

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 616.523-022.6-036.87:612.17.1:616-085-037

РОМАНИВА
Оксана Александровна

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ
ЭФФЕКТИВНОСТИ ГЛЮКОЗАМИНИЛМУРАМИЛДИПЕПТИДА
У ПАЦИЕНТОВ С ЧАСТО РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ГЕРПЕСВИРУСНОЙ
ИНФЕКЦИЕЙ

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

Минск, 2017

Научная работа выполнена в учреждении образования «Гомельский государственный медицинский университет» и государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека».

**Научный
руководитель:**

Новикова Ирина Александровна,
доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики, аллергологии и иммунологии учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет»

**Официальные
оппоненты:**

Потапнев Михаил Петрович,
доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом клеточных биотехнологий государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр трансфизиологии и медицинских биотехнологий»

Доценко Эдуард Анатольевич,
доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

**Оппонирующая
организация:**

учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет»

Защита состоится 20 сентября 2017 г. в 14.00 на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.04 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, телефон +37517272-55-98, e-mail: uchsovet@bsmu.by.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Автореферат разослан «__» августа 2017 г.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций Д 03.18.04,
кандидат медицинских наук,

доцент



А. М. Дронина

ВВЕДЕНИЕ

Рецидивирующие герпетические инфекции (РГИ) тяжелого течения являются серьезной медико-социальной проблемой в связи с поражением преимущественно трудоспособного населения и значительным нарушением качества жизни [Bradley H. et al., 2013 г., Халдин А. А., 2012 г.]. Традиционно используемые в лечении данной патологии противовирусные средства не позволяют элиминировать герпесвирусы из организма и не предотвращают возникновение рецидивов [Piret J., 2011 г.]. Противогерпетическая вакцинация, несмотря на повышение титров специфических антител и некоторое уменьшение тяжести обострений РГИ, существенно не повлияла на частоту рецидивирования [Cortesi R. et al., 2013 г.]. Учитывая важнейшую роль системы иммунитета в сдерживании репликации вируса, актуален вопрос о применении неспецифических иммуномодуляторов для профилактики обострений герпесвирусных инфекций [Исаков В. А., 2015 г.].

В качестве наиболее перспективных иммунокорректоров рассматриваются средства микробного происхождения, среди которых выраженной эффективностью в сочетании с высоким профилем безопасности обладает глюкозаминилмурамилдипептид (ГМДП), в Республике Беларусь представленный под торговым названием «Ликопид» [Доценко Э.А. и др., 2014 г.]. В работах ряда авторов продемонстрирована способность мурамилдипептида посредством связывания с внутриклеточным NOD2 рецептором макрофагов активировать противовирусный иммунитет [Coulombe F. et al., 2012 г., Kapoor A. et al., 2016 г.,]. В отличие от большинства иммуномодуляторов, ГМДП продемонстрировал свою эффективность при рецидивирующих инфекционно-воспалительных процессах различной локализации в рандомизированных клинических испытаниях [Чучалин А. Г. и др., 2012 г.].

Для достижения максимальной эффективности применения иммуотропных средств микробного происхождения у пациентов с РГИ тяжелого течения необходима разработка подходов клинико-иммунологического контроля результативности использования и совершенствование тактики их применения, что и определило цель настоящего исследования.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами и темами

Диссертация выполнена в рамках темы НИР кафедры клинической лабораторной диагностики, аллергологии и иммунологии учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» «Разработка лабораторных критериев диагностики и мониторинга инфекционно-

воспалительных заболеваний различной этиологии» (сроки выполнения 2012–2017 гг., номер государственной регистрации 20123040).

Цель и задачи исследования

Цель исследования: совершенствовать тактику противорецидивного лечения герпесвирусной инфекции глюкозаминилмурамилдипептидом с учетом особенностей его клинико-иммунологических эффектов и влияния на течение заболевания.

Задачи исследования:

1. Оценить эффективность иммунотерапии ГМДП у пациентов с РГИ в ближайшие и отдаленные сроки после лечения на основе анализа клинико-иммунологического комплекса для мониторинга эффекта противорецидивной терапии герпесвирусной инфекции глюкозаминилмурамилдипептидом.

2. Охарактеризовать состояние различных звеньев системы иммунитета пациентов с РГИ в период ремиссии в зависимости от клинических особенностей заболевания.

3. Оценить влияние клинических и иммунологических показателей исходного состояния пациентов с РГИ на течение заболевания и частоту рецидивирования после проведенного лечения.

4. Выявить клинические и лабораторные показатели исходного состояния исследуемых лиц, позволяющие прогнозировать эффективность противорецидивной терапии ГМДП у пациентов с РГИ и разработать оптимальную тактику его применения.

Объект исследования: взрослые пациенты с РГИ тяжелого течения.

Предмет исследования: клинические и анамнестические данные, показатели клеточного (субпопуляции лимфоцитов) и гуморального иммунитета (IgG, IgA, IgM), поглотительной и кислородпродуцирующей активности нейтрофилов, содержание цитокинов в плазме крови и их продукция лейкоцитами цельной крови.

Научная новизна

– На основе анализа клинико-иммунологического комплекса для мониторинга эффекта противорецидивной терапии герпесвирусной инфекции глюкозаминилмурамилдипептидом объективно оценена эффективность монотерапии ГМДП в межрецидивный период у пациентов с РГИ в виде снижения частоты, тяжести и продолжительности обострений.

– Определены оптимальные сроки клинического контроля эффективности иммунокоррекции (3–6 месяцев) и показана нецелесообразность повторных курсов ГМДП в течение года от первого его применения.

– Впервые показано, что иммунологический эффект ГМДП по времени отстает от клинического и проявляется повышением содержания в крови пациентов минорных субпопуляций $CD3^+CD4^+CD25^+$ Т-лимфоцитов и

CD3⁺CD16/56⁺NKT-клеток, количество которых обратно коррелирует с продукцией IL-4 и IL-13, что является одним из факторов сдерживания обострений.

– Впервые установлена патогенетическая роль IL-10 в развитии часто рецидивирующего герпеса тяжелого течения, что подтверждается снижением его производства лейкоцитами крови, развитием относительной недостаточности продукции IL-10 по сравнению с синтезом IFN γ и IL-8 и прямой корреляционной связью производства IL-10 с количеством NK-клеток.

– Впервые разработана балльная шкала оценки противорецидивной эффективности ГМДП у пациентов с РГИ тяжелого течения с использованием клинических (тяжесть обострений в расчетных единицах) и лабораторных (относительное количество CD3⁺CD4⁺-, CD19⁺- и CD3⁺CD4⁺CD25⁺-лимфоцитов) показателей исходного состояния исследуемых лиц, что позволяет с вероятностью, равной 79,7%, прогнозировать эффект иммунокоррекции с использованием ГМДП и индивидуализировать ее.

Положения, выносимые на защиту

1. Применение клинико-иммунологического комплекса для мониторинга эффекта противорецидивной терапии герпесвирусной инфекции глюкозаминилмурамилдипептидом позволяет унифицировать подходы к оценке эффективности иммунокоррекции и повысить ее объективность. Монотерапия ГМДП в фазу ремиссии инфекции приводит к развитию клинического эффекта через 3 месяца, достигающего максимума к 6 месяцу и сохраняющегося в течение года. Выраженность эффекта зависит от исходной частоты и тяжести обострений заболевания. Повторный курс ГМДП в течение года от его первого применения не повышает эффективность терапии.

2. У пациентов с РГИ в фазе клинической ремиссии повышено, относительно здоровых лиц, содержание CD3⁺CD4⁺CD25⁺-, CD3⁺HLA-DR⁺-лимфоцитов, CD3⁺CD16/56⁺NKT-клеток, а также увеличена активность нейтрофилов в НСТ-тесте, но снижена спонтанная продукция лейкоцитами IL-1 β , IL-8 и IL-10 с одновременным дисбалансом соотношения про- и противовоспалительных цитокинов. Содержание минорных субпопуляций лимфоцитов обратно ассоциировано с продукцией Th2-цитокинов – IL-4 и IL-13, а количество NK-лимфоцитов прямо коррелирует с продукцией IL-10, тогда как у здоровых лиц – с IFN γ . Степень увеличения количества CD3⁺CD16/56⁺NKT-клеток и содержание IFN γ изменяются в зависимости от клинических особенностей РГИ.

3. Иммунологический эффект ГМДП развивается позже клинического, достигая максимума к 12 месяцу после лечения, и проявляется в виде дополнительного роста содержания в крови CD3⁺CD4⁺CD25⁺-лимфоцитов и CD3⁺CD16/56⁺NKT-клеток. Снижение исходного содержания в крови CD3⁺CD16/56⁺NKT-клеток и IL-8, повышение значений индекса соотношения

IFN γ в культуре/IFN γ в плазме, количества CD19⁺-, CD3⁺CD4⁺CD25⁺-лимфоцитов, а также параметров спонтанного НСТ-теста более чем в два раза, относительно нормальных значений, ассоциировано с максимальной клинической эффективностью противорецидивной терапии.

4. Информативными показателями исходного состояния исследуемых лиц, позволяющие прогнозировать противорецидивный эффект ГМДП являются: среди клинических признаков – тяжесть обострений, а среди лабораторных – относительное содержание CD3⁺CD4⁺-, CD19⁺- и CD3⁺CD4⁺CD25⁺-лимфоцитов в крови. Учет вклада каждого из признаков позволяет разработать систему балльной оценки для прогнозирования вероятности позитивного эффекта ГМДП и индивидуализировать его назначение.

Личный вклад соискателя ученой степени

Диссертантом совместно с научным руководителем определены тема научной работы, цели и задачи исследования, выбор объекта, предмета и методов исследования, разработаны его этапы и направления. Автором исследования изучена и проанализирована отечественная и зарубежная литература по теме диссертационной работы, лично проведен целенаправленный отбор пациентов для исследования со сбором анамнестических данных и клиническим осмотром. Лабораторная часть работы выполнена совместно с врачами лабораторной диагностики иммунологической группы клинико-диагностической лаборатории государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека». Соискателем самостоятельно проведена систематизация и составление баз данных на электронном и бумажном носителях, которые зарегистрированы как информационный ресурс (личное участие 100%); лично проведен анализ, статистическая и графическая обработка полученных данных с использованием программ STATISTICA v.6.1, IBM SPSS Statistics 13.0 и Excel 2010 (Microsoft). Результаты обсуждены с научным руководителем, в соавторстве с которым подготовлены публикации. Автор с использованием клинико-иммунологического комплекса для мониторинга эффекта противорецидивной терапии герпесвирусной инфекции глюкозаминилмурамилдипептидом самостоятельно установил оптимальные сроки контроля клинической результативности ГМДП, что отражено в публикациях [1, 4, 9, 17, 23], написанных без соавторов и в соавторстве с научным руководителем (вклад соискателя – 80%). Клинические и иммунологические маркеры положительного противорецидивного эффекта ГМДП, а также результаты его повторного назначения отражены в публикациях [4, 5, 6, 7, 14, 18, 19, 20, 22], вклад соискателя – 85%. Отклонения иммунологических параметров у пациентов с РГИ в стадии ремиссии и связь изменений иммунограммы с клиническими особенностями герпесвирусной инфекции отражены в публикациях [2, 3, 4, 8, 10, 12, 13, 14, 15, 16, 21], вклад соискателя – 85%. Соискатель самостоятельно

определил клинические и иммунологические предикторы эффективности противорецидивной терапии ГМДП у пациентов с РГИ и разработал шкалу оценки потенциального эффекта, что отражено в публикациях [4, 5, 21], вклад соискателя – 85%.

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов

Основные положения и научные результаты диссертации доложены на следующих республиканских и международных конференциях: «Актуальные проблемы медицины» (г. Гомель, 2010 г., 2012 г., 2015 г.), «Современные методы диагностики и лечения иммунодефицитных состояний» (г. Гомель, 2011 г., 2012 г., 2013 г.), «Современные проблемы радиационной медицины: от науки к практике» (г. Гомель, 2016 г.). Результаты исследования внедрены в лечебный процесс государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» (11 актов внедрения), учреждения здравоохранения «Гомельский областной клинический кожно-венерологический диспансер» (1 акт внедрения), учреждения здравоохранения «Гомельская областная инфекционная клиническая больница» (1 акт внедрения), учреждения здравоохранения «Могилевский областной лечебно-диагностический центр» (1 акт внедрения), а также в учебный и научный процесс кафедры клинической лабораторной диагностики, аллергологии и иммунологии учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» (1 акт внедрения). Получено 1 уведомление о регистрации изобретения в Национальном центре интеллектуальной собственности.

Опубликование результатов диссертации

По материалам диссертации опубликовано 23 работы общим объёмом 4,7 авторских листа. Из них 5 работ в рецензируемых научных журналах, соответствующих пункту 18 Положения о присуждении учёных степеней и присвоении учёных званий в Республике Беларусь, общим объёмом 2,2 авторских листа, в том числе 1 статья в моноавторстве; 2 тезиса докладов, 16 статей в сборниках материалов конференций.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на русском языке на 111 страницах машинописного текста. Состоит из перечня сокращений и условных обозначений, введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы, описания материалов и методов исследования, трех глав собственных исследований, заключения, библиографического списка использованных источников, включающего 121 работу отечественных, 196 работ зарубежных авторов и 23 собственных публикации. Работа иллюстрирована 8 рисунками и содержит 34 таблицы.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Клиническая характеристика пациентов и методы исследования.

Диссертационное исследование проведено на базе отделения иммунопатологии и аллергологии государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека». Лабораторные методы исследования выполнялись в клиничко-диагностической лаборатории, а также на кафедре клинической лабораторной диагностики, аллергологии и иммунологии учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет». В группу исследования включено 79 пациентов в возрасте от 18 до 55 лет с клинически и лабораторно верифицированной герпетической инфекцией (вызванной вирусами простого герпеса 1 и 2 типов), с частыми обострениями (не менее 6 обострений в год) тяжелого течения, давших добровольное письменное согласие на участие в исследовании и отказавшихся от самостоятельного использования каких-либо иммунокорректоров на весь период наблюдения. Иммунокоррекция проводилась в период ремиссии инфекции только глюкозаминилмурамилдипептидом («Ликопид», ЗАО «Пептек», Россия; № ЛС – 001438 от 24.03.2006 г.) по схеме 2,5 мг ($\frac{1}{4}$ таблетки по 10 мг) сублингвально натошак за 30 минут до еды через день № 12 общим курсом 24 дня с общей курсовой дозой 30 мг. Эффективность лечения оценивали с периодичностью 3, 6, 12 и 24 месяца. При повторных манифестациях РГИ для купирования обострения использовались ациклические нуклеозиды в режиме эпизодического приема. Учет и анализ показателей пациентов проведен с использованием клиничко-иммунологического комплекса для мониторинга эффекта противорецидивной терапии герпесвирусной инфекции глюкозаминилмурамилдипептидом (таблица 1). Обострение инфекции подтверждалось по наличию характерных высыпаний в типичных местах. Субъективные ощущения (зуд, боль, жжение, общее недомогание, парестезии) оценивались с использованием визуальной аналоговой шкалы (ВАШ; в англоязычной литературе – Visual Analog Scale, VAS). Клинический осмотр включал подсчет количества элементов сыпи, определение площади высыпаний и степени выраженности гиперемии и/или отечности, измерение температуры тела, а также пальпацию периферических лимфатических узлов (шейных, подмышечных и паховых). В дальнейшем интенсивность каждого симптома выражалась в расчетных единицах (от 1 до 3) и суммировалась (Шперлинг Н. В., 2008 г.).

Контрольную группу составили 40 практически здоровых лиц (10 мужчин и 30 женщин из сотрудников ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека» и студентов УО «ГоГМУ») в возрасте от 22 до 55 лет, сопоставимые с группой исследования по полу и возрасту.

Комплексное лабораторное обследование включало общеклинический анализ крови (гематологический анализатор «Cell-Dyn 3700», США), биохимический анализ крови («Architect C8000», США), бактериологическое исследование кала на дисбиоз, а также оценку иммунологических параметров: количественного состава популяций и субпопуляций лимфоцитов по экспрессии CD3, CD4, CD8, CD25, CD16/56, HLA-DR, CD19 на проточном цитофлуориметре «PAS» (Partec, Германия) с использованием моноклональных антител линии «IOTest» (Beckman Coulter, США); концентрации иммуноглобулинов классов А, М, G в сыворотке крови иммунотурбидиметрическим методом (анализатор «Architect C8000»); поглотительной (реакция фагоцитоза *S. aureus*) и супероксид-анионпродуцирующей активности нейтрофилов (спонтанный и стимулированный НСТ-тест); содержания цитокинов IFN γ , IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p40, IL-13 в плазме и их продукцию клетками периферической крови методом иммуноферментного анализа (тест-системы фирмы «DRG», США).

В работе применены графические и табличные методы выражения результатов исследования с использованием встроенных модулей системы «Statistica 6.1» (Stat Soft Inc., США), IBM SPSS Statistics 13.0 (IBM Corporation, NewYork, United States) и Excel 2010 (Microsoft). Данные представлены в формате «медиана (25%Q; 75%Q)», где 25%Q – нижний квартиль и 75%Q – верхний квартиль. Для оценки различий в двух независимых группах использован ранговый U-критерий Манна-Уитни, в двух зависимых выборках – тест Вилкоксона. Для независимых категориальных бинарных данных применен метод таблиц сопряжения с определением критерия хи-квадрат (χ^2) или точного критерия Фишера при малых выборках. Для оценки линейных связей между переменными и их направленности применен корреляционный анализ по методу Спирмена (r_s). Для выбора и оценки предиктивной значимости клинико-иммунологических параметров и разработки балльной шкалы использован дискриминантный анализ, построение ROC-кривых и метод категориальной регрессии (CatReg). Вероятность наступления положительного эффекта ГМДП в зависимости от суммы баллов по шкале значимости предикторов оценена на основании функции логистической регрессии.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Клиническая эффективность противорецидивной терапии герпесвирусной инфекции с использованием глюкозаминилмурамилдипептида. Для учета и анализа клинических признаков заболевания, объективной всесторонней оценки эффекта лечения на первом этапе работы был использован клинико-иммунологический комплекс динамического наблюдения пациентов (таблица 1).

Таблица 1. – Клинико-иммунологический комплекс для мониторинга эффекта противорецидивной терапии герпесвирусной инфекции глюкозаминилмурамилдипептидом

Паспортная часть (Ф.И.О., возраст, адрес)						
Характер заболевания до иммунокоррекции						
Длительность заболевания, лет	Частота обострений, в месяц	Межрецидивный период, дни	Длительность обострения, дни	Тяжесть обострения, расч. единицы	Последнее обострение, дата	
Форма герпетической инфекции по локализации						
Внегенитальная		Аногенитальная		Смешанная		
Факторы, провоцирующие обострение						
Нет	Гиперинсоляция	Переохлаждение	Психо-эмоц. перегрузки	Mensis	Обострение интеркуррентных заболеваний	
Тип течения герпетической инфекции						
Ациклический			Монотонный			
Сопутствующие заболевания						
Аллергопатология	Хр. заболевания дыхательных путей	Хр. заболевания ЖКТ	Хр. инфекции мочеполовой системы	Др. патология		
Диагноз ХРГИ подтвержден						
Клинически		Серологически		ПЦР		
Прием ациклических нуклеозидов при обострении						
Нет						
Да	Эпизодический			Супрессивный		
	средство	доза/кратность		средство	доза/кратность	
Прием иммунотропных средств в прошлом						
Нет						
Да	Средство			Эффект		
	название	доза/кратность	дата	положит.	отр.	без эффекта
Иммунный статус до иммунокоррекции						
Характер заболевания после иммунокоррекции (через 3, 6, 12 и 24 месяца)						
Название иммуномодулятора, дата приема, схема						
Частота обострений, в месяц	Межрецидивный период, дни	Длительность обострений, дни	Тяжесть обострения, расч. единицы.		Иммунный статус	

Согласно критериям включения, изначально в исследовании приняло участие 150 пациентов с РГИ, не получавшие иммунотропные средства в течение последних двух лет. По результатам оценки клинико-иммунологического комплекса объективно тяжелое течение инфекции (6 и более обострений в год, тяжесть рецидива 9 и более расчетных единиц) подтверждено у 79 человек, которые и составили исследуемую группу.

В результате однократного курса монотерапии ГМДП достигнут ранний (через 3 месяца после окончания приема иммунокорректора) и долгосрочный (через 6 месяцев) клинический эффект – в 70% в 87% случаев соответственно, результативность противорецидивной терапии сохранялась в 80% наблюдений в течение 1 года. Краткосрочный клинический эффект был преимущественно

полным, что выражалось в снижении частоты рецидивов (в 1,5 раза и более), уменьшении продолжительности и тяжести обострений, удлинении межрецидивного периода (в 2 раза и более). Через 6-12 месяцев преобладала частичная эффективность (хотя бы один из четырех клинических показателей, характеризующих течение РГИ, был с положительной динамикой при отсутствии отрицательных изменений остальных параметров), которая составила 58% и 57% соответственно (рисунок 1).

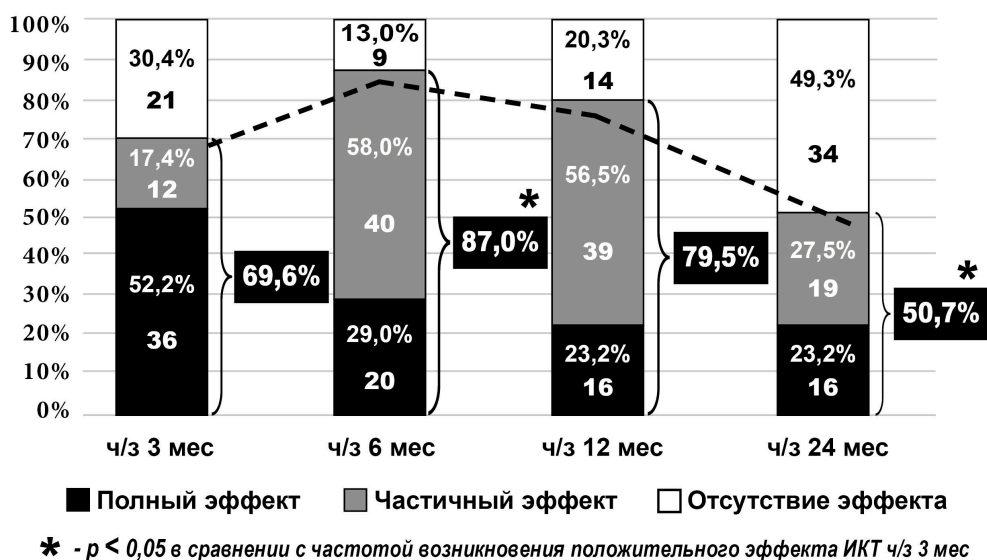


Рисунок 1. – Частотный анализ эффективности однократного курса ГМДП у пациентов с РГИ в различные сроки наблюдения

Положительный эффект иммунотерапии ГМДП наиболее часто наблюдался в группе пациентов с перманентным течением герпеса, наличием обильной сыпи (≥ 5 элементов) и парестезий ($p=0,041, p=0,003$ и $p=0,041$ соответственно, с поправками Фишера). Повторный курс ГМДП в течение года от первого его применения не повышал эффективности противорецидивной терапии ни по частоте достижения эффекта, ни по его выраженности.

Динамика показателей иммунного статуса у пациентов с рецидивирующей герпесвирусной инфекцией на фоне иммунокоррекции глюкозаминилмурамилдипептидом. В период клинической ремиссии у обследованных пациентов по сравнению со здоровыми лицами наблюдалось достоверное, но не выраженное (на 7-11%) и не выходящее за пределы референтного интервала, увеличение количества Т-лимфоцитов за счет Т-хелперов с одновременным повышением значений ИРИ (на 11%), снижение концентрации IgG (на 4%). Одновременно выявлено значимое увеличение относительного и абсолютного числа $CD3^+HLA-DR^-$ (на 80% и 100% соответственно, $p_{\%, абс.} < 0,001$), $CD3^+CD4^+CD25^+$ -лимфоцитов (на 106% для относительного и на 250% для абсолютного количества, $p_{\%, абс.} < 0,001$), абсолютного содержания $CD3^+CD16/56^+$ NKT-клеток (на 29%, $p=0,011$), значений спонтанного НСТ-теста (на

100%, $p < 0,001$). Наиболее часто среди показателей иммунограммы повышалось количество $CD3^+HLA-DR^+$ - (в 59% случаев), $CD3^+CD4^+CD25^+$ -лимфоцитов (в 82%); активности нейтрофилов в спонтанном НСТ-тесте (в 91%). Процентное содержание в крови минорных субпопуляций $CD3^+CD4^+CD25^+$ - и $CD3^+HLA-DR^+$ -лимфоцитов не зависело от периода заболевания (обострение, клиническая ремиссия), а также не изменялось после приема ациклических нуклеозидов. Количество $CD3^+CD16/56^+NKT$ -клеток достигало максимальной степени повышения у пациентов с частотой обострений 6-12 раз в год ($p_{абс.} = 0,007$), внегенитальным герпесом ($p_{абс.} = 0,011$), длительностью анамнеза тяжелого течения инфекции более 2-х лет ($p_{\%} = 0,020$, $p_{абс.} = 0,002$) и более интенсивной сыпью (≥ 5 везикул) в период обострения ($p_{абс.} = 0,008$).

Для характеристики цитокинового статуса пациентов использованы одновременно два методических подхода – оценка содержания цитокинов в плазме и их продукция в культуре цельной крови, дополнительно рассчитаны соотношения показателей про- и противовоспалительных цитокинов в культурах крови. Выявлено снижение спонтанной продукции клетками крови $IL-1\beta$, $IL-8$ и $IL-10$ (на 73%, $p = 0,035$; на 30%, $p = 0,002$; на 62%, $p = 0,007$ соответственно), тогда как в плазме крови понижалась только концентрация $IL-8$ (в 320 раз, $p = 0,001$), наблюдались недостаточность продукции $IL-10$ по отношению к синтезу $IFN\gamma$ и $IL-8$ ($p = 0,012$ и $p = 0,031$ соответственно) и избыточность производства $IL-4$ и $IL-13$ относительно продукции $IL-1\beta$ ($p = 0,041$ и $p = 0,048$ соответственно). В культуре цельной крови продукция $IFN\gamma$, $IL-1\beta$, $IL-6$ и $IL-8$ была выше, чем их содержание в плазме, как у здоровых ($p = 0,026$, $p = 0,005$, $p = 0,005$ и $p = 0,005$ соответственно), так и у пациентов с РГИ ($p = 0,028$, $p = 0,001$, $p = 0,001$ и $p = 0,001$ соответственно). Исключение составил $IL-10$, синтез которого был выше только у здоровых лиц ($p = 0,032$) и $IL-13$, повышение продукции которого было характерно только для пациентов с РГИ ($p = 0,012$). Повышенное содержание $IFN\gamma$ в плазме (на 42%, $p = 0,027$) было характерно для пациентов с давностью заболевания до 5 лет ($p = 0,031$), длительностью рецидива более 7 дней ($p = 0,012$), при наличии сопутствующих хронических инфекционных заболеваний ($p = 0,041$) и выраженных нарушений кишечной микрофлоры ($p = 0,041$).

Характер корреляций между содержанием иммунорегуляторных ($CD3^+CD4^+CD25^+$ - и $CD3^+HLA-DR^+$ -, $CD3^+CD16/56^+NKT$ -), эффекторных ($CD3^+CD16/56^+NK$ -) клеток и продукцией цитокинов у пациентов и здоровых лиц существенно различались. У пациентов количество NK -лимфоцитов было прямо ассоциировано с продукцией $IL-10$ в культуре цельной крови ($r_s = 0,58$, $p = 0,022$), тогда как у здоровых лиц – с продукцией $IFN\gamma$. Содержание $CD3^+HLA-DR^+$ - и $CD3^+CD4^+CD25^+$ -лимфоцитов обратно коррелировало с продукцией $IL-4$ ($r_s = -0,63$, $p = 0,011$ и $r_s = -0,68$, $p = 0,004$ соответственно), $CD3^+HLA-DR^+$ - и

CD3⁺CD16/56⁺NKT-клеток – с IL-13 ($r_s=-0,54$, $p=0,034$ и $r_s=-0,58$, $p=0,020$ соответственно). Корреляционные взаимосвязи представлены на рисунке 2.

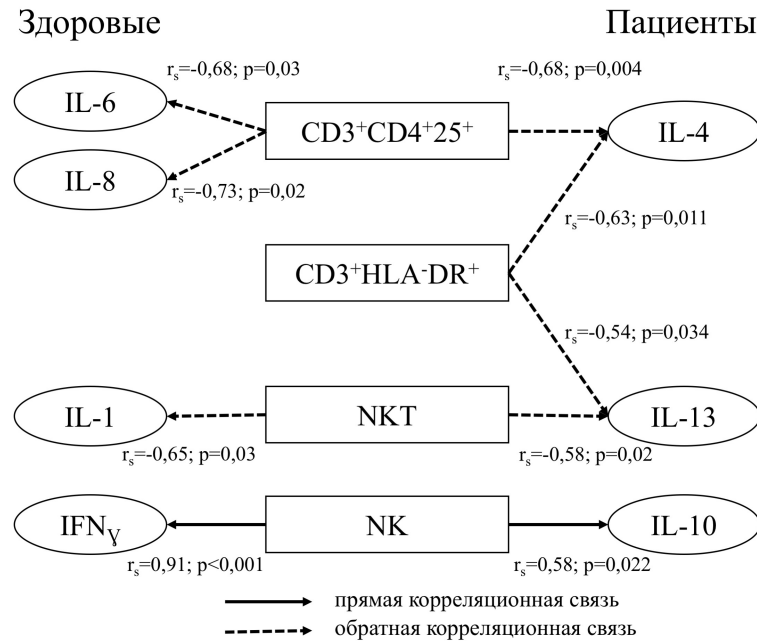


Рисунок 2. – Характер корреляций относительного содержания субпопуляций лимфоцитов с уровнем продукции цитокинов

В этом аспекте описанное выше увеличение содержания минорных субпопуляций лимфоцитов у пациентов в стадии клинической ремиссии, по-видимому, биологически целесообразно, носит компенсаторный характер и направлено на подавление продукции Th2-цитокинов.

После проведения курса противорецидивной терапии ГМДП наблюдалось дальнейшее повышение CD3⁺CD4⁺CD25⁺-лимфоцитов ($p_{\%}=0,008$, $p_{абс.}=0,033$) и CD3⁺CD16/56⁺NKT-клеток ($p_{\%}=0,008$) без выраженных изменений со стороны других показателей иммунограммы. Изменения иммунологических показателей по времени отставали от клинической динамики и в максимальной степени были выражены через 12 месяцев наблюдения. С учетом выявленных отрицательных взаимосвязей между количеством CD3⁺CD4⁺CD25⁺-, CD3⁺HLA-DR⁺-лимфоцитов и CD3⁺CD16/56⁺NKT-клеток с продукцией IL-4 и IL-13 обнаруженные иммунологические изменения можно расценивать как положительный сдвиг иммунограммы, способствующий сдерживанию обострений.

Оценка возможности прогнозирования эффективности иммунокоррекции глюкозаминилмурамилдипептидом у пациентов с рецидивирующей герпесвирусной инфекцией. При анализе взаимосвязей между различными субпопуляциями лимфоцитов у пациентов с неэффективной иммунокоррекцией выявлены: прямая корреляционная связь относительного количества CD3⁺CD16/56⁺NKT-клеток с числом Т-цитотоксических ($r_{s\%}=0,66$, $p=0,004$), а CD3⁺CD4⁺CD25⁺-с содержанием CD19⁺B-лимфоцитов ($r_{s\%}=0,52$, $p<0,001$) и обратная корреляционная связь относительного количества

CD3⁺CD16/56⁺NKT-клеток с численностью Т-хелперов ($r_s\%=-0,77$, $p=0,041$). Взаимосвязь между естественными киллерами в периферической крови и CD3⁺CD8⁺-клетками носила прямой характер как при положительном эффекте иммунокоррекции ($r_s\%=0,52$, $p<0,001$, $r_{\text{сабс.}}=0,64$, $p<0,001$), так и при отсутствии такового ($r_s\%=0,59$, $p=0,012$, $r_{\text{сабс.}}=0,79$, $p<0,001$). Интересно отметить, что у пациентов с эффективной противорецидивной терапией с использованием ГМДП обнаружена значимая прямая корреляционная связь между содержанием лимфоцитов, несущих маркеры ранней (CD3⁺CD4⁺CD25⁺) и поздней (CD3⁺HLA-DR⁺) фазы активации иммунного ответа ($r_s\%=0,40$, $p=0,001$, $r_{\text{сабс.}}=0,52$, $p<0,001$), статистически не значимая при неэффективной иммунокоррекции (рисунок 3).

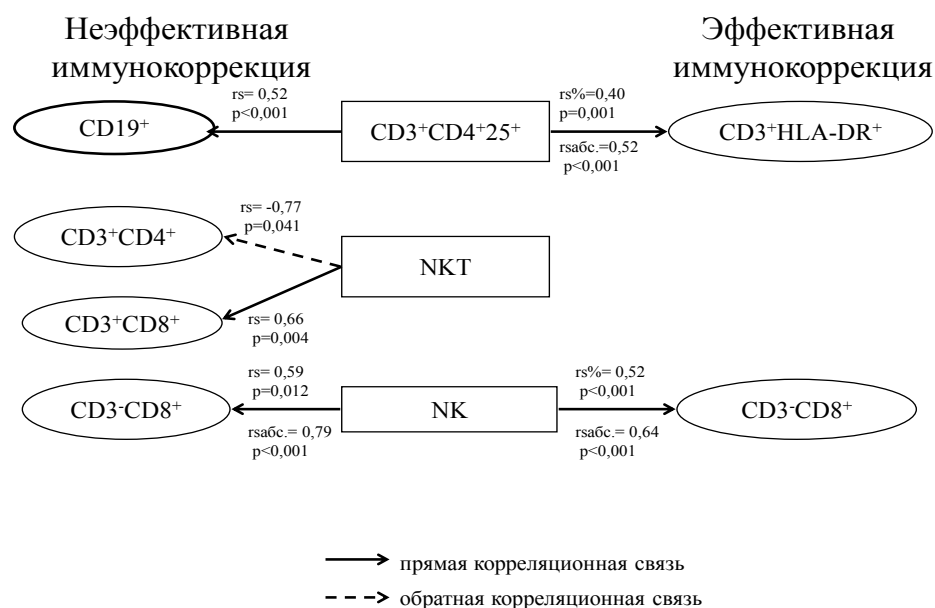


Рисунок 3.— Характер корреляционных связей между содержанием различных субпопуляций лимфоцитов у пациентов в зависимости от эффекта иммунокоррекции

Выявленный факт может свидетельствовать о роли CD3⁺CD4⁺CD25⁺-лимфоцитов преимущественно как активаторов иммунного ответа при эффективной иммунокоррекции и иммуносупрессоров – при неэффективной.

Установлено, что максимальный эффект противорецидивной терапии ассоциируется с более низким исходным значением CD3⁺CD16/CD56⁺-NKT-лимфоцитов ($p=0,038$) и концентрацией ИЛ-8 в плазме ($p=0,009$) и повышенными значениями индекса соотношения IFN γ в культуре/IFN γ в плазме ($p<0,001$). Чаше иммунокоррекция была эффективной у пациентов с повышенным количеством В-лимфоцитов (в 95% случаев, точный критерий Фишера $p=0,015$); содержанием CD3⁺CD4⁺CD25⁺-клеток, превышающим нормальные значения не более чем в два раза (в 88% наблюдений, точный критерий Фишера $p=0,012$), а также при росте спонтанного НСТ-теста более чем в два раза (в 84% случаев, $p=0,040$). Это

послужило основанием для разработки подходов к прогнозу эффективности лечения ГМДП.

С целью отбора из исходных параметров исследуемых лиц клинических и лабораторных показателей, позволяющих прогнозировать эффективность противорецидивной терапии ГМДП, был проведен дискриминантный анализ методом пошагового включения (всего шагов 5, переменных в модели 5, лямбда Уилкса=0,83, при бл. $F=2,92$ при $p<0,019$) с последующим построением ROC-кривых. В результате в конечную модель вошли 4 показателя с предсказательной ценностью не ниже среднего (согласно шкале значений площади под ROC-кривой $AUC \geq 0,6$), для каждого из которых, исходя из точки оптимального баланса специфичности и чувствительности, определено пороговое значение. Для оценки вклада каждого из отобранных предикторов в эффективность иммунокоррекции проведена процедура регрессионного анализа с оптимальным шкалированием CatReg с определением коэффициентов важности. Путем умножения абсолютного значения соответствующего коэффициента важности на 100 и округления до целых чисел был получен балл для каждого прогностически значимого показателя. В результате была создана шкала значимости предикторов эффективности противорецидивной терапии ГМДП как таковая: выраженность обострений ≥ 14 условных единиц – 41 балл, $CD3^+CD4^+$ -лимфоциты $<44,9\%$ – 23 балла, $CD19^+$ -лимфоциты $\geq 10,0\%$ – 18 баллов, $CD3^+CD4^+CD25^+$ -лимфоциты $<6,95\%$ – 18 баллов. Далее баллы суммируются. Пороговое значение суммарного балла – 50 единиц, позволяло разделить пациентов на группы потенциально эффективной и неэффективной иммунокоррекции (чувствительность 75%, специфичность 81%, $AUC=0,808$ при ДИ 0,695-0,921). Для расчета вероятности наступления эффекта иммунокоррекции построено уравнение логистической регрессии:

$$P=1/(1+e^{-0,857+0,063*\text{сумма баллов}}) \quad (1.1),$$

где P – вероятность наступления эффекта, e – математическая константа (приближенно равна 2,71), $(-0,857)$ – константа модели, $0,063$ – коэффициент при предикторной переменной «сумма баллов». Сравнение прогнозируемых значений зависимой переменной (эффект иммунокоррекции), рассчитанных по уравнению регрессии (формула 1.1), с фактическими наблюдениями показал высокий процент верных классификаций (79,7%).

С помощью полученного уравнения (формула 1.1) построена диаграмма рассеяния функции логистической регрессии (рисунок 4).

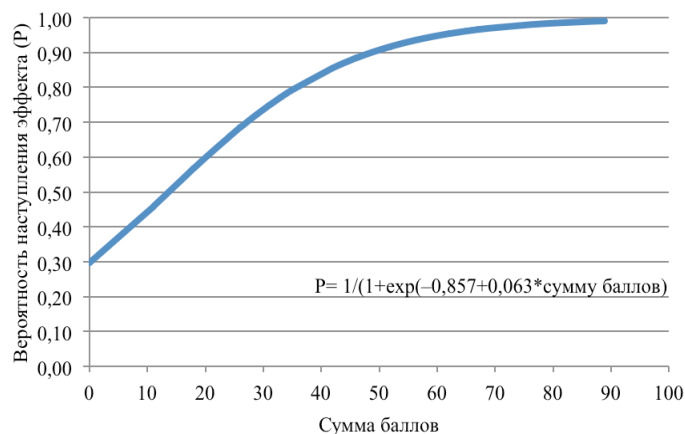


Рисунок 4. - График вероятности эффективности противорецидивной терапии ГМДП в зависимости от суммарного балла по шкале значимости предикторов

График позволяет оценить вероятность наступления эффекта в результате иммунокоррекции ГМДП в зависимости от суммы баллов по шкале значимости предикторов у конкретного пациента с РГИ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. На основании анализа клинико-иммунологического комплекса для мониторинга эффекта противорецидивной терапии герпесвирусной инфекции глюкозаминилмурамилдипептидом установлено, что применение ГМДП у пациентов с часто рецидивирующей герпетической инфекцией в фазу ремиссии заболевания оказывает непосредственный (через 3 месяца) клинический эффект в 70% случаев, причем у 52% пациентов – полный (снижение частоты и, соответственно, удлинение межрецидивного периода, уменьшение продолжительности и тяжести обострений). Максимальная эффективность в виде наибольшей частоты результативной иммунокоррекции (87% случаев) развивается через 6 месяцев после однократного курса ГМДП и сохраняется у 80% пациентов в течение года. Положительный эффект противорецидивной терапии чаще достигается у пациентов с перманентным течением герпеса ($p=0,04$) и тяжело протекающими обострениями (по наличию обильной сыпи и парестезий; $p=0,003$, $p=0,041$). Повторное назначение ГМДП в течение года от его первого применения не повышает эффективности терапии ни по частоте достижения эффекта, ни по его выраженности [1, 4, 6, 7, 9, 17, 18, 19, 20, 22, 23].

2. У пациентов с РГИ в стадии клинической ремиссии в большинстве случаев (59-91%) увеличено содержание в крови $CD3^+CD4^+CD25^-$ (на 106-250%, $p_{\%,\text{абс.}} < 0,001$), $HLA-DR^+$ -лимфоцитов (на 80-100%, $p_{\%,\text{абс.}} < 0,001$), $CD3^+CD16/56^+NKT$ -клеток (на 29%, $p_{\text{абс.}}=0,011$), повышена активность лов в спонтанном НСТ-тесте (на 100%, $p < 0,001$). Изменения сохраняются на фоне противовирусной терапии ациклическими нуклеозидами и не зависят от

клинических особенностей заболевания, за исключением количества $CD3^+CD16/56^+$ NKT-клеток, максимально увеличенных у пациентов с 6-12 ежегодными обострениями ($p_{абс.}=0,007$), внегенитальным герпесом ($p_{абс.}=0,011$), длительностью анамнеза тяжелого течения инфекции более 2-х лет ($p_{\%}=0,020$, $p_{абс.}=0,002$) и интенсивной сыпью (≥ 5 везикул) в период обострения ($p_{абс.}=0,008$). Содержание минорных субпопуляций лимфоцитов у пациентов, но не у здоровых лиц, обратно ассоциировано с продукцией Th2-цитокинов ($CD3^+CD4^+CD25^-$ и $CD3^+HLA-DR^+$ -лимфоцитов с IL-4, $r_s=-0,68$, $p=0,004$ и $r_s=-0,63$, $p=0,011$ соответственно; $CD3^+HLA-DR^-$ и $CD3^+CD16/56^+$ NKT-клеток с IL-13, $r_s=-0,54$, $p=0,034$ и $r_s=-0,58$, $p=0,020$ соответственно). Количество NK-лимфоцитов у пациентов прямо коррелирует с продукцией IL-10 ($r_s=0,58$, $p<0,022$), тогда как у здоровых лиц – с IFN γ ($r_s=0,91$, $p<0,001$) [3, 4, 8, 10, 12, 13].

3. У пациентов спонтанная продукция клетками крови IL-1 β , IL-8 и IL-10 снижена относительно здоровых лиц (на 73%, $p=0,035$; на 30%, $p=0,002$; на 62%, $p=0,007$ соответственно), тогда как в плазме крови понижается только концентрация IL-8 (в 320 раз, $p=0,001$). Содержание IFN γ в плазме повышено (на 42%, $p=0,027$) преимущественно у пациентов с давностью заболевания до 5 лет ($p=0,031$), длительностью рецидива более 7 дней ($p=0,012$), наличием сопутствующих хронических инфекционных заболеваний ($p=0,041$) и выраженным дисбиозом кишечной микрофлоры ($p=0,041$). У лиц с тяжелым течением РГИ развивается относительная недостаточность продукции IL-10 лейкоцитами цельной крови по отношению к синтезу IFN γ и IL-8 ($p=0,012$ и $p=0,031$ соответственно) и избыточность продукции IL-4 и IL-13 относительно производства IL-1 β ($p=0,041$ и $p=0,048$ соответственно) [2, 3, 12, 14, 15, 16].

4. На фоне иммунокоррекции ГМДП содержание в крови $CD3^+CD4^+CD25^-$ -лимфоцитов ($p_{\%}=0,008$, $p_{абс.}=0,033$) и $CD3^+CD16/56^+$ NKT-клеток ($p_{\%}=0,008$) дополнительно повышается относительно значений до иммунокоррекции. Изменения иммунологических показателей по времени отстают от клинической динамики и в максимальной степени выражены через 12 месяцев. Эффективная иммунотерапия ассоциируется с более низким исходным значением $CD3^+CD16/56^+$ NKT-клеток и концентрации IL-8 в плазме, но с более высокими значениями индекса соотношения IFN γ в культуре/IFN γ в плазме ($p=0,038$, $p=0,009$, $p<0,001$ соответственно). Частота положительного результата лечения максимальна у пациентов с повышенным содержанием в крови B-лимфоцитов, увеличением количества $CD3^+CD4^+CD25^-$ клеток не более чем в два раза, а показателей спонтанного НСТ-теста, напротив, более чем в два раза относительно нормы (в 95%, $p=0,015$, в 88%, $p=0,012$ и в 84% случаев, $p=0,040$ точный критерий Фишера соответственно) [2, 3, 4, 5, 11, 12, 14, 21].

5. Оптимальными показателями исходного состояния исследуемых лиц, позволяющие прогнозировать эффективность противорецидивной терапии с

использованием ГМДП у пациентов с РГИ являются: среди клинических признаков – тяжесть обострений в расчетных единицах, а среди лабораторных – относительное количество $CD3^+CD4^+$ -, $CD19^+$ - и $CD3^+CD4^+CD25^+$ - лимфоцитов в периферической крови. Разработана шкала оценки потенциального эффекта ГМДП на основании использования регрессионной модели с оптимальным шкалированием: при суммарном балле равном или выше 50 прогнозируется положительный эффект, при сумме баллов меньше 50 – отсутствие эффекта; доля корректных прогнозов составляет 79,7% [4, 5, 21].

Рекомендации по практическому использованию результатов диссертации

1. Для объективной оценки эффективности ГМДП у пациентов с РГИ рекомендуется использовать клиничко-иммунологический комплекс для мониторинга эффекта противорецидивной терапии герпесвирусной инфекции глюкозаминилмурамилдипептидом[1].

2. Эффективность противорецидивной терапии ГМДП у пациентов с РГИ рекомендуется оценивать преимущественно по клиническим признакам (снижению частоты и, соответственно, удлинению межрецидивного периода, уменьшению продолжительности и тяжести обострений) не ранее чем через 3 месяца после применения иммунокорректора и проводить контроль в течение года. Повторная противорецидивная терапия этим же средством, даже в случае достижения клинического эффекта, не целесообразна [1, 4].

3. Для характеристики цитокинового статуса пациентов с РГИ более информативна оценка продукции цитокинов в культуре цельной крови по сравнению с концентрацией цитокинов в плазме [2, 3, 12].

4. Для оценки целесообразности назначения ГМДП конкретному пациенту необходимо провести предварительное клиничко-иммунологическое обследование, оценить (в расчетных единицах) тяжесть обострений, относительное количество $CD3^+CD4^+$ -, $CD19^+$ - и $CD3^+CD4^+CD25^+$ -лимфоцитов в периферической крови; при суммарном балле равном или выше 50 принять решение в пользу применения данного средства [4, 5].

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в рецензируемых научных журналах

1. Романива, О. А. Мониторинг клинической эффективности иммунокорригирующей терапии у больных рецидивирующей герпетической инфекцией / О. А. Романива, И. А. Новикова // Проблемы здоровья и экологии. – 2011. – № 3(29). – С. 82–86.
2. Романива, О. А. Особенности профиля IFN γ и IL-10 в период клинической ремиссии герпесвирусной инфекции / О. А. Романива, И. А. Новикова // Медицинская панорама. – 2012. – №7 (133). – С. 47–50.
3. Романива, О. А. Особенности продукции цитокинов при рецидивирующей герпетической инфекции / О. А. Романива, И. А. Новикова // Медицинская иммунология. – 2013. – Т. 15, № 6. – С. 574–578.
4. Романива, О. А. Клинико-иммунологическая эффективность применения глюкозаминилмурамилдипептида по пролонгированной схеме у пациентов с рецидивирующей герпесвирусной инфекцией / О. А. Романива, И. А. Новикова // Рецепт. – 2013. – №5 (91). – С. 54–62.
5. Романива, О. А. Клинико-иммунологические предикторы эффективности глюкозаминилмурамилдипептида у пациентов с рецидивирующей герпесвирусной инфекцией / О. А. Романива // Проблемы здоровья и экологии. – 2016. – №1 (47). – С. 18–22.

Статьи в научных сборниках и материалах конференций

6. Романива, О. А. Микробиоценоз кишечника у больных хронической рецидивирующей герпетической инфекцией / О. А. Романива, Н. И. Шевченко // Актуальные проблемы медицины и 19 итоговая научная сессия Гомельского государственного медицинского университета: сборник научных статей Республиканской научно-практической конференции, Гомель, апр. 2010 г. : в 4 т. / Гомельский гос. мед. университет; редкол.: А. Н. Лызилов [и др.]. – Гомель, 2010. – Т. 4 – С.7–9.
7. Романива, О. А. Изменения микробиоценоза кишечника у больных хронической рецидивирующей герпетической инфекцией тяжелого течения / О. А. Романива, А. П. Саливончик // Чернобыльские чтения-2010: сборник материалов международной научно-практической конференции, Гомель, апр. 2010 г. / ГУ «РНПЦ РМиЭЧ»; редкол.: А. В. Рожко [и др.]. – Гомель, 2010. – С.189
8. Романива, О. А. Маркеры активации лимфоцитов у больных хронической рецидивирующей герпетической инфекцией тяжелого течения в зависимости от состояния микрофлоры кишечника / Романива О. А. // 25 лет после Чернобыльской катастрофы. Преодоление ее последствий в рамках Союзного государства: материалы международной научно-практической

конференции, Гомель, 12-13 апр. 2011 г. / ГУ «РНПЦ РМиЭЧ»; редкол.: А.В. Рожко [и др.]. – Гомель, 2011. – С.148–149.

9. Романива, О. А. Клиническая эффективность иммунокорректирующей терапии больных хронической рецидивирующей герпетической инфекцией тяжелого течения / О. А. Романива // Проблемы и перспективы развития современной медицины-2011: сборник научных статей III Республиканской научно-практической конференции с международным участием студентов и молодых ученых, Гомель, 28-29 апр. 2011 г. / Гомельский гос. мед. университет; редкол.: А. Н. Лызиков [и др.]. – Гомель, 2011. – С. 17–19.

10. Романива, О. А. Иммунологические особенности хронической рецидивирующей герпетической инфекции / О. А. Романива // Актуальные проблемы медицины и 20-я итоговая научная сессия Гомельского государственного медицинского университета: сборник научных статей Республиканской научно-практической конференции, Гомель, 24-25 февраля 2011 г. : в 3 т. / Гомельский гос. мед. университет; редкол.: А. Н. Лызиков [и др.]. – Гомель, 2011. – Т. 3. – С.213.

11. Злотникова, М. В. Субпопуляция CD3+4+25+ у больных хроническими рецидивирующими инфекциями / М. В. Злотникова, С. И. Вершинина, О. А. Романива // Современные технологии в медицине: сборник научных статей / редкол.: С. Л. Кабака [и др.]. – Минск, 2011. – С. 44–46.

12. Романива, О. А. Особенности интерферонового статуса больных рецидивирующей герпесвирусной инфекцией / О. А. Романива // Актуальные проблемы медицины и 21-я итоговая научная сессия Гомельского государственного медицинского университета: сборник научных статей Республиканской научно-практической конференции, Гомель, 24-25 февр. 2012 г. : в 3 т. / Гомельский гос. мед. университет; редкол.: А.Н. Лызиков [и др.]. – Гомель, 2012. – Т.3. – С.6–8.

13. Романива, О. А. Содержание CD3+4+25+- и CD3+HLA-DR+- лимфоцитов в крови больных рецидивирующей герпесвирусной инфекцией / Романива О. А., Тихонова Е. С. // Чернобыльские чтения 2012: материалы международной научно-практической конференции, Гомель, апр. 2012 г. / ГУ «РНПЦ РМиЭЧ»; редкол.: А. В. Рожко [и др.]. – Гомель, 2012. – С.233–235.

14. Романива, О. А. Клиническая эффективность иммунокорректирующей терапии и особенности интерферонового статуса больных рецидивирующей герпес-вирусной инфекцией / О. А. Романива // Проблемы и перспективы развития современной медицины: сборник научных статей IV Республиканской научно-практической конференции с международным участием студентов и молодых ученых, Гомель, апр. 2012 г. / Гомельский гос. мед. университет; редкол.: А.Н. Лызиков [и др.]. – Гомель, 2012. – С.184–186.

15. Романива, О. А. Особенности профиля ИЛ-10 в период клинической ремиссии герпес-вирусной инфекции / О. А. Романива // Современные проблемы радиационной медицины: от науки к практике: материалы Международной научно-практической конференции, Гомель, 31 янв. 2013 г. / ГУ «РНПЦ РМиЭЧ»; редкол.: А. В. Рожко [и др.]. – Гомель, 2013. – С.61–62.

16. Романива, О. А. Особенности цитокинового профиля больных рецидивирующей герпесвирусной инфекцией в зависимости от эффективности терапии / О. А. Романива // Актуальные вопросы современной медицины: сборник научных статей Международной научной конференции студентов и молодых ученых, посвященной 20-летию медицинского факультета Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина – Харьков, 2013. – С.44.

17. Романива, О. А. Неспецифическая иммунопрофилактика рецидивирующей герпетической инфекции с использованием ликопида / О. А. Романива, А. П. Саливончик // Современные проблемы радиационной медицины: от теории к практике: материалы Международной научно-практической конференции, Гомель, 11 апр. 2014г. / ГУ «РНПЦ РМиЭЧ»; редкол.: А. В. Рожко [и др.]. – Гомель, 2014. – С. 185–187.

18. Романива, О. А. Клинические особенности пациентов с рецидивирующей герпетической инфекцией / О. А. Романива // Современные проблемы радиационной медицины: от теории к практике: материалы Международной научно-практической конференции, Гомель, 24 апр. 2015 г. / ГУ «РНПЦ РМиЭЧ»; редкол.: А. В. Рожко [и др.]. – Гомель, 2014. – С. 137–138.

19. Романива, О. А. Эффективность однократного и повторного курса иммунокоррекции с использованием глюкозаминилмурамилдипептида / О. А. Романива // Современные проблемы радиационной медицины: от теории к практике: материалы Международной научно-практической конференции, Гомель, 24 апр. 2015 г. / ГУ «РНПЦ РМиЭЧ»; редкол.: А. В. Рожко [и др.]. – Гомель, 2015. – С. 138–139.

20. Романива, О. А. Клинические особенности рецидивирующей герпесвирусной инфекции / О. А. Романива // Современные проблемы радиационной медицины: от теории к практике: материалы Международной научно-практической конференции, посвященной 30-летию катастрофы на Чернобыльской АЭС, Гомель, 21-22 апр. 2016 г. / ГУ «РНПЦ РМиЭЧ»; редкол.: А. В. Рожко [и др.]. – Гомель, 2016. – С. 139–140.

21. Романива, О. А. Динамика содержания минорных субпопуляций лимфоцитов у пациентов с рецидивирующей герпетической инфекцией на фоне иммунокоррекции глюкозаминилмурамилдипептидом / О. А. Романива // Актуальные проблемы медицины: сборник научных статей Республиканской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 25-летию основания учреждения образования «Гомельский государственный

медицинский университет», Гомель, 05 нояб. 2015 г. : в 3 т. / Гомельский гос. мед. университет; редкол.: А. Н. Лызигов [и др.]. – Гомель, 2015. – Т. 3. – С.213.

Тезисы докладов

22. Романива О. А. Частота встречаемости дисбиоза кишечника у больных хронической рецидивирующей герпетической инфекцией / О. А. Романива // Сучасні аспекти медицини і фармації – 2010: тези доповідей 70 Ювілейнай Всеукраїнськay науково-практичнay конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю, Запорожье, 13-14 мая 2010 г. / Запорожский гос. мед. университет; редкол.: Ю. М. Колесник [и др.]. – Запорожье, 2010. – Т.28 – С.32–33.

23. Романива, О. А. Динамика клинических показателей больных рецидивирующей герпетической инфекцией после иммунокорригирующей терапии // О. А. Романива // Сучасні аспекти медицини і фармації – 2010: тези доповідей 70 Ювілейнай Всеукраїнськay науково-практичнay конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю, Запорожье, май 2011 г. / Запорожский гос. мед. университет; редкол.: Ю. М. Колесник [и др.]. – Запорожье, 2011. – Т. 29 – С.32–33.

РаманіваАксанаАляксандраўна

Клініка-імуналагічнае прагназаванне эфектыўнасці
глюкозамінілмурамілдыпептыда ў пацыентаў з часта рэцыдывіруючай
герпесвіруснай інфекцыяй

Ключавыя словы: рэцыдывіруючая герпетычная інфекцыя (РГІ), імунакарэкцыя, глюкозамінілмурамілдыпептыд (ГМДП), клініка-імуналагічная эфектыўнасць, прагназаванне.

Мэта даследавання: удасканалваць тактыку супрацьрэцыдыўнага лячэння герпесвіруснай інфекцыі глюкозамінілмурамілдыпептыдам з улікам асаблівасцяў яго клініка-імуналагічных эфектаў і ўплыў на працяг захворвання.

Метады даследавання: клінічныя, імуналагічныя, статыстычныя.

Атрыманыя вынікі і іх навізна: у пацыентаў з РГІ цяжкага працякання супрацьрэцыдыўная монатэрапія ГМДП у фазу рэмісіі захворвання прыводзіць да развіцця клінічнага эфекту праз 3 месяцы, дасягае максімуму да 6 месяца і захоўваецца на працягу года, нават без паўторных курсаў выкарыстання ГМДП.

У фазе клінічнай рэмісіі ўстаноўлены патогенічна значныя змены субпапуляцыйнага саставу (павышэнне колькасці $CD3^+CD4^+CD25^-$, $CD3^+HLA-DR^-$, $CD3^+CD16/56^+NKT$ -лімфацытаў, актыўнасці нейтрафілаў у НСТ-тэсце) і цытакінавага статусу пацыентаў (зніжэнне спантаннай прадукцыі лейкацытамі $IL-1\beta$, $IL-8$ і $IL-10$ з адначасовым дысбалансам суадносін пра- / антызапаленчых цытакінаў).

З клінічнай эфектыўнасцю супрацьрэцыдыўнай тэрапіі асацыіраваны зыходныя частата і выяўленасць абвастрэнняў, колькасць $CD3^+CD16/56^+NKT$ -, $CD3^+CD4^+CD25^-$, В-лімфацытаў у перыферычнай крыві, $IL-8$ у плазме, суадносіны $IFN\gamma$ у культуры/ $IFN\gamma$ у плазме, значэнні спантаннага НСТ-тэсту.

Распрацавана шкала ацэнкі эфектыўнасці супрацьрэцыдыўнай монатэрапіі ГМДП у міжрэцыдыўны перыяд РГІ, што дазваляе з высокай верагоднасцю прагназаваць эфект дадзенага імунакарэктара.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: клінічны і імуналагічны маніторынг у пацыентаў з РГІ, ацэнка клініка-імуналагічнай эфектыўнасці, прагназаванне эфектыўнасці супрацьрэцыдыўнай тэрапіі ГМДП.

Галінаўжывання: клінічная імуналогія, інфекцыйныя хваробы, дэрматалогія, клінічная лабараторная дыягностыка.

Романива Оксана Александровна

Клинико-иммунологическое прогнозирование эффективности глюкозаминилмурамилдипептида у пациентов с часто рецидивирующей герпес-вирусной инфекцией

Ключевые слова: рецидивирующая герпетическая инфекция (РГИ), иммунокоррекция, глюкозаминилмурамилдипептид (ГМДП), клинико-иммунологическая эффективность, прогнозирование.

Цель исследования: совершенствовать тактику противорецидивного лечения герпесвирусной инфекции глюкозаминилмурамилдипептидом с учетом особенностей его клинико-иммунологических эффектов и влияния на течение заболевания.

Методы исследования: клинические, иммунологические, статистические.

Полученные результаты и их новизна: у пациентов с РГИ тяжелого течения противорецидивная монотерапия ГМДП в фазу ремиссии заболевания приводит к развитию клинического эффекта через 3 месяца, достигает максимума к 6 месяцу и сохраняется в течение года, даже без повторных курсов использования ГМДП.

В фазе клинической ремиссии установлены патогенетически значимые изменения субпопуляционного состава (повышение содержания $CD3^+CD4^+CD25^-$, $CD3^+HLA-DR^-$, $CD3^+CD16/56^+NKT$ -лимфоцитов, активности нейтрофилов в НСТ-тесте) и цитокинового статуса пациентов (снижение спонтанной продукции лейкоцитами $IL-1\beta$, $IL-8$ и $IL-10$ с одновременным дисбалансом соотношения про-/анти-воспалительных цитокинов).

С клинической эффективностью противорецидивной терапии ассоциированы исходные частота и выраженность обострений, содержание $CD3^+CD16/56^+NKT$ -клеток, $CD3^+CD4^+CD25^-$, В-лимфоцитов в периферической крови, $IL-8$ в плазме, соотношение $IFN\gamma$ в культуре/ $IFN\gamma$ в плазме, значения танного НСТ-теста.

Разработана шкала оценки эффективности противорецидивной монотерапии ГМДП в межрецидивный период РГИ, что позволяет с высокой вероятностью прогнозировать эффект данного иммунокорректора.

Рекомендации по использованию: клинический и иммунологический мониторинг у пациентов с РГИ, оценка клинико-иммунологической эффективности, прогнозирование эффективности противорецидивной терапии ГМДП.

Область применения: клиническая иммунология, инфекционные болезни, дерматология, клиническая лабораторная диагностика.

SUMMARY

Romaniva Oksana Alexandrovna

Clinical and immunological predictions of the effectiveness of muramyldipeptide in patients with frequently recurrent herpesvirus infection

Key words: recurrent herpes infection (RHI), immunocorrection, glucosaminylmuramyldipeptide (GMDP), clinical and immunological efficacy, prognosis.

The aim of the study: improve the tactics of anti-relapse treatment of herpesviral infection with glucosaminylmuramyldipeptide, taking into account the peculiarities of its clinical and immunological effects and the effect on the course of the disease.

Methods of the study: clinical, immunological, statistical.

The obtained results and their novelty: in patients with RHI of severe course, anti-relapse monotherapy of GMDP during the remission phase of the disease leads to the development of a clinical effect in 3 months, reaches a maximum by 6 months and persists for a year, even without repeated courses of use of GMDP.

In the phase of clinical remission, pathogenetically significant changes in the subpopulation composition ($CD3^+CD4^+CD25^-$, $CD3^+HLA-DR^-$, $CD3^+CD16/56^+NKT$ -lymphocytes, neutrophil activity in the NCT test) and cytokine status of patients (spontaneous production decrease by leukocytes IL-1 β , IL-8 and IL-10 with a simultaneous imbalance in the ratio of pro / anti-inflammatory cytokines).

Clinical efficacy of anti-relapse therapy is associated with the initial frequency and severity of exacerbations, the content of $CD3^+CD16/56^+NKT^-$, $CD3^+CD4^+CD25^-$, B-lymphocytes in peripheral blood, IL-8 in plasma, ratio IFN γ in culture / IFN γ in plasma, spontaneous values NST-test.

A scale for assessing the efficacy of the anti-relapse monotherapy of GMDP in the inter-recurrent RHI period has been developed, which makes it possible to predict the effect of this immunocorrection with high probability.

Recommendations for use: clinical and immunological monitoring in patients with RHI, assessment of clinical and immunological efficacy, predicting the effectiveness of anti-relapse therapy of GMDP.

Field of application: clinical immunology, infectious diseases, dermatology, clinical laboratory diagnostics.