УДК 615.281.8:578.825.1

ІМУНОТЕРАПЕВТИЧНІ ПІДХОДИ У ЛІКУВАННІ ГЕРПЕТИЧНИХ ІНФЕКЦІЙ

О.І. Скроцька, *канд. біол. наук*
І.В. Лич, *канд. біол. наук*
В.М. Соломінчук, *студ.*
Національний університет харчових технологій
Н.М. Жолобак, *канд. біол. наук*
Інститут мікробіології і вірусології ім. Д.К. Заболотного НАН України

Охарактеризовані можливі наслідки інфікування людини герпес вірусами та наведені основні класи препаратів, що використовуються в Україні для імунотерапії герпесвірусних інфекцій. Здійснено порівняльну характеристику таких класів препаратів, як інтерферони, індуктори інтерферонів та імуномодулятори, розглянуто їх переваги та недоліки.

Ключові слова: *герпес, інтерферони, індуктори інтерферонів, імуномодулятори.*

На сьогоднішній день герпетичні інфекції належать до найбільш розповсюджених вірусних хвороб, що значно пригнічують функції імунної системи. Близько 90 % населення Земної кулі інфіковані одним або кількома сероваріантами вірусів групи герпесу. У людей із здоровою імунною системою герпесвіруси (ГВ) можуть циркулювати в організмі безсимптомно, але у людей із імуносупресивним станом вони викликають важкі захворювання, що закінчуються летально. Інфікування

ГВ може призводити до таких важких захворювань як гепатит, менінгіт та енцефаліт. Найчастіше до таких наслідків призводить інфікування ГВ новонароджених, серед яких при враженнях центральної нервової системи спостерігається 50 % смертність, а генералізована інфекція ГВ призводить до 60 % смертей на першому році життя. За даними ВООЗ, смертність від герпетичної інфекції серед вірусних захворювань знаходиться на другому місці після гепатиту [1].

ГВ є політропними агентами, особливо віруси простого герпесу I та II типів (ВПГ-1, ВПГ-2). Ці віруси вражають центральну нервову систему, шкіру, слизові оболонки, статеві органи, печінку та ін. Особливою важкістю відзначаються ураження центральної нервової системи ГВ — менінгіти та енцефаліти, що характеризуються великим відсотком летальності та інвалідності. Патологія ГВ-інфекції викликається переважно прямою цитопатичною дією вірусу, результатом якої є клітинний лізис і фокусний некроз інфікованої області. У тканинах, здатних до регенерації, цитопатична дія ГВ не є надто небезпечною за умови, що вірусне пошкодження не повністю знищує орган чи призводить до функціональної нездатності інфікованих органів під час хвороби. Проте в мозку здатність до регенерації пошкоджених тканин низька, і великі некрози, індуковані ГВ, призводять до летальних наслідків. Існує тонкий баланс між прямою ГВ-індукованою патологією і імунопатологією, що викликана імунними реакціями на вірус. Слабка імунна відповідь на вірус призводить до тяжкого інфікування ГВ через масивну реплікацію вірусу і його поширення. Посилена імунна відповідь може призвести до збільшення зони враження тканин організму, високого інтрацеребрального тиску чи легеневих ускладнень [2].

Надзвичайна поширеність і політропність ВГГ, їх персистенція в організмі протягом всього життя та часті рецидиви захворювань, що спричиняються ними,

© О.І. Скроцька, І.В. Лич, В.М. Соломінчук, Н.М. Жолобак, 2012

свідчать про необхідність застосування високоефективних і безпечних засобів профілактики та лікування цих хвороб [3].

Патогенетичним обґрунтуванням сучасної імунотерапії являється принципова можливість керувати формуванням та рівнем напруженості імунної відповіді на антигени герпесвірусів. Сьогодні в Україні для імунотерапії герпесвірусних інфекцій широко застосовують такі препарати як специфічні імуноглобуліни, інтерферони (ІФН), індуктори ІФН та імуномодулятори. На всіх етапах лікування надзвичайно важливим моментом застосування імунотерапевтичних засобів є врахування індивідуальних показників імунного статусу хворого у відповідності з якими і необхідно проводити підбір препаратів та схем імунотерапії.

Механізм дії імуноглобулінів полягає у нейтралізації герпетичних віріонів, посиленні фагоцитозу ГВ-часток завдяки ефекту опсонізації, а також у сприянні руйнування вірус-інфікованих клітин в реакціях антитілозалежної цитотоксичності. Препарати імуноглобулінів також характеризуються десенсибілізуючою, імуномодулюючою та детоксикуючою дією [4].

Інтерферони — цитокіни, що володіють противірусною, імуномодулюючою та протипухлинною активністю. Вони впливають на ряд процесів, включаючи регуляцію росту клітин, диференціацію, апоптоз, беруть опосередковану участь у становленні імунної відповіді, а також включенні механізмів антибактеріального захисту. Дані властивості ІФН дозволяють віднести їх до поліфункціональних біорегуляторів широкого спектру дії [5].

В залежності від структури, фізико-хімічних та біологічних властивостей ІФН поділяють на два типи: I типу або вірусні ІФН та II типу або імунні ІФН. ІФН I типу синтезуються практично усіма клітинами організму, включаючи неімунокомпетентні та малодиференційовані клітини. На відміну від них, ІФН II типу можуть продукуватись лише імунокомпетентними клітинами при їх стимуляції [6].

ІФН I типу вважаються першою лінією захисту проти вірусної інфекції. Головна роль ІФН цього типу полягає в обмеженні вірусного розповсюдження протягом перших днів інфікування. Цього часу вистачає для становлення сильної адаптивної імунної відповіді на інфекцію, за яку відповідає ІФН II типу — γ-ІФН. Зв'язування α/β-ІФН (ІФН I типу) або γ-ІФН зі своїми специфічними клітинними рецепторами змінює транскрипційні і трансляційні властивості клітин, що призводить до становлення в організмі противірусного стану [7]. У таблиці 1 наведені препарати ІФН, що застосовуються в медичній практиці при захворюваннях ГВ-природи.

Таблиця 1. **Комерційні препарати інтерферонів**

№ п/п	Препарат	Походження та тип ІФН	Дія на ГВ
1	Берофор	Рекомбінантний ІФН-α-2c	ВПГ-1,2, ВГ-8, ВГ-3, ВГ-4
2	Бетаферон, Ферон	Рекомбінантний інтерферон бета-1b	ВГ-6
3	Інтерферон бета, Фрон	Людський фібробластний β-ІФН	ВПГ-1,2, ВГ-3
4	Егіферон	Людський лейкоцитарний α-ІФН	ВПГ-2, ВГ-3, ВГ-4
5	Інтрон-А	Рекомбінантний інтерферон (ІФН-α-2b)	ВПГ-1,2
6	Реаферон	Рекомбінантний α2-ІФН)	ВПГ-1,2
П р и м і т к а : ВПГ-1,2 вірус простого герпесу I та II типу, ВГ-3 — вірус герпесу 3 типу або варіцела зостер вірус, ВГ-4 — вірус герпесу 4 типу або вірус Епштейна-Барра, ВГ-6 — вірус герпесу 6 типу, ВГ-8 — вірус герпесу 8 типу або саркома Капоші.			

Не зважаючи на ряд позитивних ефектів від застосування препаратів ІФН, вони мають і суттєві недоліки, що сильно обмежують їх використання. Зокрема при

лікуванні герпетичної інфекції, коли виникає потреба в тривалому застосуванні ІФН, в організмі утворюються антиінтерферонові антитіла, що нейтралізують молекули ІФН, які надходять при подальшому введенні [8]. При передозуванні препаратів ІФН спостерігається велика кількість побічних реакцій [9]. Слід також відмітити, що довготривалі курси лікування препаратами ІФН до цього часу залишаються надзвичайно дорогими і тому не для всіх доступними.

Ряд переваг перед екзогенними ІФН мають власні ІФН, що не володіють антигенністю і виробляються в організмі в результаті штучної активації відповідних генів речовинами природнього чи синтетичного походження. Встановлено, що без індукції рівень інформаційної РНК (іРНК) генів ІФН у клітинах-продуцентах є настільки низьким, що не піддається визначенню. Але вже через годину після початку індукції продукується біля 2000 транскриптів іРНК на клітину. Слід відмітити, що вказаний процес не є довготривалим: рівень іРНК ІФН досягає піку через 6—12 годин після індукції, після чого швидко знижується [10, 11]. Подібний імпульсний прояв синтезу іРНК призводить до короткочасної продукції ІФН. Таким чином, саме індукцію слід вважати ключовим етапом біосинтезу ІФН, а індуктори ІФН — головними чинниками, що викликають продукцію ІФН. При цьому синтез власного ІФН знаходиться під контролем білків-репресорів і не досягає рівня, який здатний до негативної дії на організм [12]. У випадку вірусної інфекції, противірусна дія багатьох індукторів ІФН зумовлена не тільки їх здатністю до інтерфероногенезу, але й іншими механізмами. Це, в свою чергу, дозволяє розглядати індуктори ІФН як окремий клас противірусних сполук неспецифічної дії.

Нами було показано противірусну дію інтерферон-індукуючої композиції дріжджова РНК-тилорон на моделі ГВ-інфекції, зокрема виявлено загальний пригнічуючий вплив вказаної композиції на перебіг ГВ-інфекції *in vivo*, встановлено її здатність підтримувати на високому рівні показники цитокінового статусу тварин, а також вперше доведено, що противірусна дія композиції дріжджова РНК-тилорон на ГВ-інфекцію не обмежується лише стимулюванням неспецифічного захисту організму, а має здатність безпосередньо пригнічувати репродукцію ВПГ-1 *in vitro* [13, 14, 15]. У таблиці 2 наведені препарати індукторів ІФН, що застосовуються в медичній практиці при лікуванні ГВ-захворювань.

Ще одну групу препаратів, які використовуються для імунотерапії герпесвірусних інфекцій, складають імуномодулятори. До них відносяться лікарські засоби, які здатні модифікувати імунну відповідь за рахунок прямого впливу на імунокомпетентні клітини, або опосередковано — через зміни біологічних реакцій організму.

У сучасній лікарській практиці як імуномодулятори використовують різноманітні препарати — структурні компоненти та метаболіти мікроорганізмів, амінокислотні препарати, цитокіни, препарати рослинного та тваринного походження, синтетичні сполуки, мінеральні речовини, а також деякі комбіновані препарати [16]. Досить поширеним є використання імуномодуляторів з полівалентною дією (галавіт, поліоксидоній, лікопід, мієлопід, похідні імідазолу) та препаратів, що переважно впливають на неспецифічний (природний) захист організму (адаптогени, лізоцим, вітаміни, мікроелементи та ін). Імуномодулятори, які використовуються нині при лікуванні герпетичної інфекції, представлені у таблиці 3.

Призначення імуномодуляторів є доцільним для хворих, що знаходяться в проліферативній фазі протигерпетичної відповіді, тобто не раніше 21-го дня при гострому і 14-го дня при рецидивуючому процесі. У інших фазах інфекційного процесу вплив імуномодуляторів на специфічну імунну відповідь незрівнянно менший, ніж пряма імуномодулююча/супресивна дія власне вірусів [17].

Недоліком у застосуванні імуномодуляторів при герепсвірусній інфекції є проблема гарантованої зміни імунної відповіді в потрібному напрямку. На даний час ця проблема не має практичного вирішення. Застосування імуномодуляторів при

гострій вірусній інфекції призводить до активації Т-кілерів, що може призвести до летального наслідку через руйнування вражених вірусом тканин. Враховуючи те, що хворі з важкими та рецидивуючими герпетичними хворобами мають специфічний імунодефіцит, можливість модифікації у них імунної відповіді на антигени персистуючих та нових штамів герпесвірусів різко обмежена або взагалі відсутня.

Таблиця 2. **Препарати індукторів інтерферонів**

№ п/п	Назва препарату	Діюча речовина	Спектр дії на ГВ
1	Аміксин	дигідрохлорид 2,7-біс-[2(диетиламіно)-етокси]-флуорен-9-он, тилорон	ВПГ-1,2, ВГ-4, ВГ-5, ВГ-6
2	Амізон	N-метил-4-бензилкарбамідопіридинію йодид	ГВ
3	Арбідол	Етиловий ефір метилфенілтіометилгідроксиброміндол карбонової кислоти	ГВ
4	Ларифан	Двоспіральна РНК	ВПГ-1,2, ВГ-3, ВГ-4
5	Мегасин	Госіпол-b-аміноетилсірчанокислий натрій	ВПГ-1,2
6	Неовір	Оксодигідроакридиніл-ацетат натрію	ВПГ-1,2, ВГ-3, ВГ-5
7	Полудан	Біосинтетичний полірибонуклеотидний комплекс полірибоаденілової і полірибоуридилової кислот	ВПГ-1,2, ВГ-3
8	Протефлазід	Флавоноїдні глікозиди	ВПГ-1,2,
9	Ридостин	Рибонуклеат натрія	ВПГ-1,2, ВГ-3, ВГ-4
10	Саврац	Природні низькомолекулярні поліфеноли	ВПГ-1,2
11	Циклоферон	Меглюміна акридонацетат	ВПГ-1,2, ВГ-5

П р и м і т к а : ВПГ-1,2 вірус простого герпесу I та II типу, ВГ-3 — вірус герпесу 3 типу або варіцела зостер вірус, ВГ-4 — вірус герпесу 4 типу або вірус Епштейна-Барра, ВГ-5 — вірус герпесу 5 типу або цитомегаловірус, ВГ-6 — вірус герпесу 6 типу.

Таблиця 3. **Імуномодулятори**

№ п/п	Назва препарату	Діюча речовина	Спектр дії на ГВ
1	Алоферон	Олігопептид із 13 амінокислот	ВПГ-1,2
2	Алпізарин	Тетрагідроксиглюко-піранозілксантен	ВПГ-1,2, ВГ-3, ВГ-4, ВГ-5
3	Галавіт	Похідне фталгідрозиду	ВПГ-1,2
4	Гроприносин	Інозину пранобекс	ВПГ-1,2, ВГ-5
5	Ізопринозин	Інозину пранобекс	ВПГ-1,2, ВГ-3, ВГ-4, ВГ-5
6	Імуномакс	Кислий пептидоглікан	ВПГ-1,2
7	Імунофан	Арініл-альфа-аспартил-лізіл-валіл-тирозил-аргінін	ГВ
8	Лікопід	Глюкозамінілмураміл-дипептид	ГВ
9	Поліоксидоній	Похідне поліетиленпіперазину	ВПГ-1,2

П р и м і т к а : ВПГ-1,2 вірус простого герпесу I та II типу, ВГ-3 — вірус герпесу 3 типу або варіцела зостер вірус, ВГ-4 — вірус герпесу 4 типу або вірус Епштейна-Барра, ВГ-5 — вірус герпесу 5 типу або цитомегаловірус.

Слід зазначити, що як імуностимулюючі засоби при ГВ-інфекціях можуть бути застосовані такі препарати, як пентоксил, метилурацил, вітаміни групи В, а

також адаптогени рослинного походження — елеутерокок, женьшень, деревій, левзея, базидіальні гриби та ін.

Висновки. Не зважаючи на велику кількість протигерпетичних засобів, в Україні для лікування герпетичних хвороб використовується лише незначна їх кількість. Це пов'язано із суттєвими недоліками вказаних препаратів та їх високою вартістю. Необхідно відзначити, що сучасні підходи, які забезпечують ефективне лікування герпетичної інфекції, передбачають комплексне застосування етіотропної та імунокорегуючої патогенетичної терапії. Оцінка сучасного стану лікування герпесвірусних інфекцій свідчить, що головним напрямком досліджень в цьому плані є пошук та розробка препаратів, які б володіли не лише противірусною, а і імуностимулюючою, зокрема інтерфероніндукуючою дією. Саме до таких препаратів і відносяться індуктори ІФН, про які було сказано вище.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Whitley R.J., Roizman B.* Herpes simplex virus infections // Lancet. — 2001. — Vol. 357. — P. 1513—1518.

2. *Kurt-Jones E.A., Chan M., Zhou S.* et al. Herpes simplex virus 1 interaction with Toll-like receptor 2 contributes to lethal encephalitis // Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA. — 2004. — Vol. 101. — P. 1315—1320.

3. *Ходак Л.А.* Фармакотерапия герпесвирусных инфекций // Международный медицинский журнал. — 1997. — № 4. — С. 57—59.

4. *Марков И.С.* Диагностика и лечение герпетических инфекций и токсоплазмоза. — К.: Артек, 2002. — 192 с.

5. *Pestka S., Krause C.D., Walter M.R.* Interferons, interferon-like cytokines, and their receptors // Immunology Review. — 2004. — Vol. 202. — P 8—32.

6. *Biron C.A., Sen G.C.* Interferon and other cytokines. In D.M. Knipe, P.M. Howley, D.E. Griffin, M. Martin, B. Roizman and S.E. Straus (ed.). Fields virology, 4th ed. — Lippincott-Raven, Philadelphia, Pa, 2001. — P. 321—351.

7. *Muller U., Steinhoff U., Reis L.F.* et al. Functional role of type I and type II interferons in antiviral defense // Science. — 1994. — Vol. 264. — P. 1918—1921.

8. *Bendtzen K., Hansen M.B., Diamant M.* et al. Naturally occuring autoantibodies to interleukin-1a, interleukin-6, interleukin-10 and interferon-a. // *Journal* of *Interferon* & Cytokine Research. — 1994 — Vol.14 — P. 157—159.

9. *Bottomley J.M., Toy J.L.* Clinical side effects and toxicities of interferon. / In: Interferon 4. In vivo and clinical studies. — ed. Friedman R.M. — Elsevier — Amsterdam — N.Y. — Oxford — 1984 — P. 125—138.

10. *Maniatis T., Goodbourn S., Fischer J.A.* Regulation of inducible and tissue-specific gene expression // Science — 1987 — Vol.236 — P. 1237—1245.

11. *Taniguchi T.* Regulation of cytokine gene expression // Annual Review of Immunology — 1988 — Vol.6 — P. 439—464.

12. *Малашенкова И.К., Тазулахова Э.Б., Дидковский Н.А.* Интерфероны и индукторы их синтеза // Терапевтический Архив. — 1998. — № 11. — С. 35—39.

13. *Скроцька О.І., Жолобак Н.М., Антоненко С.В.* та ін. Ефективність комплексу дріжджова РНК-тилорон при експериментальному герпетичному менінгоенцефаліті // Доповіді НАН України. — 2006. — № 3. — С. 181—184.

14. *Скроцька О.І., Жолобак Н.М., Антоненко С.В.* та ін. Протигерпетична дія молекулярного комплексу РНК-тилорон у культурі клітин // Мікробіологічний журнал. — 2007. — Т. 69, № 3. — С. 62—68.

15. *Скроцька О.І., Жолобак Н.М, Лич І.В.* та ін. Продукція інтерферону I та II типу під впливом молекулярного комплексу дріжджова РНК-тилорон при експериментальній герпетичній інфекції // Імунологія та алергологія: наука і практика. — 2011. — № 3. — С. 86—90.

16. *Хаитов Р.М., Пинегин Б.В.* Современные иммуномодуляторы: основные принципы их применения // Иммунология. — 2000. — № 5. — С. 4—7.

17. *Полукчи А.К., Нартов Л.В., Швайченко А.А., Волобуева О.В., Лядова Т.И.* Герпесвирусная инфекция. — М.: Эксмо, 2009. — 304 с.

О.И. Скроцкая, И.В. Лыч,
В.Н. Соломинчук, Н.М. Жолобак

Иммунотерапевтические подходы в лечении герпетических инфекций

Охарактеризованы возможные последствия инфицирования человека герпесвирусами. Приведены основные классы препаратов, которые используются в Украине для иммунотерапии герпесвирусных инфекций, в частности интерфероны, индукторы интерферонов и иммуномодуляторы. Осуществлена сравнительная характеристика указанных препаратов, приведены их преимущества и недостатки.

Ключевые слова: *герпес, интерфероны, индукторы интерферонов, иммуномодуляторы.*

O. Skrotska, I. Lych,
V. Solominchuk, N. Zholobak

Immunotherapeutic approaches for treatment of herpetic infections

The possible consequences of human infecting by Herpesviridae are shown. The basic classes of preparations used in Ukraine for the immunotherapy of Herpesviridae infections, in particular interferons, inductors of interferons and immunomodulators are described. The comparative description of these preparations and their advantages and disadvantages are presented.

Key words: *Herpesviridae, interferons, inductors of interferons, immunomodulators.*

e-mail: Skrotska@yandex.ru

Надійшла до редколегії 16.04.2012 р.