персистують, але й репродукуються в клітинах імунної системи. Тим самим вони, обумовлюючи загибель або зниження функціональної активності цих клітин, сприяють розвитку вторинних імунодефіцитних станів і підтримують тривалу персистенцію вірусу. Таким чином, виникає своєрідне порочне коло [18].

На відміну від відомих індукторів інтерферону, алокін-альфа виступає кофактором, дозволяючи лейкоцитам, що продукують інтерферон- α , ефективно реагувати на вірусний антиген. Це дає можливість сфокусувати дію препарату в місці розмноження вірусу й уникнути надлишкової реакції лейкоцитів за межами вогнища інфекції [19].

Таким чином, отримані дані свідчать про значну імунорегуляторну дію апробованого імунотропного препарату. Позитивні зміни стосуються цитокінової системи: спостерігається активація клітинних механізмів природженого імунітету, що приводить до пригнічення системної і місцевої реплікації герпесвірусів. Важливо, що вплив лікування на імунні показники збігається з клінічним ефектом.

Висновки

1. Тільки базисна терапія хворих на ВІЛ-герпесвірусні коінфекції (рецидивуючий лабіальний герпес та/або афтозний стоматит, генітальний та оперізувальний герпес) шляхом щоденного прийому етіотропного засобу валацикловіру по 1,0 г всередину 2 рази на день впродовж 7-10 днів не забезпечує вагомий клінічний та імунологічний ефекту.

2. Доповнення зазначеної базисної терапії хворих на лабіальний, генітальний чи оперізувальний герпес на фоні ВІЛ-інфекції, незалежно від стадії імунодефіциту,

6 підшкірними ін'єкціями препарату «Алокін-альфа» в дозі 1 мг через один день дозволяє достовірно скоротити тривалість клінічних проявів ГВІ порівняно з лікуванням тільки валацикловіром. Поряд зі зменшенням частоти рецидивів лабіального герпесу та/або афтозного стоматиту, а також оперізувального герпесу після застосування апробованого цитокінопоподібного препарату статистично вагомо скорочувалась й тривалість першого рецидиву відповідної ГВІ після лікування.

3. Встановили імунорегуляторний вплив алокіну-альфа, використовуваного в комплексній терапії хворих на ВІЛ-герпесвірусну коінфекцію, що супроводжувався зупинкою подальшого зниження числа CD4⁺-лімфоцитів при II клінічній стадії ВІЛ-інфекції, а також наближенням до норми концентрації ІЛ-8, ІЛ-10 і ЦІК при I і II стадіях імунodefіциту, що статистично вагомо відрізнялося від значень до лікування ($p < 0,05-0,02$).

Література

1. Малий В.П. СПИД-асоційовані інфекції та інвазії: учебное пособие / В.П. Малий, И.С. Кратенко. – Харьков: Фолио, 2007. – 287 с.
2. Кравченко Е.М. ВИЧ-инфекция и иммунная система: их взаимодействие и последствие / Е.М. Кравченко, В.Н. Иванищев // Клінічна імунологія, алергологія, інфектологія. – 2009. – № 3. – С. 23-28.
3. Лікування герпесвірусних інфекцій в сучасних умовах / О.Г. Андрєєва, А.О. Руденко, Т.Г. Берестова, Н.С. Руденко // Профілактична медицина. – 2011. – № 3. – С. 68-72.
4. Маричев І.Л. Герпесвіруси – СНІД-маркерні захворювання // Сучасні інфекції. – 2005. – № 3-4. – С. 55-59.
5. Вєприк Т.В. ВІЛ-асоційована герпетична інфекція: особливості перебігу, оптимізація лікування: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т.В. Вєприк. – Тернопіль, 2014. – 19 с.
6. Кетлінський С.А. Гуморальний імунний відповідь на ВИЧ-інфекцію та порушення функцій В-лімфоцитів / С.А. Кетлінський // Медицина імунологія. – 2012. – № 3. – С. 183-188.
7. Clerici M. A Th1 → Th2 switch is a critical step in the etiology of HIV-infection / M. Clerici, G.M. Shearer // Immunol. Today. – 2003. – Vol. 14, N 3. – P. 107-111.
8. The incidence of, risk factors for, and sequelae of Herpes Zoster among HIV patients in the highly active antiretroviral therapy era / [K.A. Gebo, R. Kalyani, R.D. Moore et al.] // J. Acquir. Imm. Defic. Syndr. – 2005. – Vol. 40, N 2. – P. 169-174.
9. Severe genital herpes infections in HIV-infected individuals with impaired herpes simplex virus-specific CD8⁺ cytotoxic T-lymphocyte responses / [C.M. Posavad, D.M. Koelle, M.E. Shaughnessy et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci USA. – 2007. – Vol. 94, N 19. – P. 10289-10294.
10. Khanna K.M. Immunity to latent viral infection: many skirmishes but few fatalities / K.M. Khanna, A.J. Lepisto, R.L. Hendricks // Trends Immunol. – 2004. – Vol. 25, N 5. – P. 230-234.
11. Phenotypic and functional characterization of ex vivo T-cell responses to the live attenuated herpes zoster vaccine / [J. Patterson-Bartlett, M.J. Levin, N. Lang et al.] // Vaccine. – 2002. – Vol. 25, N 41. – P. 7087-7093.
12. The cycle of human herpes simplex virus infection: virus transport and immune control / [A.L. Cunningham, R.J. Diefenbach, M. Miranda-Saksena et al.] // J. Infect. Dis. – 2006. – Vol. 194 (Suppl. 1). – P. S11-18.

13. Coinfection with herpes simplex virus type 2 is associated with reduced HIV-specific T-cell responses and systemic immune activation / [P.M. Sheth, S. Sunderji, L.Y. Shin et al.] // J. Infect. Dis. – 2008. – Vol. 197, N 10. – P. 1394-1401.

14. Frequency of symptomatic and asymptomatic herpes simplex virus type 2 reactivations among human immunodeficiency virus-infected men / [T. Schacker, J. Zeh, H.L. Hu et al.] // J. Infect. Dis. – 2008. – Vol. 178, N 6. – P. 1616-1622.

15. Недужко А.А. Иммунопатогенез ВИЧ-ассоциированных дерматозов α-герпесвирусной этиологии / А.А. Недужко // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. – 2013. – № 1(48). – С. 68-74.

16. Antiviral and antitumor peptides from insects / [S.I. Chernysh, S.I. Kim, G. Bekker et al.] // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. – 2012. – Vol. 99, N 20. – P. 12628-12632.

17. Дуда А.К. Применение противовирусного препарата нового поколения Аллокин-альфа в терапии социально значимых вирусных инфекций / А.К. Дуда, Л.П. Коцюбайло, Н.В. Окружнов // Актуальна інфектологія. – 2014. – № 4(5). – С. 16-24.

18. Клинико-лабораторная оценка терапевтической эффективности и безопасности иммуномодулирующего препарата Аллоферон при остром гепатите В / [С.Г. Чешик, Т.В. Шкурко, А.В. Козлова и др.]: Сб. тез. VI Росс. съезда врачей-инфекционистов. – М., 2003. – С. 24.

19. Ершов Ф.И. Лекарственные средства, применяемые при вирусных заболеваниях: Руководство для врачей / Ф.И. Ершов, М.Г. Романцов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 363 с.

IMPROVE TREATMENT FOR HIV-ASSOCIATED HERPES INFECTION

M.O. Sokolenko

SUMMARY. Based on the study of clinical and immunological parameters of 47 patients with HIV-associated herpes infections (recurrent labial herpes and/or aphthous stomatitis, genital herpes and shingles) found that supplement of the basic therapy (valaciclovir 1.0 g daily intake orally 2 times a day for 7-10 days) 6 subcutaneous injections of the drug «Alokin-alpha» in dose 1 mg in a day enables significantly shorten the duration of clinical manifestations of herpes infections, reduce the frequency of relapses and also the duration of the first relapse after treatment.

The immunoregulatory effect alokin-alpha used in the treatment of patients with HIV co-infection herpes is installed. Thus, the combination therapy provided a further reduce of CD4 + -lymphocytes number at II clinical stage of HIV infection. Despite the saving significant difference compared with healthy people, the concentration of interleukin-8 (IL-8) decreased at I and II stages of immunodeficiency, that statistically weighty different from the values before treatment ($P < 0,05-0,02$). Similarly, the level of IL-10 ($P < 0,05$) decreased. It is important that the impact of treatment on immune parameters match the clinical effect.

Key words: HIV-associated herpes infections, immunological parameters, treatment, alokin-alpha.

Отримано 22.07.2015 р.

Н.А. Гук

ОСОБЛИВОСТІ ЕНТЕРОВІРУСНИХ І ПОЄДНАНИХ (ЕНТЕРО- + ГЕРПЕСВІРУСНИХ) УРАЖЕНЬ ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ У ДОРΟΣЛИХ

Київська міська клінічна лікарня № 9

Представлені матеріали, які отримані у результаті ретроспективного аналізу 159 історій хвороб пацієнтів з вірусними ураженнями центральної нервової системи, 26 із яких ентеровірусні менінгіти. Проаналізовані та описані особливості клінічного перебігу, ускладнень, діагностики та лікування ураження ЦНС ентеровірусами на фоні герпесвірусної інфекції. При встановленні діагнозу ентеровірусного менінгіту важливо враховувати клінічні неврологічні прояви, лікворологічні та гематологічні зміни, так як ентеровірусні нейроінфекції поєднуються із герпесвірусними із залученням в патологічний процес внутрішніх органів: з боку дигестивної системи (підшлункової залози, кишечника, печінки) та серця, при своєчасному адекватному лікуванні ці зміни повністю відновлюються.

Ключові слова – менінгіт, ентеровіруси, герпесвіруси, ентеровірусний менінгіт, асоційовані ураження ЦНС, центральна нервова система, інтенсивна терапія.

Протягом останніх років в Україні збільшилась кількість пацієнтів з вірусними менінгітами. Як відомо, розвитку ентеровірусної нейроінфекції передують тяжка імунодепресія герпетичною групою вірусів. 16 років тому експерти ВООЗ охарактеризували розповсюдженість герпетичної інфекції у світі як пандемію [1, 2]. Біля 60 % дітей уже інфіковані герпесвірусами до 5-річного віку, а до 15 років – майже 90 % дітей та підлітків. Герпесвіруси пожиттєво знаходяться в організмі людини та патогенно діють на клітини нервової та імунної систем. Вірус адсорбується на поверхні клітини, проникає через клітинну мембрану, де звільняється від білків власної оболонки, вивільняє свою ДНК та вбудовується в ДНК ураженої клітини. Клітина через 2 години після проникнення в неї вірусу починає продукувати нуклеїнові кислоти та протеїни нових дочірніх вірусів. Через 18 годин у клітині накопичується максимальна кількість вірусів, вони залишають клітину та виходять в міжклітинний простір та лімфу [1, 3]. Клінічна картина при цьому проявиться у вигляді хвилеподібного герпетичного висипу. Доля за-

раженої клітини двояка: частіш усього зпрацьовує програма апоптозу, внаслідок чого така клітина гине, але можливий і інший варіант – уражена клітина починає продукувати інтерферон та протизапальні інтерлейкіни, активуючи систему природних кілерів. Віруси герпетичної групи, впливаючи на властивості імунної системи хазяїна, здійснюють мутацію генів, контролюючих функцію імунітету [4], обмежуючи реакції клітинного та гуморального імунного захисту. Таким чином, розвивається імуносупресія, яка і перешкоджає повному видаленню мікроорганізма в початкову фазу інфекції і підтримує її хронічний перебіг. Герпесвірусам притаманна пожиттєва персистенція в організмі людини. Протягом останніх років все частіше реєструються вірусні мікст-інфекції [2, 5]. Відмічено, що при поєднаних вірусних ураженнях перебіг захворювання тяжчий та триваліший з можливими несприятливими наслідками.

Ентеровіруси – одні з найпоширеніших збудників, які здатні викликати ряд клінічних симптомів різного ступеня тяжкості – від легких лихоманкових форм до тяжких захворювань, таких як ураження центральної нервової системи [5, 6]. Зустрічаються як у вигляді епідемічних спалахів, так і спорадичних випадків.

Ентеровіруси здатні уражувати різні органи і тканини людського організму (ЦНС, серце, легені, ШКТ, печінку, нирки, шкіру, органи зору). Тому спостерігаються різні форми захворювання, найбільш розповсюджена – серозний менінгіт [7, 8]. Така патологія значно частіше зустрічається на фоні прихованої герпетичної інфекції, яка була одночасно у 12 наших пацієнтів. Щороку в Україні збільшується частота виявлення ентеровірусів у відкритих водоймах та стічних водах [9]. Тому важлива рання клінічна та етіологічна діагностика церебральних порушень, яка допомагає практикуючому лікарю встановити діагноз на початку захворювання.

У структурі захворюваності значне місце займають патологічні процеси, в основі яких лежить порушення імунної регуляції, пов'язане з дисбалансом CD4-лімфоцитів, зниження продукції інтерферонів, що призводить до пригнічення клітинно-опосередкованих