

Клинико-иммунологическая эффективность и целесообразность использования иммуностропной терапии при герпетической инфекции у детей

Н.В. Колесникова¹, Т.М. Андропова²

Адрес для переписки: Наталья Владиславовна Колесникова, troickaya@rambler.ru

Основой профилактических и терапевтических стратегий борьбы с герпесвирусной инфекцией является улучшение локального врожденного и адаптивного иммунитета слизистых оболочек. Именно поэтому одним из значимых подходов к оптимизации базисной терапии считается использование иммуномодуляторов направленного действия, способствующих повышению функциональной активности фагоцитов как основной популяции клеток врожденного иммунитета. В качестве таковых перспективными признаны агонисты их рецепторов в виде синтетических и природных минимальных биологически активных фрагментов (МБАФ) патоген-ассоциированных молекул, в частности единственный зарегистрированный в России лекарственный препарат синтетического МБАФ глюкозаминилмурамилдипептида иммуномодулятор Ликопид. В статье проанализированы результаты клинико-лабораторных наблюдений, посвященных использованию Ликопида при герпесвирусных инфекциях у детей (респираторно-герпетическое инфицирование, осложненные формы острых респираторных вирусных инфекций, перинатальная герпесвирусная инфекция, упорно-рецидивирующий орофациальный герпес, вирус Эпштейна – Барр, врожденная цитомегаловирусная инфекция). Полученные данные свидетельствуют о высокой клинико-иммунологической эффективности препарата и целесообразности его использования для потенцирования защитных сил организма в реализации иммуностропной стратегии борьбы с герпетическими инфекциями у детей.

Ключевые слова: врожденный иммунитет, герпесвирусная инфекция, глюкозаминилмурамилдипептид, иммуномодулирующая терапия

Разработка новых стратегий борьбы с герпетической инфекцией – одна из приоритетных задач современного мирового медицинского сообщества. При этом основой ряда профилак-

тических и терапевтических стратегий борьбы с вирусом простого герпеса (ВПГ) является улучшение локального врожденного и адаптивного антигерпетического иммунитета слизистых оболочек [1].

В этом отношении клинический и диагностический интерес представляют исследования инфицирования вирусами семейства *Herpesviridae* (цитомегаловирус (ЦМВ), ВПГ), отличающимися различными механизмами ускользания от иммунного надзора [2], широким распространением и высокой частотой передачи от матери ребенку [3, 4].

Врожденный иммунитет играет существенную роль в патогенезе ВПГ-инфекции, являясь первой линией обороны от антигена вируса за счет гуморальных (система комплемента, цитокины, хемокины) и клеточных (фагоциты, NK-лимфоциты, гамма-дельта-T-клетки) факторов, обеспечивающих условия для реализации адаптивного противовирусного иммунитета [5, 6]. При этом цитокины оказывают противовирусный эффект либо непосредственно через рецепторы, либо опосредованно через иммуностропные эффекты других структур врожденного иммунитета.

В ряде клинических и экспериментальных исследований продемонстрирована эффективность цитокиновой (интерфероновой) терапии в отношении герпетической инфекции как эффективного средства для подавления вирусной инфекции и распространения ВПГ 1-го типа [7].

Кроме того, фагоцитирующие клетки врожденного иммунитета оказывают антигерпетическое

действие. Так, в первые часы после заражения активируются функции макрофагов (фагоцитарная, цитотоксическая, секреторная и антигенпрезентирующая) [8], тогда как нейтрофилы играют ключевую роль в рекрутировании Т- и В-лимфоцитов и контроле вирусной репликации при ВПГ 1-го и 2-го типов некоторых слизистых оболочек [9]. Исходя из сказанного одним из перспективных подходов к оптимизации базисной терапии герпесвирусных инфекций считается включение в нее иммуномодуляторов направленного действия, способствующих усилению функциональной активности фагоцитов как основной популяции клеток врожденного иммунитета. Перспективными корректорами дефектов функциональной активности клеток врожденного иммунитета (нейтрофильных гранулоцитов, моноцитарно-макрофагальных клеток) признаны агонисты их рецепторов в виде синтетических и природных минимальных биологически активных фрагментов (МБАФ) патоген-ассоциированных молекул. В частности, речь идет о единственном зарегистрированном в России в качестве лекарственного препарата синтетического МБАФ глюкозаминилмурамилдипептида (ГМДП) иммуномодуляторе Ликопиде [10]. ГМДП представляет собой МБАФ пептидогликана клеточной стенки всех известных бактерий [11]. Его основной точкой приложения являются фагоцитирующие клетки [12, 13], активация которых происходит при взаимодействии ГМДП и специфических внутриклеточно расположенных NOD2-рецепторов с последующим синтезом провоспалительных цитокинов [14]. Таким образом, основные механизмы действия ГМДП заключаются в увеличении экспрессии HLA-DR антигенов, усилении поглощения микроорганизмов и завершенности фагоцитарного акта за счет повышения уровня лизосомальных ферментов и образования активных форм кислорода, увеличения продукции интерлейкинов (интерлейкинов 1-бета и 12, фактора некроза опухоли альфа, колониестимулирующего

фактора), а также усилении цитотоксичности по отношению к вирус-инфицированным и опухолевым клеткам. Об эффективности Ликопида в терапии герпесвирусных инфекций у детей свидетельствуют накопленные к настоящему времени данные клинико-лабораторных наблюдений. Показано, что комплексная терапия детей с респираторно-герпетическим инфицированием, включающая иммуномодулятор Ликопид, интерферон (Виферон) и индуктор интерферона (Циклоферон), позволяет не только оптимизировать метаболизм лимфоцитов в условиях инфекционного стресса, получить достоверные доказательства клинической эффективности такого лечения, но и разработать дифференцированный подход к назначению указанных иммуностропных препаратов [15]. В частности, при неосложненных формах острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) на ранних сроках заболевания показано стартовое использование Виферона. У больных с нарушениями

в неврологическом статусе, неоднократно получавших терапию Вифероном и переносящих неосложненные формы ОРВИ или ОРВИ с бронхитами, целесообразно применение Циклоферона. Больным детям, госпитализированным на поздних сроках от начала заболевания, переносящим осложненные формы ОРВИ (пневмонии), прошедшим повторные курсы антибиотикотерапии и предрасположенным к формированию вторичной бактериальной инфекции, показан иммуномодулятор Ликопид. Следует также отметить, что включение в базисную терапию Ликопида, равно как Виферона и Циклоферона, обеспечивает «мягкую» нормализацию гормонального фона во всех группах пациентов с разным уровнем метаболической активности лимфоцитов [15]. При ОРВИ на фоне герпеса, осложненных пневмониями, отмечался положительный эффект при сочетанном использовании Ликопида и Циклоферона и в меньшей степени – при использовании Виферона. Это позволило

Таблица. Динамика иммунологических показателей у детей с перинатальными герпесвирусными инфекциями в зависимости от терапии (M ± m, p)

Показатель	Норма (n = 10)	До лечения (дети в возрасте 1–2 мес)			После лечения (дети в возрасте 3–4 мес)		
		контроль (n = 10)	Ликопид (n = 10)	Ликопид + Виферон (n = 10)	контроль (n = 10)	Ликопид (n = 10)	Ликопид + Виферон (n = 10)
Лимфоциты, × 10 ⁶	3,05 ± 0,54	7,3 ± 1,1	7,6 ± 0,9	7,1 ± 0,9	7,7 ± 1,2	5,4 ± 0,8	5,2 ± 0,7
CD3, %	57,3 ± 3,0	52,0 ± 4,3	51,0 ± 3,2	49,0 ± 3,1	51,1 ± 3,2	51,2 ± 4,3	52,6 ± 3,6
CD4, %	45,5 ± 1,9	39,2 ± 2,3	41,6 ± 3,1	38,8 ± 2,6	34,2 ± 2,1	40,8 ± 2,1*	42,2 ± 1,8*
CD8, %	21,2 ± 1,8	16,3 ± 1,4	15,4 ± 1,9	15,7 ± 2,1	15,1 ± 1,6	17,8 ± 2,4	25,7 ± 3,2*
CD16, %	15,5 ± 1,8	16,5 ± 1,9	16,7 ± 2,3	15,9 ± 1,7	14,5 ± 1,9	15,4 ± 1,7	16,2 ± 2,1
CD20, %	23,3 ± 2,5	21,6 ± 2,3	23,8 ± 2,5	24,3 ± 2,1	21,5 ± 2,5	24,3 ± 2,2	23,1 ± 2,1
CD21, %	17,6 ± 1,8	21,3 ± 2,1	22,5 ± 2,2	20,9 ± 2,1	24,1 ± 2,3	32,5 ± 2,1*	25,4 ± 1,9**
CD25, %	18,8 ± 1,8	22,5 ± 2,1	21,1 ± 1,9	23,2 ± 2,2	21,4 ± 2,4	23,1 ± 2,5	25,1 ± 2,7
CD71, %	12,8 ± 2,1	18,6 ± 1,8	19,5 ± 2,1	17,4 ± 2,3	16,5 ± 1,8	17,6 ± 2,2	18,4 ± 2,1
CD95, %	22,2 ± 1,6	32,1 ± 2,4	33,2 ± 3,5	32,6 ± 2,7	28,7 ± 2,5	36,5 ± 2,8*	32,4 ± 2,6
ФГА-РБТЛ, %	75,0 ± 2,0	63,3 ± 2,4	66,7 ± 3,2	68,7 ± 2,9	58,9 ± 3,0	73,5 ± 3,1	82,3 ± 2,9*
IgG, г/л	3,6 ± 0,3	3,23 ± 0,6	2,9 ± 0,7	4,4 ± 0,5	4,87 ± 0,5**	7,3 ± 0,4*	5,54 ± 0,6*
ИФН-альфа, МЕ/мл	32,0 ± 2,3	11,2 ± 1,6	12,5 ± 2,1	10,5 ± 2,3	12,1 ± 2,3	15,1 ± 2,7	28,2 ± 4,4*
ИФН-гамма, МЕ/мл	8,0 ± 1,4	20,6 ± 2,7	23,1 ± 3,2	19,4 ± 3,6	24,3 ± 2,3	26,4 ± 3,1	23,7 ± 3,8

* Различия достоверны по сравнению с контрольной группой (p < 0,05).

** Динамика достоверна по сравнению с первым исследованием (p < 0,05).

Примечание. ФГА – фитогемагглютинин. РБТЛ – реакция бласттрансформации лимфоцитов.

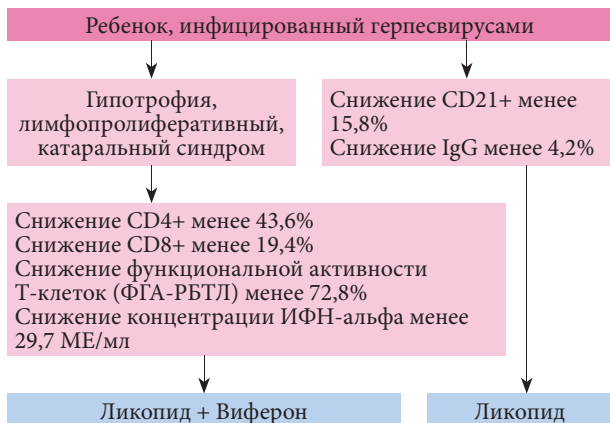


Рис. 1. Алгоритм дифференциальной иммунокоррекции перинатальных герпесвирусных инфекций у детей раннего возраста

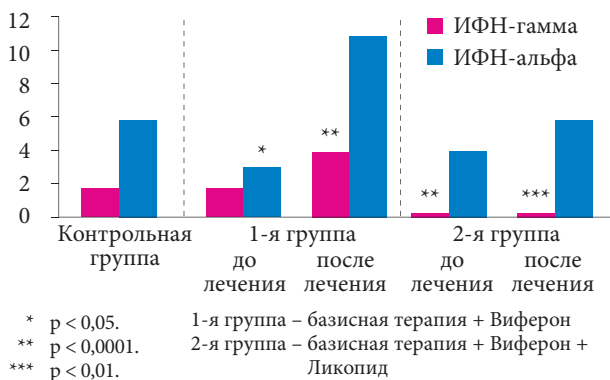


Рис. 2. Изменение состояния системы интерферонов у детей с ассоциированными респираторными и герпетическими вирусными инфекциями на фоне комбинированной интерфероно- и иммунотерапии

- НГ – нейтрофильные гранулоциты;
- ФАН – активно фагоцитирующие нейтрофильные гранулоциты;
- ФЧ – фагоцитарное число;
- И – фагоцитарный индекс;
- П – переваривание;
- ИП – индекс переваривания;
- ИППА – интегральный показатель переваривающей активности;
- ФПКсп, % – доля формазан-позитивных клеток в спонтанном NBT-тесте;
- ФПКст, % – доля формазан-позитивных клеток в стимулированном NBT-тесте;
- СЦИсп – средний цитохимический индекс в спонтанном NBT-тесте;
- СЦИст – средний цитохимический индекс в стимулированном NBT-тесте;
- КМ – коэффициент мобилизации.

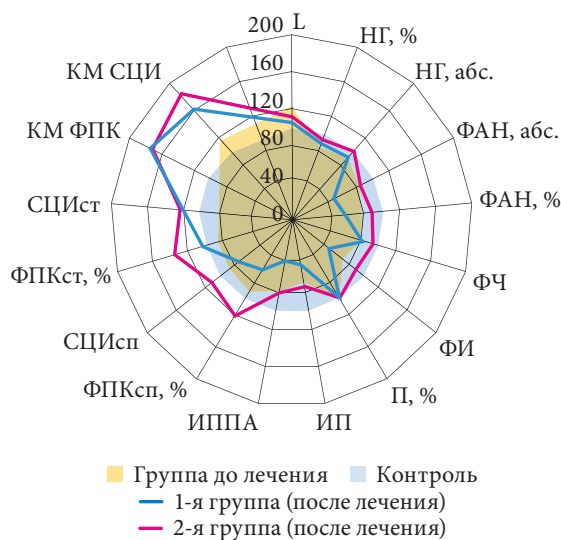


Рис. 3. Изменение функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов у детей с ассоциированными респираторными и герпетическими вирусными инфекциями на фоне комбинированной интерфероно- и иммунотерапии (% от контроля)

сделать вывод, что при осложненном течении ОРВИ во избежание повторных бактериальных осложнений целесообразно применение Ликолида.

При поиске клинко-лабораторных критериев для дифференцированной терапии детей раннего возраста с перинатальной герпесвирусной инфекцией обоснована необходимость иммуномодулирующей терапии. При оценке иммунного статуса у пациентов было выявлено увеличение относительного содержания клеток с маркерами активации (CD71, CD95) и концентрации интерферона (ИФН) гамма, а также снижение относительной доли лимфоцитов CD3+, CD4+, CD8+ и концентрации ИФН-альфа. Это позволило не только обосновать диспансерное наблюдение в течение первого года жизни за такими пациентами, но и определить дифференцированный подход к иммуномодулирующей терапии [16]. В частности, установлено, что использование Ликолида в составе базисной терапии стабилизирует преимущественно гуморальный иммунный ответ пациентов, тогда как его сочетание с Вифероном оказывает нормализующее действие на клеточно-опосредованный иммунитет (см. таблицу).

В основу дифференцированного подхода к иммунотерапии детей, инфицированных герпесвирусами и имеющих клинические признаки гипотрофии, лимфопролиферативного и катарального синдрома, легли лабораторные критерии лимфоцитов CD21+ (менее 15,81%) и концентрация IgG (менее 4,2 г/л) (рис. 1).

Достоверную клинко-иммунологическую эффективность сочетанной терапии Ликолидом и рекомбинантным ИФН-альфа (Вифероном) у детей с ассоциированными респираторными и герпетическими вирусными инфекциями продемонстрировали результаты исследования, проведенного в 2014 г. [17].

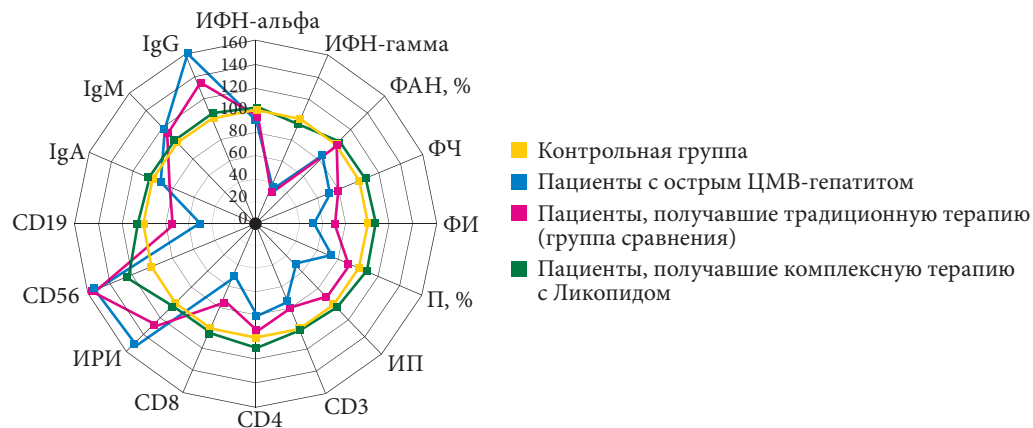
Наряду с клинической эффективностью (сокращение частоты ОРВИ, увеличение длительности клинического благополучного периода, уменьшение количества детей с рецидивами ВПГ-инфекции) зафиксированы достоверные иммуностропные эффекты сочетанной базисной традиционной терапии с использованием иммуномодулятора Ликолида в виде нормализации уровня ИФН-альфа (рис. 2), а также числа активно фагоцитирующих нейтрофильных лейкоцитов, их поглотительной, переваривающей способности и усиления резервной NADPH-оксидазной активности нейтрофильных гранулоцитов (рис. 3).

По мнению авторов, включение в программу комбинированной иммуномодулирующей терапии Ликолидом при наличии преобладающего дефектного функционирования нейтрофильных гранулоцитов у детей с ассоциированными возвратными респираторными и различными герпетическими вирусными инфекциями имеет существенные преимущества, связанные с эффективной коррекцией выявленных нарушений в системе нейтрофильных гранулоцитов – важных клеточных факторов врожденного иммунитета, являющихся весомым компонентом клеточной иммунной реакции против вирус-инфицированных клеток в ранней фазе вирусной ин-

фекции [5]. Необходимо отметить, что выраженная клинико-иммунологическая эффективность последовательной терапии иммуномодулятором Ликопид на фоне стандартной базисной терапии (Изопринозин, интерферонотерапия) подтверждена указанными исследователями и у взрослых пациентов, страдающих хроническим упорно-рецидивирующим орофациальным герпесом [18].

В публикациях приводятся данные об использовании Ликопида у детей с выявленной предрасположенностью к бактериальным инфекциям и инфицированных вирусом Эпштейна – Барр для предотвращения иммунологической дисфункции и негладкого течения периода реконвалесценции [19]. У пациентов, получавших иммуностропную терапию Ликопидом, отмечались купирование астеновегетативного синдрома (76,9%), достоверное снижение содержания атипичных мононуклеаров в крови ($9,1 \pm 1,2\%$ до $1,0 \pm 0,5\%$), нормализация уровня содержания ИФН-гамма (снижение в 1,4 раза). При наблюдении в течение года за больными, получавшими Ликопид в периоде ранней реконвалесценции, было установлено, что частота интеркуррентных заболеваний у них была в три раза ниже, чем в группе контроля.

Клинические эффекты комплексного этиотропного лечения, включающего иммуномодулятор Ликопид в сочетании с иммунозаместительной терапией (Иммуновенин) у новорожденных и детей грудного возраста с инфекцией, вызванной ВПГ 1-го и 2-го типов, состоят в значимом сокращении длительности конъюгационной желтухи, везикулярной сыпи, лимфоаденита и частоты ОРВИ, увеличения размеров печени и гипот-



ИРИ – иммунореактивный инсулин.

Рис. 4. Влияние Ликопида на показатели системного иммунитета детей раннего возраста с острым ЦМВ-гепатитом (% от контроля)

рофии [20]. Выявлены отчетливые иммуномодулирующие эффекты комплексной иммуностропной терапии, характеризующиеся достоверно более высоким содержанием относительного и абсолютного количества Т-лимфоцитов (CD3+, CD8+) и снижением относительного количества В-лимфоцитов (CD20+) через три месяца после окончания курса лечения [20].

Выявленная высокая фармакоэкономическая эффективность Ликопида в терапии вирусного гепатита у детей с врожденной ЦМВ-инфекцией основана на достоверных данных о сокращении длительности периода активности заболевания, длительности противовирусной терапии, быстром улучшении состояния, снижении потребности в применении глюкокортикоидных гормонов, сочетающихся с выраженным иммуномодулирующим действием иммуномодулятора (устранение глубоких дефектов продукции ИФН-гамма, восстановление фагоцитарной функции лейкоцитов, содержания

цитотоксических CD8+ Т-лимфоцитов, а также В-клеток (CD19+) с нормализацией продукции ими сывороточного IgG (рис. 4) [21]. Таким образом, отечественный иммуномодулятор Ликопид, представляющий собой активный фрагмент бактериальных клеточных стенок, ответственный за иммуностимулирующий эффект целых бактерий, является природным регулятором иммунитета, выработанным в процессе эволюции. Препарат характеризуется комплексным воздействием на иммунную систему организма, стимулирует функциональную активность фагоцитирующих клеток, усиливает пролиферацию Т- и В-лимфоцитов. Высокая клинико-иммунологическая эффективность Ликопида в составе комплексной терапии герпетических инфекций у детей обуславливает целесообразность его использования для потенцирования защитных сил организма в реализации иммуностропной стратегии борьбы с герпетическими инфекциями. *

Литература

- Gebhardt B.M., Focher F., Eberle R. et al. Effect of combinations of antiviral drugs on herpes simplex encephalitis // Drug Des. Devel. Ther. 2009. Vol. 3. P. 289–294.
- Mansur D.S., Kroon E.G., Nogueira M.L. et al. Lethal encephalitis in myeloid differentiation factor 88-deficient mice infected with herpes simplex virus 1 // Am. J. Pathol. 2005. Vol. 166. № 5. P. 1419–1426.
- Анохин В.А., Бикмухамедов Д.А. Вирус простого герпеса и онкологические заболевания // Инфекционные болезни. 2004. Т. 2. № 2. С. 59–63.
- Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека. Руководство для врачей. СПб., 2006.
- Chan T., Barra N.G., Lee A.J., Ashkar A.A. Innate and adaptive immunity against herpes simplex virus type 2 in the genital mucosa // J. Reprod. Immunol. 2011. Vol. 88. № 2. P. 210–218.

6. Kim M., Osborne N.R., Zeng W. et al. Herpes simplex virus antigens directly activate NK cells via TLR2, thus facilitating their presentation to CD4 T lymphocytes // J. Immunol. 2012. Vol. 188. № 9. P. 4158–4170.
7. Mikloska Z., Cunningham A.L. Alpha and gamma interferons inhibit herpes simplex virus type 1 infection and spread in epidermal cells after axonal transmission // J. Virol. 2001. Vol. 75. № 23. P. 11821–11826.
8. Ellermann-Eriksen S. Macrophages and cytokines in the early defence against herpes simplex virus // Virol. J. 2005. Vol. 2. № 59.
9. Molesworth-Kenyon S.J., Popham N., Milam A. et al. Resident corneal cells communicate with neutrophils leading to the production of IP-10 during the primary inflammatory response to HSV-1 infection // Int. J. Inflam. 2012.
10. Пинегин Б.В., Андронова Т.М., Карсонова М.А. Препараты мурамилдипептидного ряда – иммуотропные лекарственные средства нового поколения // Юбилейный сборник научных статей «Липолипид в комплексной программе иммунодефицитных состояний». М., 2005. С. 19–36.
11. Несмеянов В.А. Глюкозаминилмурамилпептиды: на пути к пониманию молекулярного механизма биологической активности // Int. J. Immunorehabilitation. 1998. № 10. P. 19–29.
12. Хаитов Р.М. Главная мишень иммуномодулирующего действия ГМДП (Липолида) // Иммунология. 1994. Т. 15. № 2. С. 48–50.
13. Колесникова Н.В., Нестерова И.В., Чудилова Г.А., Пинегин Б.В. Иммуномодулирующие эффекты липолида при экспериментальной депрессии нейтрофильных гранулоцитов // Иммунология. 1999. Т. 20. № 6. С. 60–61.
14. Meshcheryakova E., Makarov E., Philpott D. et al. Evidence for correlation between the intensities of adjuvant effects and NOD2 activation by monomeric, dimeric and lipophilic derivatives of N-acetylglucosaminyl-N-acetylmuramyl peptides // Vaccine. 2007. Vol. 25. № 23. P. 4515–4520.
15. Иванова В.В., Говорова Л.В., Вершинина Е.Н. Влияние иммуномодулирующей терапии на метаболический ответ лимфоцитов у больных ОРВИ на фоне герпетического инфицирования // Детские инфекции. 2006. Т. 5. № 2. С. 6–11.
16. Иванова В.В., Иванова М.В., Левина А.С. и др. Современные принципы диагностики и лечения перинатальных герпесвирусных инфекций // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2008. Т. 53. № 1. С. 10–18.
17. Нестерова И.В., Ковалева С.В., Клеценко Е.И. и др. Новые подходы к проведению интерфероно- и иммуномодулирующей терапии у иммунокомпрометированных детей с возвратными острыми респираторными вирусными инфекциями, ассоциированными с герпесвирусными инфекциями // Лечащий врач. 2014. № 4. С. 107–111.
18. Нестерова И.В., Ковалева С.В., Ломтатидзе Л.В., Коква Л.Н. Интерферон альфа-2 в комплексной иммунотерапии хронического упорно-рецидивирующего орофациального герпеса // Лечащий врач. 2011. № 4. С. 22–24.
19. Родионова О.В., Александрова Н.В., Букина А.А., Железникова Г.Ф. Принципы применения иммуномодулирующей терапии с использованием препарата «Липолипид» у детей после перенесенного инфекционного мононуклеоза // Иммунология. 2003. Т. 24. № 4. С. 233–237.
20. Кравченко Л.В. Оптимизация терапии герпетической инфекции 1-го и 2-го типов у грудных детей // Педиатрия. Журнал им. Н.Г. Сперанского. 2012. Т. 91. № 1. С. 57–62.
21. Соболева Н.Г., Шановалова Т.И., Осипова И.Г. Результаты двойного слепого рандомизированного исследования клинической эффективности Липолида в комплексном лечении цитомегаловирусного гепатита у детей // Педиатрия. Журнал им. Н.Г. Сперанского. 2009. Т. 87. № 2. С. 100–103.

Clinical and Immunological Efficacy and Rationale for Using Immunotropic Therapy in Herpes Infection in Children

N.V. Kolesnikova¹, T.M. Andronova²

¹ Kuban State Medical Academy

² CJSC Peptek, M.M. Shemyakin – Yu.A. Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry

Contact person: Natalya Vladislavovna Kolesnikova, troickaya@rambler.ru

Preventive and therapeutic strategies of fight against herpesvirus infection are based on improving local innate and adaptive immunity in mucosae. Due to this, targeted immunomodulators facilitating enhanced functional activity of phagocytes as the main innate cell type is considered as an important approach for optimizing basal therapy. In connection with this, it is promising to use receptor agonists such as synthetic and natural minimum biologically active fragments (MBAF) from pathogen-associated molecular patterns, particularly MBAF glucosaminylmuramyl dipeptide-containing Licopid, a standalone domestic immunomodulator registered in Russia. Here we review results of clinical and laboratory observations aimed at using Licopid in therapy of herpesvirus infection in children (respiratory herpes infection, complicated acute respiratory viral infections, perinatal herpesvirus infection, persistent-recurrent orofacial herpes, Epstein – Barr virus, congenital cytomegalovirus infection). The data obtained evidence about high clinical and immunological efficacy of the drug and rationale for its use to potentiate body defense system as immunotropic strategy of fight against herpesvirus infection in children.

Key words: innate immunity, herpesvirus infection, glucosaminylmuramyl dipeptide, immunomodulatory therapy