

IS TREATMENT OF HEPATITIS C A PHARMACOLOGICAL LOTTERY?

A.M. Bondarenko

SUMMARY. The analysis of application of the basic modern means and methods of antiviral therapy of virus hepatitis has been carried out. The special attention in this article is paid to the therapy with high doses of prolong recombinant interferons (peg-INF and alb-INF), inductors of interferon genesis and also their combinations with medications of antiviral chemotherapy. It is especially specified that interferons are interleukins, which have complex, cascade, multistage genomic mechanism of

realization of interferon effects. It is shown that the basic condition for efficiency of interferon therapy is an individual genetic and phenotypic sensitivity to interferon medications. Dependence of effects of antiviral chemotherapy means on a dose is impossible. The law of severe side-effects of therapy with high doses of interferons is proved. It is shown that today interferons have lost a role of basic means of antiviral therapy of virus hepatitis. The necessity of active search of new means and methods of antiviral therapy is substantiated.

Key words: virus hepatitis, interferons, antiviral therapy.

© Богадельніков І.В., Вяльцева Ю.В., Бобришева А.В., Мовсисян К.М., 2009
УДК 616.98:578.825.11

І.В. Богадельніков, Ю.В. Вяльцева, А.В. Бобришева, К.М. Мовсисян

NE NOS INDUCAS IN TENTATIONEM (НЕ ВВЕДИ НАС У СПОКУСУ)

Кримський медичний університет ім. С.І. Георгієвського

Наведені уявлення про форми існування герпетичної інфекції в організмі у вигляді інфікованості, персистенції та інфекційного процесу. Автори сумніваються у доцільності впливу неспецифічними препаратами на специфічний процес.

Ключові слова: герпетична інфекція, інфікованість, персистенція, діагностика, лікування.

ВООЗ проголосила герпесвірусні інфекції (ГВІ) як чинник, що визначає інфекційну і соматичну захворюваність у XXI столітті [1].

І армія пост-СНГ-івських лікарів і вчених почала це доводити. Цей ажіотаж підтримується фармацевтичними фірмами, що пропонують величезний вибір різних фармакологічних препаратів. Проте недолік знань і кон'юнктурні інтереси призводять до дій, які суперечать основоположним принципам інфектології: пріоритету клінічних проявів над лабораторними, пріоритету специфічної терапії над іншими видами лікування та ін.

Збудники герпесвірусних інфекцій (ГВІ) володіють усіма рисами, властивими збудникам інфек-

ційних хвороб. Розвиток герпетичної інфекції пов'язують з дією на організм різних фізичних чинників (переохолодження, перегрів, опромінювання і т.ін.), інфекційних захворювань, що супроводжуються зниженням імунітету. Проте в більшості перерахованих випадків, тобто при дії на організм фізичних факторів і розвитку захворювань (інфіковані ж майже 90 % населення), герпетична інфекція не розвивається. Більше того, навіть при захворюваннях, які перебігають з багаторазово доведеним розвитком імунодефіциту, і навіть коли він (імунітет) є суттю недуги, активація герпесвірусних інфекцій відбувається не в 100 % випадків. Так, при ВІЛ/СНІДі активація вірусу простого герпесу (ВПГ) спостерігається в 30 %, цитомегаловірусу (ЦМВ) – у 25 %, при гострому лімфолейкозі – у 25 і 40 % випадків відповідно [2, 3].

Крім того, необхідно відзначити, що тільки 5 % новонароджених, інфікованих герпетичною інфекцією, реагують клінічними проявами і 10-20 % – у старшому віці. Але, що важливіше: герпесвіруси володіють принциповими відмінностями

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

ми від інших збудників: загальною сприйнятливістю та інфікуванням до 70-95 %; невідворотністю зараження, відсутністю клінічних проявів при зараженні (мають місце приблизно у 5 %), довічним носійством, неможливістю ерадикації, умінням вислизати від імунної відповіді, постійною кількістю (константа?) клітин, які несуть вірусну ДНК (для ЕБВ-інфекції) [4].

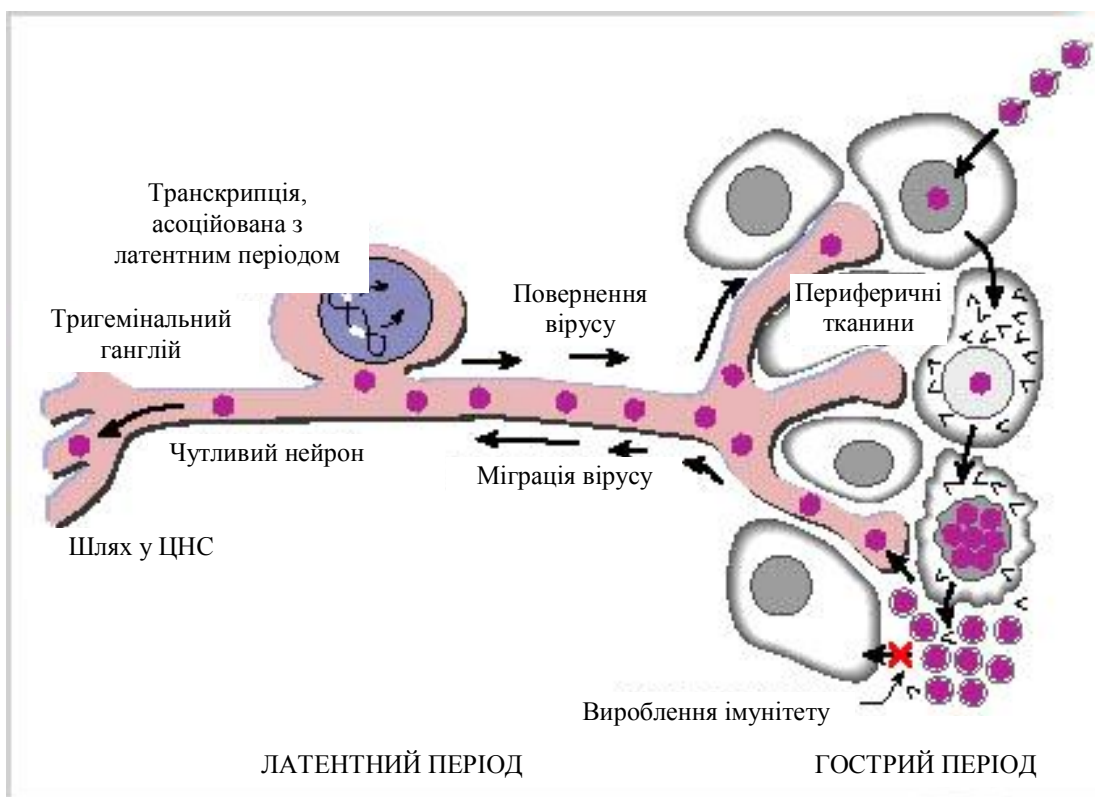
Це дозволило припустити, що ГВІ може бути етіологічним чинником, тренером імунної системи, але вона не є маркером імунодефіциту і в цілому є складовою біоценозу в імунокомпетентних дітей [5].

Наші зауваження стосуватимуться тільки герпетичної інфекції, спричиненої HVS-1, яка перебігає в імунокомпетентних дітей.

Для герпетичної інфекції характерні три стани: інфікованість, персистенція, інфекційний процес.

Інфікованість. Вона починається ще внутрішньоутробно, в період новонародженості і в дитячому віці, досягаючи до цього часу 70-95 %. Причому в період новонародженості клінічні прояви виявляються тільки в 5 % випадків, у старшому віці – в 10-30 % [6].

Персистенція. На малюнку 1 представлена схема персистенції HVS в організмі [7].



Мал. 1. Схема персистенції HVS в організмі.

При попаданні вірусу простого герпесу в клітини шкіри або слизових оболонок у них відбувається його реплікація, що закінчується накопиченням віріонів, які потім уражають інші клітини. Вже на етапі реплікації вірусу можлива віремія, але в імунокомпетентних дітей вона швидко припиняється під впливом факторів гуморального імунітету.

Віруси, що утворилися, проникають в чутливі нейрони і по них вірусний нуклеокапсид переноситься до тіла нейрона в найближчих гангліях, якими для HSV-1 є тригемінальні. В ганглії вірус-

на ДНК вбудовується в ядро нейрона, де відбувається латентно-асоційована транскрипція. Тут вірус абсолютно недоступний для впливу клітин імунної системи.

При реактивації, під дією генної експресії, в ядрі нейрона утворюються вірусні нуклеокапсиди, які переносяться в закінчення аксонів і покидають їх. Це знову може призводити до ураження клітин шкіри та епітелію оболонки слизових оболонок і попадання вірусів у кров. Цей процес і є персистенцією.

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

При попаданні в кров віруси стикаються з клітинами імунної системи, відбувається вироблення специфічних антитіл спочатку класу IgM, потім IgG. Після досягнення певного рівня специфічних антитіл віруси знову повертаються до місця своєї локалізації. Тобто сама присутність HSV в організмі людини є явищем, яке не має вимагати проведення активних дій. Це нормальний фізіологічний процес, вплинути на який людина не може, оскільки ерадикація збудника неможлива.

Інфекційний процес. Клінічні форми герпесвірусної інфекції досить добре описані в літературі (С.О. Крамарев, 2003; Л.І. Чернишова, 2005; Е.І. Юліш, О.П. Волосовец, 2005; С.О. Крамарев та ін., 2008; Наказ МОЗ України № 354 від 09.07.2004 р. та ін.) і в цій статті немає необхідності зупинятися на них.

Разом з тим, при діагностиці та лікуванні герпетичної інфекції виникають певні труднощі. Як відомо, пріоритетом у діагностиці герпетичних інфекцій є виявлення клінічних проявів хвороби, що має доповнюватися виділенням вірусу методом PCR і ІФА з визначенням титру специфічних антитіл класу IgM (гострий процес) та IgG. Про діагностичний пріоритет клінічних симптомів над лабораторними свідчать так само зарубіжні «Протоколи лікування HVS-інфекції у новонароджених», в яких прямо вказано на необхідність негайного призначення специфічної терапії (ацикловіру і його аналогів при щонайменшій підозрі на інфекцію, оскільки «Зволікання смерті подібне» [8]. Причому ризик помилитися до уваги не береться, оскільки навіть зайве вживання небажаних для організму препаратів (ациклічних нуклеозидів) менш шкідливе і небезпечне, ніж пропущена навіть на короткий час і недиагностована, а значить і нелікована, інфекція. Зазвичай, необхідно достатньо активно лікувати інфекцію, спричинену HVS, і у дітей в інших вікових групах.

Проте в нашій країні пріоритет клінічним проявам над лабораторними даними при герпесвірусній інфекції часто не надається.

Це зумовлено тим, що незадоволеність результатами лікування цілого ряду захворювань, таких як бронхіт, пневмонія, бронхіальна астма й ін., примусила багато педіатрів звернути увагу на герпесвіруси як можливу причину не завжди успішного лікування зазначених захворювань. І дійсно, при цілому ряді досліджень у хворих на бронхіти, пневмонію, цукровий діабет, ревматизм та ін. результати обстеження за допомогою методу PCR, ІФА з визначенням IgM, IgG виявилися

позитивними [9, 10]. Це дало підставу припустити їх патогенетичну роль у разі несприятливого перебігу хвороби. Однак позитивні результати досліджень PCR, ІФА можуть бути і в разі персистенції герпесвірусів (мал. 1).

За логікою, властивою інфектології, якщо при діагностиці інфекційних хвороб пріоритет віддається клініці, то при лікуванні – специфічним препаратами. Такими препаратами є ацикловір і його похідні. Проте часто-густо рекомендуються лікарські засоби, що володіють широкими біологічними властивостями: противірусними, імуномодулювальними, імуностимулювальними [4, 9].

У зв'язку з цим виникає ряд запитань.

1. Чи можливо і чи потрібно намагатися впливати на специфічний процес призначенням неспецифічних препаратів?

2. Чи тотожні поняття «противірусний» і «противігерпетичний»?

3. Чи можливо боротися з імунодефіцитом за допомогою «імуномодулювальних» і «імуностимулювальних» засобів, не усунувши причину, що його спричинила?

4. Як ставитися до всіляких «імуномодулювальних» та «імуностимулювальних» препаратів, якщо доведена відсутність імунодефіциту при обстеженні 300 хворих на ГВІ [6]?

5. У західних протоколах лікування персистуючих інфекцій немає рекомендацій про використання імуномодуляторів [11]. Це зумовлено тим, що вживання імуностимуляторів, зокрема, при EBV-інфекції, може спричинити нестримне розмноження В-лімфоцитів і виникнення В-клітинної лімфоми [6]. Чи є це «ноу-хау» тільки вітчизняної науки?

6. І як бути з одним із постулатів інфектології: «є правило: там, де проводиться специфічна терапія вірусних інфекцій, немає місця синтетичним інтерферонам» [6]. А може немає місця не тільки їм?

Обговорення цих питань сприятиме кращому розумінню проблеми вірусних, у тому числі й герпесвірусних, інфекцій.

Література

1. Основы пренатальной диагностики / Под ред. Юдиной Е.В., Медведева М.В. – М.: РАВУЗДПГ, Реальное Время, 2002.

2. Вальцева Ю.В. Иммунологические проявления цитомегаловирусной инфекции у ВИЧ-инфицированных детей / Мат. междунар. науч.-практ. конф., посвящен. 75-летию Донецкого гос. мед. ун-та. им. М. Горького. – Донецк, 2005. – С. 36-37.

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

3. Medical Management of HIV infection / Ed. Barlett J.G., Gallant J.E. – МРН, 2003. – 429 p.

4. Блохина Е.Б. Роль латентной инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр, в развитии лимфопролиферативных заболеваний // Вопросы гепатологии, онкологии и иммунологии в педиатрии. – 2003. – Т. 2, № 3. – С. 65-70.

5. Богадельников И.В. Герпесвирусная инфекция в организме – недостаток или утонченное совершенство // Современная педиатрия. – 2006. – № 2 (11). – С. 96-98.

6. Чернышова Л.И. Сравнительная характеристика подходов к лечению персистирующих инфекций у детей // Мат. междунар. науч.-практ. конф. (25-26.10.2005 г.). – Донецк, 2005. – С. 164.

7. Wagner E.K. <http://darwin.bio.uci.edu> /Latent Infections by HSV.

8. Крамарев С.О. Герпесвірусні інфекції у дітей // Medicus Amicus. – 2003. – № 4. – С. 8-9.

9. Внутриклеточные инфекции и состояние детей в XXI веке // Мат. междунар. науч.-практ. конф. (25-26.10.2005 г.). – Донецк, 2005. – 186 с.

10. Внутриклеточная инфекция и состояние детей в XXI веке // Матер. II науч.-практ. конф. с международным участием (4-5 декабря 2008 г.). – Донецк, 2008. – 192 с.

11. Юлиш Е.И., Волосовец А.П. Врожденные и приобретенные TORCH-инфекции у детей. – Донецк: Регина, 2005. – 216 с.

NE NOS INDUCAS IN TENTATIONEM (LEAD US NOT INTO TEMPTATION)

I.V. Bohadelnicov, Yu.V. Vyaltseva, A.V. Bobrysheva, K.M. Movsysyan

SUMMARY. Views about different forms of herpesvirus infection in the organism are presented in the article such as acute infectiousness, infectious process and latent persistence. Attempts to influence specific process with different medications with nonspecific effect is not evidence-based.

Key words: herpes infection, infectioning, persistence, diagnosis, treatment.