

О.О. Сизон, У.В. Федорова, М.О. Дашко

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

# Оптимізація комплексної діагностики та терапії хворих на псоріаз на тлі герпесвірусної інфекції типу 1, 2

**Мета роботи** — удосконалити діагностику, підвищити ефективність та оцінити безпеку протівірусної терапії в комплексному лікуванні хворих на псоріаз (П) з активованою хронічною герпесвірусною інфекцією типу 1, 2 (HSV 1, 2) на підставі молекулярно-генетичних, імунологічних механізмів розвитку цих захворювань, а також розробити підходи до прогнозування перебігу дерматозу.

**Матеріали та методи.** Для досягнення поставленої мети та вирішення відповідних завдань протягом 2017–2020 рр. ми обстежили 120 пацієнтів з використанням клінічних, загальнолабораторних, біохімічних, молекулярно-генетичних та імунологічних методів.

**Результати та обговорення.** У хворих на П + HSV 1, 2 визначено вищий рівень експресії *miR-155* (у 2,1 разу;  $p < 0,05$ ), ніж у пацієнтів групи лише з активованою HSV 1, 2, а експресія *miR-146a* була нижчою в 1,8 разу ( $p < 0,05$ ) порівняно з показником у пацієнтів з П. Встановлено прямий зв'язок між кількістю лімфоцитів і експресією *miR-155* у хворих на П + HSV 1, 2 ( $r = 0,46$ ;  $p < 0,05$ ). Після проведення комплексної терапії із включенням протівірусних препаратів у хворих на П + HSV 1, 2 знизилася експресія *miR-155*, особливо порівняно з показником у групі хворих, які отримували лише базову терапію ( $p < 0,05$ ).

У хворих на П + HSV 1, 2 виявлено збільшену кількість регуляторних Т-лімфоцитів порівняно з показником у хворих лише на П ( $p < 0,05$ ). Водночас кількість Т-хелперів у хворих цих двох груп була більшою ( $p < 0,01$ ) порівняно з такою у здорових осіб. Після проведеного протівірусного лікування з базовою терапією збільшилася кількість регуляторних клітин ( $p = 0,0503$ ) порівняно з показником у хворих, які отримували лише базову терапію ( $p = 0,0122$ ). Відзначено покращення зв'язків між В-лімфоцитами та Т-регуляторними клітинами ( $r = 0,41$ ;  $p < 0,05$ ), між Т-хелперами та Т-цитотоксичними лімфоцитами ( $r = -0,51$ ;  $p < 0,05$ ).

У хворих на П + HSV 1, 2 визначено: підвищення рівня IFN- $\alpha$  в крові в 3,5 разу порівняно з таким у здорових осіб та в 2,8 разу порівняно з показником у хворих на П; IL-23 в крові — в 2,6 разу порівняно зі здоровими та в 1,9 разу порівняно з пацієнтами з активованою HSV 1, 2; зниження рівня TGF- $\beta$  в крові в 1,9 разу порівняно зі здоровими та в 2,1 разу — з хворими з активованою HSV 1, 2. Застосування протівірусних препаратів у комплексній терапії хворих на П + HSV 1, 2 показало зниження синтезу IFN- $\alpha$  в слині ( $p = 0,0398$ ) та IL-23 ( $p = 0,0278$ ) у крові, а також підвищення рівня TGF- $\beta$  ( $p = 0,0438$ ).

**Висновки.** Запропоновано вдоскоалений метод лікування та оцінку його клініко-імунологічної ефективності на основі інтегральної шкали для хворих на П + HSV 1, 2, який передбачає на тлі стандартної терапії протягом 90 днів застосування ІП і/або ацикловіру залежно від ступеня тяжкості HSV 1, 2. Це сприяє підвищенню клініко-імунологічної ефективності та безпеки лікування таких хворих порівняно з пацієнтами, які отримували лише базову терапію.

## Ключові слова

Псоріаз, псоріаз з активованою хронічною герпесвірусною інфекцією, клініка, *miR-155*, *miR-146a*, лімфоцити, цитокіни, комплексна терапія.

На сьогодні псоріаз (П) продовжує залишатися поширеною системною патологією як у дорослих (до 10 %), так і у дітей (до 4 %). Часто захворювання є резистентним до стандартної терапії, що справляє негативний вплив на психоемоційний стан хворих, знижує їхню працездатність та визначає актуальність цієї медико-соці-

альної проблеми [1]. Встановлено, що П нерідко асоціюється з багатьма інфекціями, особливо вірусними, які активно можуть впливати на патогенез, клінічний перебіг дерматозу та визначати ефективність лікування [2].

Серед імунотропних опортуністичних вірусів значне місце посідають віруси простого герпесу

типу 1 та 2 (HSV 1, 2), поширеність яких у популяції особливо висока, зокрема: лабіального — від 67 до 92 %, генітального — від 25 до 64 % [5, 8]. Сьогодні недостатньо вивчено наслідки дії активації хронічної інфекції HSV 1, 2, особливо на організм імунокомпрометованої когорти населення (до 20 %), за умови її активації [3]. Саме П і належить до цієї групи та є тим підґрунтям імунної дисрегуляції, де інфекція HSV 1, 2 може активно впливати на перебіг хвороби та визначати ефективність її терапії.

Беручи до уваги потужний інноваційний розвиток як діагностичних, так і лікувальних біологічних технологій, вчені активно вивчають імунопатогенетичні аспекти П, які становлять науково-практичний інтерес [4, 10]. Наявні дослідження з цих питань мають нерідко суперечливий характер [9]. Актуальною задачею сучасної дерматології є раннє виявлення активації інфекції HSV 1, 2 у хворих на П та визначення її зв'язку з клінічним перебігом захворювання, визначення у них критеріїв для оцінки глибини імунорегуляторних порушень, що обґрунтовує доцільність застосування противірусних препаратів у комплексній терапії дерматозу [6, 7].

Відсутній структурований комплексно-диференційований підхід до терапевтичної тактики ведення хворих на П + HSV 1, 2 підтверджує доцільність подальшого вивчення молекулярно-генетичних, імунологічних механізмів розвитку хвороби з метою розробки ефективних терапевтично-профілактичних заходів для таких пацієнтів, прогнозування у них перебігу дерматозу та запобігання ускладненням.

Мета роботи — удосконалити діагностику, підвищити ефективність та оцінити безпеку проведення противірусної терапії із використанням інозин пранобексу (ІП) та ацикловіру в комплексному лікуванні хворих на П + HSV 1, 2 на підставі молекулярно-генетичних, імунологічних механізмів розвитку цих захворювань, а також розробити підходи до прогнозування перебігу дерматозу.

## Матеріали та методи

Для досягнення поставленої мети протягом 2017–2020 рр. ми обстежили за допомогою клінічних, загальнолабораторних, біохімічних, молекулярно-генетичних та імунологічних методів 120 пацієнтів, які перебували на стаціонарному або амбулаторному лікуванні у Львівському обласному шкірно-венерологічному диспансері, та 25 практично здорових осіб. Учасників дослідження розподілили на групи: 1-ша група — 25 практично здорових осіб; 2-га — 38 хворих на П; 3-тя — 37 пацієнтів з активованою HSV 1, 2; 4-та (основна) група — 45 хворих на П з активованою

HSV 1, 2 (П + HSV 1,2). З метою порівняння ефективності рекомендованих схем лікування хворих основної групи було поділено на 4 підгрупи, враховуючи ступінь тяжкості перебігу HSV 1, 2 та застосування різної противірусної терапії протягом 3 міс: 12 хворим (4А) призначали лише базову терапію (наказ МОЗ України № 752 від 20.11.2015); 10 хворим з легким ступенем П (4В) — противірусне лікування ІП у дозі 50 мг/кг на добу з базовою терапією; 13 пацієнтам із середньотяжким та тяжким перебігом П (4С) — базову терапію ацикловіром у дозі 1000 мг/добу та ІП у дозі 50 мг/кг на добу; 10 хворим із середньотяжким і тяжким перебігом П (4D) — ацикловір у дозі 1000 мг на тлі базової терапії.

Клінічну оцінку учасників проводили на підставі скарг, результатів загального огляду, індексів оцінки якості життя хворих на П (DLQI), а також з урахуванням площі та тяжкості уражень П (PASI). Для виявлення ДНК HSV 1, 2 та мікроРНК використовували молекулярно-генетичний метод полімеразної ланцюгової реакції з праймерами «АмпліСенс»-200 HSV430. Експресію молекул *miRNA-146a* та *miRNA-155* визначали за методикою TagMap на спектрофотометрі NanoDropND1000 (США). Рівень цитокінів у сироватці крові та слині вивчали за допомогою імуноферментного методу (ІФА) з використанням аналізатора Sunrise (Австрія) та тест-систем: вміст IFN- $\alpha$  — «IFN- $\alpha$ -ІФА-БЕСТ» (РФ), IL-23 та TGF- $\beta$  — Systems Human Cytokine Array (Велика Британія). Визначення рівня IgM та IgG до HSV 1, 2 здійснювали за допомогою методу ІФА та тест-системи «Вектор-бест» (РФ). Фенотипування лімфоцитів та їхніх активізаційних маркерів проводили за методом проточної цитометрії на цитометрі FACS Calibur Becton Dickinson (США) за допомогою відповідних тест-систем Becton Dickinson (США).

## Результати та обговорення

Згідно з результатами клінічного обстеження у групах П та П + HSV 1, 2 переважали пацієнти молодого (57,9 і 51,1 % відповідно) і середнього віку (21,1 і 22,2 % відповідно) без вікових та статевих особливостей між групами ( $p > 0,05$ ). У хворих на П + HSV 1, 2 на відміну від пацієнтів із П (рис. 1–4) частіше спостерігали ураження верхньої частини тіла: волосистої частини голови (71,2 проти 44,7 %;  $p < 0,05$ ), обличчя (24,4 проти 7,9 %;  $p < 0,05$ ) та верхніх кінцівок (43,3 проти 36,8 %;  $p < 0,05$ ).

Поширений П діагностовано у більшості (80,0 %) хворих на П + HSV 1, 2 порівняно з показником у пацієнтів лише з П (65,8 %;  $p < 0,05$ ), у яких переважав дифузний тип пере-

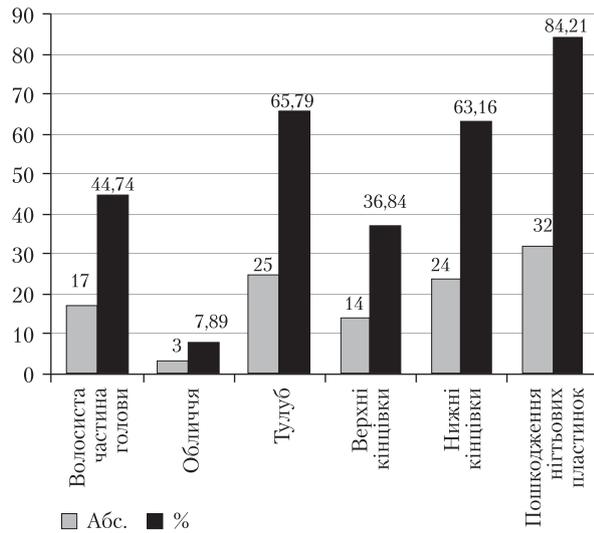


Рис. 1. Розподіл хворих на П за локалізацією патологічного псоріатичного процесу (n = 38)

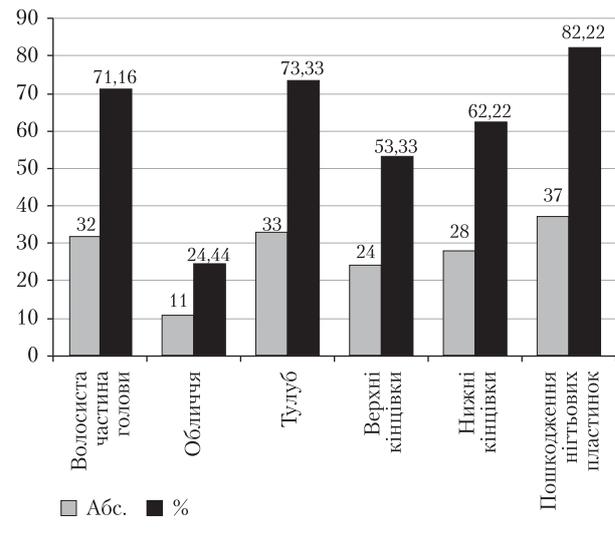


Рис. 2. Розподіл хворих на П + HSV 1, 2 за локалізацією патологічного процесу (n = 45)



Рис. 3. Поширений П + HSV 1, 2. Клінічний випадок № 1



Рис. 4. Поширений П + HSV 1, 2. Клінічний випадок № 2

бігу хвороби (34,2 %;  $p < 0,05$ ). Типовий перебіг захворювання спостерігали у всіх хворих на П на відміну від пацієнтів з П + HSV 1, 2 (71,1 %;  $p < 0,05$ ), в яких було виявлено ексудативний П (17,8 %) та обмежений пустульозний П Барбера (11,1 %). У хворих на П + HSV 1, 2 домінував вульгарний П зі змішаним (82,2 %;  $p < 0,01$ ), дрібнобляшковим із кільцеподібним типом розміщення папул (65,6 %;  $p < 0,05$ ), вираженою (51,1 %;  $p < 0,05$ ) та різко вираженою (28,9 %) інфільтрацією висипань. Натомість у хворих

тільки на П домінував зимовий (81,6 %;  $p < 0,01$ ) тип хвороби із крупнобляшковими, дифузними бляшками з гірляндоподібним розміщенням висипань (48,2 %;  $p < 0,05$ ), помірним (34,2 %) та вираженим ступенем інфільтрації псоріатичних бляшок (57,8 %).

Частіше у хворих на П спостерігали помірно рецидивний процес ((94,7 ± 3,43) %;  $p < 0,01$ ) середньої тяжкості ((62,8 ± 3,04) %;  $p > 0,05$ ) у прогресуючій стадії ((63,2 ± 4,62) %;  $p < 0,05$ ) перебігу хвороби. Водночас у хворих на

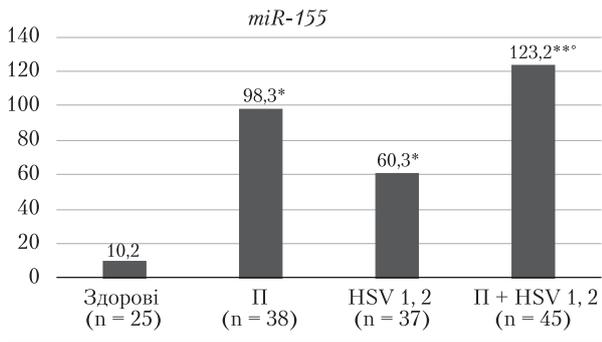


Рис. 5. Рівень експресії молекул *miR-155* у сироватці крові хворих досліджуваних груп і практично здорових осіб

Примітка. \* Статистичне значення різниці з групою «здорові»; \* статистичне значення різниці з групою «П»; \* статистичне значення різниці з групою «HSV 1, 2». Так само на рис. 6—8.

П + HSV 1, 2 на тлі домінування хвороби теж середньої тяжкості було виявлено наявність як тяжкої ((31,1 ± 2,74) %; p < 0,05), так і дуже тяжкої форми П ((6,7 ± 2,34) %; p < 0,05), переважно у стаціонарній стадії ((84,4 ± 5,41) %; p < 0,05) часто з рецидивним ((73,3 ± 4,26) %; p < 0,05) перебігом та тенденцією до переходу в безперервно рецидивний процес. Перебіг П мав пряму виражену кореляційну залежність від виявленого вірусного навантаження та терміну останнього загострення хвороби (r = +0,6 та r = +0,7 відповідно). На характер рецидиву П прямий вплив справляли частота рецидивів на рік та перебіг останнього загострення.

У хворих на П та у пацієнтів із П + HSV 1, 2 не спостерігали статистично вірогідної різниці між наявністю форм ураження нігтів із переважанням ушкодження нігтьових пластин у вигляді цяткової оніходистрофії (84,2 і 82,2 % відповідно) чи «симптому наперстка» (60,5 і 55,6 % відповідно).

У пацієнтів із П + HSV 1, 2 індекс PASI становив 20,2 ± 1,46 проти 12,3 ± 1,75 у хворих на П (p < 0,05). Проведений аналіз анкетування хворих на П + HSV 1, 2 показав виражений вплив хвороби на якість життя у 28 (62,2 %) осіб (DLQI 27,3 ± 1,7 бала) порівняно з показником у 18 (47,3 %) хворих лише на П. Деталізований аналіз DLQI за окремими складовими якості життя хворих підтвердив негативний вплив поєднаної патології на можливість працювати, характер спілкування з людьми, бажання лікуватися.

Обстежено 37 пацієнтів з активованою HSV 1, 2 з метою порівняння клінічного перебігу П + HSV 1, 2. У хворих на П + HSV 1, 2 порівняно з пацієнтами лише з активованою HSV 1, 2 домінувала локалізація псоріатичних висипань, часто з мокнучим компонентом, у

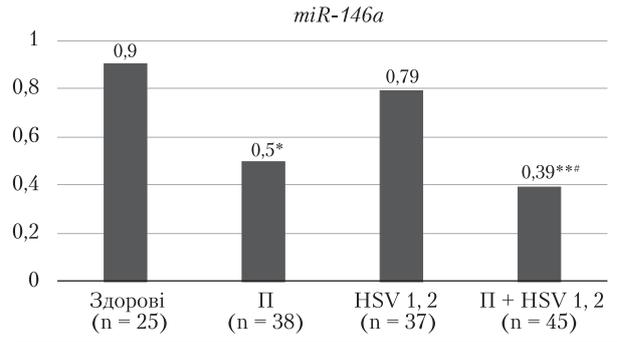


Рис. 6. Рівень експресії молекул *miR-146a* у сироватці крові хворих досліджуваних груп і практично здорових осіб

генітальній та міжсідничній ділянках, але з меншим утворенням кірок ((70,0 ± 2,62) проти (6,7 ± 1,07) %; p < 0,01), вищою частотою утворення тріщин ((45,5 ± 3,32) проти (61,1 ± 4,29) %; p < 0,05) та виникненням 2—5 рецидивів протягом року (24,3 ± 3,32 проти (35,5 ± 4,65) %; p < 0,05).

За даними молекулярно-генетичного дослідження встановлено, що у хворих на П та у здорових осіб не діагностували ДНК HSV 1, 2 у досліджуваних середовищах. Серед хворих з активованою HSV 1, 2 ДНК цього вірусу в крові було виявлено у (8,3 ± 2,34) %, у слині — у (2,5 ± 3,28) %, в епітелії — у (29,2 ± 4,54) %. У пацієнтів із П + HSV 1, 2 діагностували дещо вищі показники цього вірусу в біологічних секретах порівняно з такими в попередній групі: в слині — у (20,0 ± 3,89) % (p < 0,05), в епітелії — у (33,3 ± 4,38) % (p < 0,05), але у крові — не було виявлено (p < 0,001). У хворих на П + HSV 1, 2 порівняно з пацієнтами з активованою HSV 1, 2 специфічну ДНК частіше (в 1,7 разу) виявляли в слині та в епітелії (в 2,3 разу).

Спостерігали підвищений рівень IgM до HSV 1, 2 у пацієнтів з активованою HSV 1, 2 ((1,1 ± 0,08) г/л; p < 0,05) та у хворих на П + HSV 1, 2 ((0,6 ± 0,09) г/л; p < 0,05) порівняно зі здоровими особами та з хворими лише на П ((0,3 ± 0,48) г/л; p < 0,05). Синтез специфічного IgG у хворих з активованою HSV 1, 2 та у пацієнтів з П + HSV 1, 2 був значно підвищеним (відповідно 6,9 ± 2,33; p < 0,001 та (3,61 ± 1,02) г/л; p < 0,01) порівняно з показниками у здорових осіб і хворими на П ((1,9 ± 0,75) г/л; p < 0,05).

Різні епігенетичні впливи змінюють синтез молекул *miR* у досліджуваних групах, що відображається на активності прозапальної *miR-155* та гальмувальної *miR-146a* (рис. 5, 6).

Виявлено підвищену експресію *miR-155* у хворих на П ((98,3 ± 9,92) U/6; p < 0,05), з активованою HSV 1, 2 ((60,3 ± 7,32) U/6; p < 0,05),

особливо з П + HSV 1, 2 ((123,2 ± 8,42) U/6; p < 0,01), порівняно з показниками у здорових осіб. Водночас у хворих на П + HSV 1, 2 був значно знижений синтез *miR-146a* порівняно з таким у здорових осіб ((0,4 ± 0,06) U/6; p < 0,01) та у пацієнтів з активованою HSV 1, 2 ((0,8 ± 0,08) U/6; p < 0,05). Рівень експресії молекул *miR-155* у хворих на П + HSV 1, 2 був вищим у 2,04 разу, а молекул *miR-146a* — нижчим в 1,80 разу (p < 0,05) порівняно з показниками у хворих на П.

Досліджено вплив противірусної базової терапії у хворих з П + HSV 1, 2: відсоток виявлення ДНК HSV 1, 2 після застосування ацикловіру і/або ІП на тлі базової терапії знижувався в слині з (22,0 ± 3,43) до (6,7 ± 1,32) % (p < 0,01) та в епітелії — з (33,3 ± 4,23) до (6,7 ± 1,8) % (p < 0,01).

Оцінюючи вплив противірусного лікування на синтез ІgM у хворих на П + HSV 1, 2, зниження рівня ІgM виявлено лише у підгрупах хворих, які приймали ІП та ацикловір (p < 0,05). Рівень ІgG підвищувався лише після базового лікування (4A) до (4,8 ± 1,32) г/л (p < 0,05), а також після прийому ацикловіру та проведення базового лікування (4D) до (3,5 ± 0,92) г/л; p < 0,05, що може свідчити про подальшу періодичну реплікацію HSV 1, 2 у цих підгрупах. Застосування противірусних препаратів зменшило кількість хворих на П + HSV 1, 2 з реплікацією простого герпесу в слині — у 4,9 разу, в епітелії — у 3,3 разу.

Використання противірусної терапії в підгрупах 4B та 4C показало зниження експресії молекул *miR-155* зі (126,3 ± 10,5) до (62,4 ± 5,48) U/6 (p < 0,05) при одночасному зростанні експресії *miR-146a* з (0,36 ± 0,05) до (0,7 ± 0,08) U/6 (p < 0,05), що також відрізняло цих хворих від пацієнтів підгрупи 4A (p < 0,05). Встановлено пряму кореляцію між кількістю лімфоцитів та експресією молекул *miR-155* у крові хворих, які приймали ІП і/або ацикловір (r = 0,46; p < 0,05).

Шляхом оцінки особливостей фенотипування лімфоцитів у крові виявлено збільшення кількості Т-хелперів ((44,2 ± 2,47) %; p < 0,01) та зменшення — регуляторних Т-лімфоцитів ((4,2 ± 1,08) %; p < 0,05) у хворих на П порівняно з показниками у здорових осіб. Такі самі закономірності були й у хворих на П + HSV 1, 2 ((48,9 ± 3,99) %; p < 0,01 та (6,9 ± 1,30) %; p < 0,05) порівняно зі здоровими особами, але в цій групі була більша кількість регуляторних Т-лімфоцитів порівняно з такою у хворих лише на П (p < 0,05).

У пацієнтів, які отримували комбіновану противірусну терапію, після лікування (4B + 4C) виявлено збільшення кількості Т-регуляторних лімфоцитів (з (6,8 ± 1,25) до (9,1 ± 1,41) %; p = 0,0503) на відміну від хворих, яким проводи-

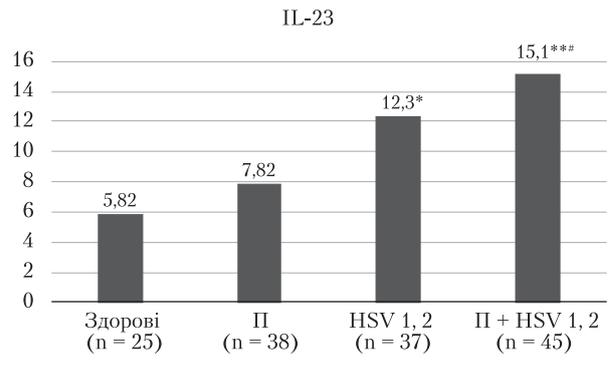


Рис. 7. Рівень ІЛ-23 в сироватці крові хворих досліджуваних груп та практично здорових осіб

ли базову терапію (4A) і у яких спостерігали зменшення цих показників (з (8,3 ± 1,12) до (5,2 ± 1,44) %; p = 0,0496). Після проведеної комбінованої терапії у хворих на П + HSV 1, 2 виявлено такий взаємозв'язок середньої сили: прямий — між В-лімфоцитами та Т-регуляторними клітинами (r = 0,41; p < 0,05), обернений — між Т-хелперами та Т-цитотоксичними лімфоцитами (r = -0,51; p < 0,05), багатofакторний — між Т-, В-лімфоцитами та активованою популяцією Т-лімфоцитів, що підтверджує збалансування регуляції клітинних імунологічних процесів.

Проведено порівняння активності синтезу ІFN-α, ІЛ-23 та ТGF-β у різних біологічних рідинах у хворих досліджуваних груп. Рівень ІFN-α в слині був вищим у хворих на П+HSV 1, 2 порівняно з таким у здорових осіб та становив 9,16 нг/мл з межами коливань [5,73—14,3] нг/мл, а у здорових — 5,17 [4,14—6,03] нг/мл (p<sub>1</sub> = 0,0001). У хворих з П рівень синтезу цього цитокіну був нижчим, ніж у хворих з активованою HSV 1, 2 (p = 0,0168) та у хворих на П + HSV 1, 2 (p = 0,0276). Рівень ІFN-α в слині у пацієнтів з активованою HSV 1, 2 не відрізнявся від такого у хворих на П + HSV 1, 2 (p = 0,2843).

Ключовим прозапальним цитокіном, що пов'язаний з розвитком аутоімунного запалення шкіри, є ІЛ-23 (рис. 7), рівень якого у хворих на П становив (12,3 ± 2,81) нг/мл (p < 0,01), а у хворих на П + HSV 1, 2 — (15,1 ± 3,21) нг/мл (p < 0,001) порівняно з показником у практично здорових осіб ((5,82 ± 2,73) нг/мл). Важливо зазначити, що у хворих на П + HSV 1, 2 був найбільш потужний синтез ІЛ-23 і його рівень достовірно відрізнявся від такого у пацієнтів групи активованої HSV 1, 2 — (15,1 ± 3,21) проти (7,82 ± 2,01) нг/мл (p < 0,05) у здорових осіб.

Значну роль в регуляції імунної відповіді відіграє ТGF-β (рис. 8), рівень якого у сироватці крові хворих на П був зниженим порівняно з таким у здорових осіб ((2,42 ± 0,98) проти

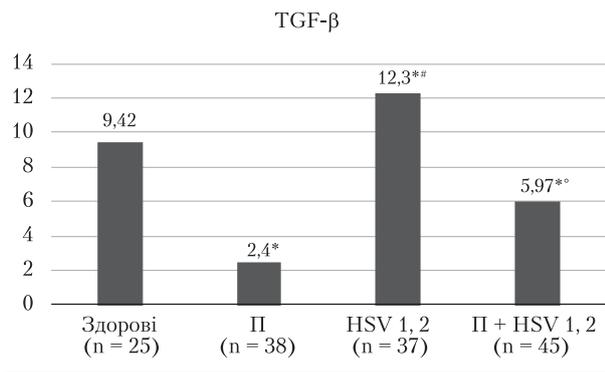


Рис. 8. Рівень TGF-β в сироватці крові хворих досліджуваних груп та практично здорових осіб

(9,42 ± 2,83) нг/мл;  $p < 0,05$ ). У пацієнтів з активованою HSV 1, 2 синтез цього цитокіну був активованим (12,3 ± 3,48) нг/мл, але невірогідно порівняно зі здоровими особами. Порівняння його синтезу в хворих на П та П + HSV 1, 2 показало відмінності від показника у здорових осіб ( $p < 0,01$  та  $p < 0,05$  відповідно). Виявлено прямий середньої сили кореляційний зв'язок ( $r = 0,53$ ;  $p < 0,05$ ) між синтезом IgG до HSV 1, 2 та кількістю Т-хелперних клітин у хворих на П + HSV 1, 2. Натомість рівень IFN-α знижувався у разі збільшення кількості регуляторних Т-лімфоцитів ( $r = 0,43$ ;  $p < 0,05$ ).

Отже, у хворих на П + HSV 1, 2 виявлено підвищення синтезу IFN-α в сироватці крові в 3,5 разу порівняно з показником у здорових осіб

та в 2,8 разу порівняно з хворими на П. У хворих тієї ж групи був підвищеним рівень IL-23 (в 2,6 разу) порівняно зі здоровими особами та в 1,9 разу порівняно з пацієнтами з активованою HSV 1, 2, а також знижений синтез TGF-β у сироватці крові в 1,9 разу порівняно з таким у здорових осіб та в 2,1 разу — з хворими з активованою HSV 1, 2.

Проведено кореляційний аналіз імунологічних показників у пацієнтів досліджуваних груп. На рис. 9 зображено взаємозв'язок синтезу IgG та кількості Т-лімфоцитів-хелперів.

Як бачимо, синтез IgG до активованої HSV 1, 2 прямо залежить від кількості Т-хелперних клітин у хворих на П з активованою HSV 1, 2 із виявленим середньої сили кореляційним зв'язком ( $r = 0,53$ ;  $p < 0,05$ ).

Розглянемо особливості зв'язку між синтезом IFN-α в сироватці крові та кількістю регуляторних Т-лімфоцитів у хворих на П з активованою HSV 1, 2 (рис. 10).

Як бачимо, рівень синтезу IFN-α знижувався за умов збільшення кількості регуляторних Т-лімфоцитів ( $r = 0,43$ ;  $p < 0,05$ ).

У хворих на П + HSV 1, 2 після комбінованого противірусного лікування (4В + 4С) спостерігали зниження рівня IFN-α в слині (з (10,1 ± 1,84) до (8,2 ± 1,27) нг/мл;  $p_1 = 0,0398$ ), але в крові його вміст змінювався недостовірно, хоча був вищим порівняно з таким у пацієнтів підгрупи 4D, яким проводили базову терапію з ацикловіром ( $p = 0,0437$ ).

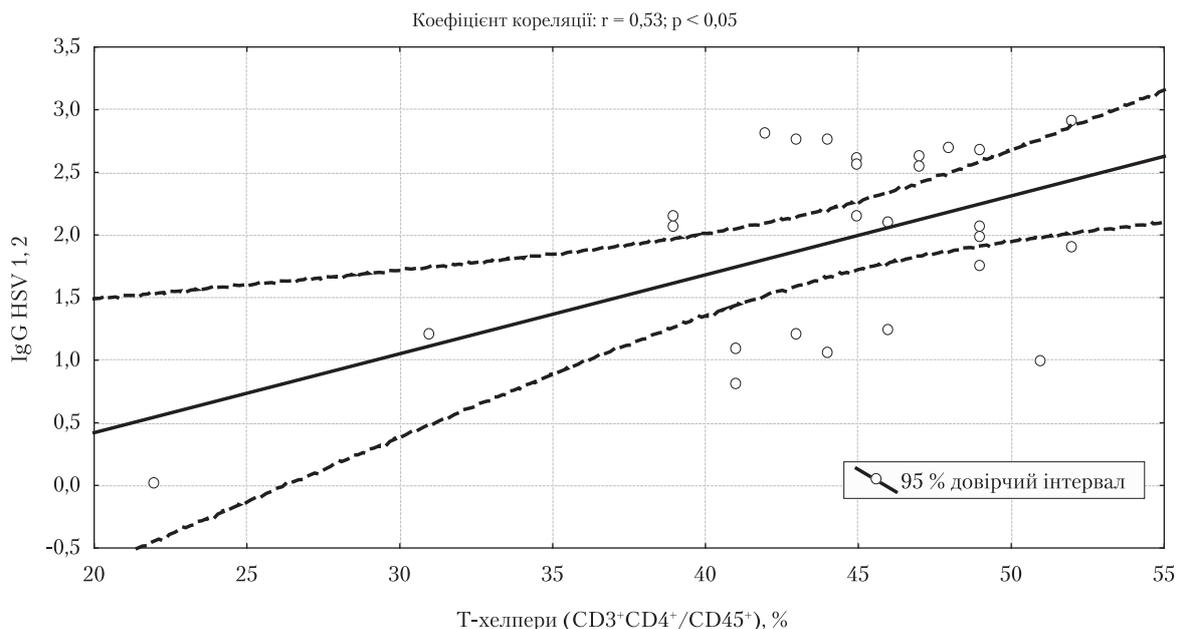


Рис. 9. Взаємозв'язок кількості Т-хелперів та рівня IgG HSV 1, 2 у хворих на П із активованою HSV 1, 2 після проведеної базової та противірусної терапії

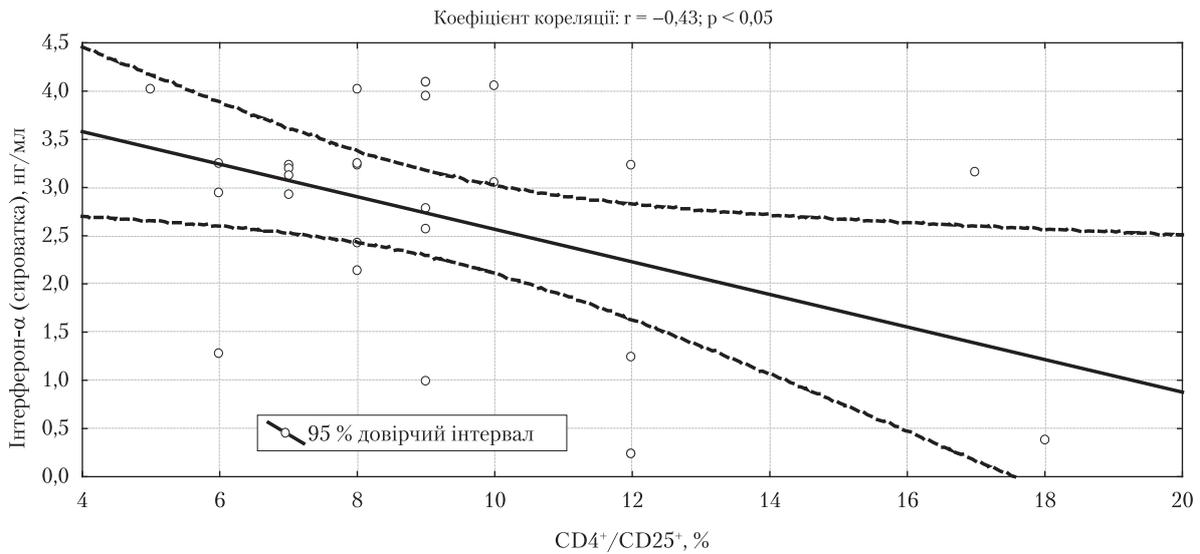


Рис. 10. Зв'язок між синтезом IFN- $\alpha$  в сироватці крові та кількістю регуляторних Т-лімфоцитів у хворих на П з активованою HSV 1, 2

Рівень IL-23 в сироватці крові у хворих підгруп 4В та 4С після комплексного лікування вірогідно знижувався (з  $14,9 \pm 2,11$ ) до  $(8,8 \pm 2,03)$  пг/мл;  $p < 0,05$ ) на відміну від показника в підгрупах 4D ( $p < 0,05$ ) та 4А ( $p < 0,05$ ), а синтез TGF- $\beta$  — підвищувався з  $(3,9 \pm 1,23)$  до  $(9,3 \pm 2,21)$  пг/мл ( $p < 0,01$ ) порівняно з показниками у цих підгрупах. Така терапевтична тактика у хворих підгруп 4В і 4С показала відновлення зв'язків між В-лімфоцитами та НК-клітинами з нормалізацією синтезу IFN- $\alpha$  в сироватці крові (рис. 11).

Проведене математичне моделювання за допомогою імунологічних та молекулярно-генетичних досліджень у хворих на П + HSV 1, 2 дало змогу отримати три рівняння: для хворих на П визначено ризик активації HSV 1, 2; для пацієнтів з П + HSV 1, 2 — дано прогноз щодо кількості загострень HSV 1, 2 протягом року; для хворих на П + HSV 1, 2 — прогноз відносно перебігу П з урахуванням характеру і частоти його рецидивів. Отримані моделі можуть впливати на визначення тактики лікування та перспективи профілактичних заходів.

Клініко-імунологічну ефективність противірусної терапії при П + HSV 1, 2 оцінювали за допомогою інтегрованої шкали, в яку ввійшли індекс PASI, кількість рецидивів HSV 1, 2 впродовж року та рівень TGF- $\beta$  в сироватці крові (таблиця).

Аналізуючи дані таблиці, «виражене покращення» (9–7 балів) виявлене у  $(39,1 \pm 3,45)$  % хворих на П з активованою HSV 1, 2 після застосування ІІІ в складі противірусної терапії на тлі базового лікування порівняно з 20,0 % ( $p < 0,05$ )

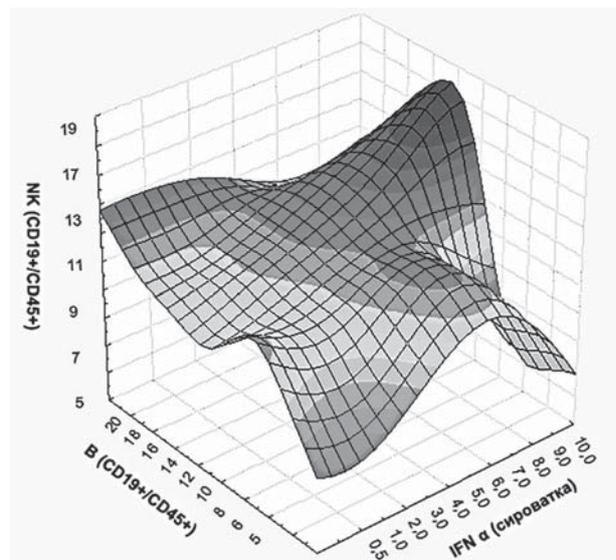


Рис. 11. Багатофакторний аналіз взаємозв'язків між кількістю В-лімфоцитів, НК-клітин та рівнем синтезу IFN- $\alpha$  в сироватці крові хворих на П + HSV 1, 2 після проведення противірусної та базової терапії

пацієнтів, яким проводили базову терапію з ацикловіром. «Покращення» (6–4 бали) зафіксовано у  $(56,5 \pm 3,15)$  % пацієнтів, що отримували противірусну терапію з ІІІ на тлі базової, та в групі пацієнтів, яким у складі комплексного лікування призначали базову терапію з ацикловіром (50,0 %) або лише базову ( $58,3 \pm 5,93$  %). Водночас «відсутність покращення» (3–0 балів) у дослідній групі з використанням противірусних препаратів із включенням ІІІ спостерігали лише в одного (4,35 %) хворого, а в групі з базо-

Таблиця. Загальна шкала ефективності комплексної терапії хворих на П + HSV 1, 2

Ефективність	Бал	ІІІ + базова терапія, ІІІ + ацикловір + + базова терапія		Ацикловір + + базова терапія		Базова терапія	
		Кількість хворих (n = 23)	%	Кількість хворих (n = 10)	%	Кількість хворих (n = 12)	%
Виражене покращення	9–7	9	39,1 ± 3,45	2	20,0*	0	—
Покращення	6–4	13	56,5 ± 3,15	5	50,0	7	58,3 ± 5,93
Відсутність покращення	3–0	1	4,35	3	30,0*	5	41,7 ± 3,15

Примітка. \* Статистичне значення показників груп хворих після лікування порівняно з пацієнтами, які отримували ІІ.

вою терапією з включенням ацикловіру — у 30,0 % ( $p < 0,05$ ) або лише з базовою — у (41,7 ± 3,15) % ( $p < 0,01$ ).

### Висновки

На підставі клінічних даних, результатів загального аналізу крові та біохімічних показників запропоновано вдосконалений метод лікування і оцінку його клініко-імунологічної ефективності на основі інтегральної шкали для хворих на

П + HSV 1, 2, який передбачає на тлі стандартної терапії протягом 90 днів застосування ІІІ і/або ацикловіру залежно від ступеня тяжкості HSV 1, 2. Це сприяє підвищенню клініко-імунологічної ефективності та безпеки лікування таких хворих порівняно з тими, кому проводили лише базову терапію: «виражене покращення» (39,1 ± 3,4) проти 0 %, «покращення» — (56,5 ± 3,15) проти (58,3 ± 5,93) %, «відсутність покращення» — 4,35 проти (41,7 ± 3,15) %.

### Список літератури

1. Болевич С.Б., Уразалина А.А. Псориаз: современный взгляд на этиопатогенез // Вестн. мед. акад.— 2013.— № 2.— С. 202–206.
2. Добржанська Є.І. Порушення регуляторних адаптаційних механізмів у хворих на псориаз // Дерматологія та венерологія.— 2013.— № 4.— С. 73–78.
3. Добржанська Є.І. Зміни показників імунітету у хворих на псориаз // Імунологія та алергологія: наука і практика.— 2013.— № 1.— С. 35–39.
4. Кирьянова В.В., Егорова Ю.С., Петрова Е.В. Псориаз: значение физиотерапевтических факторов в комплексной терапии хронического дерматоза // Вестн. Авиценны.— 2019.— Т. 21 (1).— С. 154–161.
5. Корсун В.Ф., Станевич А.В., Яговдик Н.З. О вирусной этиологии псориаза // Вестн. дерматологии и венерологии.— 1999.— № 4.— С. 9–12.
6. Хайрутдинов В.Р., Белоусова И.Э., Самцов А.В. Иммунный патогенез псориаза // Вестн. дерматологии и венерологии.— 2016.— № 4.— С. 20–26.
7. Ciccarelli F., De Martinis M., Sirufo M.M., Ginaldi L. Psoriasis induced by anti-tumor necrosis factor alpha agents: a comprehensive review of the literature // Acta Dermatovenerol. Croat.— 2016.— Vol. 3.— P. 169–174.
8. Donigan J.M., Pascoe V.L., Kimball A.B. Psoriasis and herpes simplex virus are highly stigmatizing compared with other common dermatologic conditions: A survey-based study // J. Am. Acad. Dermatol.— 2015.— Vol. 3.— P. 525–526.
9. Grine L., Dejager L., Libert C., Vandenbroucke R. An inflammatory triangle in psoriasis: TNF type I IFNs and IL-17 // Cytokine Growth Factor.— 2015.— Vol. 1.— P. 25–33.
10. Hawkes J.E., Yan B.Y., Chan T.C. Discovery of the IL-23/IL-17 signaling pathway and the treatment of psoriasis // J. Immunol.— 2018.— Vol. 6.— P. 1605–1613.

О.О. Сызон, У.В. Федорова, М.О. Дашко

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

## Оптимизация комплексной диагностики и лечения больных псориазом с сопутствующей герпесвирусной инфекцией типа 1, 2

**Цель работы** — усовершенствовать диагностику, повысить эффективность и оценить безопасность противовирусной терапии в комплексном лечении больных псориазом (П) с активированной хронической герпесвирусной инфекцией типа 1, 2 (HSV 1, 2) на основании молекулярно-генетических, иммунологических механизмов развития этих заболеваний, а также разработать подходы к прогнозированию течения дерматоза.

**Материалы и методы.** Для достижения поставленной цели и решения соответствующих задач в течение 2017–2020 гг. мы обследовали 120 пациентов с помощью клинических, общелабораторных, биохимических, молекулярно-генетических, иммунологических методов.

**Результаты и обсуждение.** У больных с П + HSV 1, 2 определен высокий уровень экспрессии *miR-155* (в 2,1 раза;  $p < 0,05$ ) по сравнению с показателем у пациентов только с активированной HSV 1, 2, а экспрессия *miR-146a* была ниже в 1,8 раза ( $p < 0,05$ ) по сравнению с показателем у больных с П. Установлена прямая связь между количеством лимфоцитов и экспрессией *miR-155* у больных с П + HSV 1, 2 ( $r = 0,46$ ;  $p < 0,05$ ). После проведения комплексной терапии с включением противовирусных препаратов у больных с П + HSV 1, 2 была снижена экспрессия *miR-155*, особенно в сравнении с группой больных, которая получала базовую терапию ( $p < 0,05$ ).

У больных П + HSV 1, 2 обнаружено повышенное количество регуляторных Т-лимфоцитов по сравнению с показателем у пациентов с П ( $p < 0,05$ ). В то же время количество Т-хелперов в этих двух группах было больше ( $p < 0,01$ ) по сравнению с таковым у здоровых лиц. После проведенного рекомендованного лечения у них отмечено увеличение количества регуляторных клеток ( $p = 0,0503$ ) по сравнению с больными, получавшими только базовую терапию ( $p = 0,0122$ ). Выявлено улучшение взаимосвязей В-лимфоцитов и Т-регуляторных клеток ( $r = 0,41$ ;  $p < 0,05$ ), Т-хелперов и Т-цитотоксических лимфоцитов ( $r = -0,51$ ;  $p < 0,05$ ).

У больных с П + HSV 1, 2 определено: повышение уровня IFN- $\alpha$  в крови в 3,5 раза по сравнению с показателем у здоровых лиц и в 2,8 раза по сравнению с таковым у больных с П; IL-23 в крови – в 2,6 раза по сравнению со здоровыми и в 1,9 раза по сравнению с пациентами с активированной HSV 1, 2; снижение уровня TGF- $\beta$  в крови – в 1,9 раза по сравнению со здоровыми и в 2,1 раза – с больными с активированной HSV 1, 2. Применение противовирусных препаратов в комплексной терапии больных П + HSV 1, 2 показало снижение синтеза IFN- $\alpha$  в слюне ( $p = 0,0398$ ) и IL-23 ( $p = 0,0278$ ) в крови, а также повышение уровня TGF- $\beta$  ( $p = 0,0438$ ).

**Выводы.** Предложены усовершенствованный метод лечения и оценка его клинико-иммунологической эффективности на основе интегральной шкалы для больных с П + HSV 1, 2, который предусматривает на фоне стандартной терапии в течение 90 дней применение ИП и/или ацикловира в зависимости от степени тяжести HSV 1, 2. Это способствует повышению эффективности лечения таких больных по сравнению с пациентами, получавшими только базовую терапию.

**Ключевые слова:** псориаз, псориаз с активированной хронической герпесвирусной инфекцией, клиника, *miR-155*, *miR-146a*, лимфоциты, цитокины, комплексная терапия.

O.O. Syzon, U.V. Fedorova, M.O. Dashko

*Danylo Halytsky Lviv National Medical University*

## Optimization of complex diagnosis and treatment of patients with psoriasis on the background of herpes virus infection of types 1, 2

**Objective** – improving the diagnosis, increasing the effectiveness and evaluation of safety of antiviral therapy in the complex treatment of patients with psoriasis (P) and activated chronic herpes virus infection of type 1, 2 (HSV 1, 2) taking into account the molecular, genetic, and immunological mechanisms of these diseases, development of approaches to predicting the course of dermatosis.

**Materials and methods.** To achieve this purpose and solve the relevant tasks during 2017–2020, we examined 120 patients with clinical, general laboratory, biochemical, molecular, genetic, and immunological methods.

**Results and discussion.** In patients with P + HSV 1, 2, a higher (by 2.1 times;  $p < 0.05$ ) level of *miR-155* expression was determined compared to that in patients with activated HSV 1, 2 only, and *miR-146a* expression was 1.8 times lower ( $p < 0.05$ ) compared with the index in patients with P. A direct relationship was established between the number of lymphocytes and *miR-155* expression in patients with P + HSV 1, 2 ( $r = 0.46$ ;  $p < 0.05$ ). After complex therapy with antiviral drugs, *miR-155* expression in patients with P + HSV 1, 2 was reduced, especially compared with the group of patients who received basic therapy ( $p < 0.05$ ).

In patients with P + HSV 1, 2, an increased number of regulatory T-lymphocytes was detected compared to that in patients with P ( $p < 0.05$ ). At the same time, the number of T-helpers in these two groups was greater ( $p < 0.01$ ) compared with that in healthy individuals. Conducted antiviral treatment led to an increase in the number of regulatory cells ( $p = 0.0503$ ) after treatment and compared to the patients who received only basic therapy ( $p = 0.0122$ ). Relationships were improved between Blymphocytes and Tregulatory cells ( $r = 0.41$ ;  $p < 0.05$ ), between T-helpers and T-cytotoxic lymphocytes ( $r = -0.51$ ;  $p < 0.05$ ).

Patients with P + HSV 1, 2 had a 3.5 times increase in the level of IFN- $\alpha$  in the blood compared to healthy people and 2.8 times increase in the same index compared to patients with P; IL-23 in the blood was 2.6 times higher than in the healthy persons and 1.9 times higher than in patients with activated HSV 1, 2; the level of TGF- $\beta$  in the blood was decreased by 1.9 times compared to that of healthy persons and by 2.1 times compared to patients with activated HSV 1, 2. The use of antiviral drugs in the complex treatment of patients with P + HSV 1, 2 showed a decrease in the synthesis of IFN in saliva ( $p = 0.0398$ ) and IL-23 ( $p = 0.0278$ ) in the blood, as well as an increase in the level of TGF- $\beta$  ( $p = 0.0438$ ).

**Conclusions.** An improved method of treatment and assessment of its clinical and immunological effectiveness on the basis of an integrated scale for patients with P + HSV 1, 2 are proposed, which provides for the use of inosine pranobex and/or acyclovir depending on the severity of HSV 1, 2 against the background of standard therapy for 90 days. This promotes higher effectiveness of the treatment of such patients compared with those receiving only basic therapy.

**Key words:** psoriasis, psoriasis with activated chronic Herpes simplex virus infection, clinical signs, *miR-155*, *miR-146a*, lymphocytes, cytokines, complex therapy.

---

**Дані про авторів:**

**Сизон Орися Орестівна**, д. мед. н., проф., зав. кафедри дерматології, венерології  
Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького

**Федорова Уляна Володимирівна**, к. мед. н., асист. кафедри дерматології, венерології  
Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького

**Дашко Маріанна Олегівна**, к. мед. н., доц. кафедри дерматології, венерології  
Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького

79010 м. Львів, вул. Пекарська, 69

E-mail: mariannadashko@gmail.com