

УДК 612.017.1:616-008.6

DOI: 10.14427/jipai.2020.2.15

Эффективность заместительной терапии препаратом криоконсервированной плазмы крови человека у пациентов с первичным дефицитом маннозосвязывающего лектина, страдающих хронической активной герпесвирусной инфекцией

Д.В. Мальцев

Институт экспериментальной и клинической медицины НМУ, Киев

The effectiveness of cryopreserved human plasma replacement therapy in patients with primary mannose-binding lectin deficiency suffering from chronic active herpes virus infection

D.V. Maltsev

NMU Institute of Experimental and Clinical Medicine, Kiev, Ukraine

Аннотация

Цель исследования: изучить эффективность заместительной терапии препаратом криоконсервированной плазмы крови человека у пациентов с первичным дефицитом МСЛ, страдающих хроническими активными герпесвирусными инфекциями.

Материалы и методы. Для достижения поставленной цели проведено контролируемое нерандомизированное исследование на основании ретроспективного анализа клинических случаев. Пациенты исследуемой группы (ИГ) с хроническими активными герпесвирусными инфекциями получали комбинированную терапию валганцикловиром в дозе 450 мг дважды в сутки 3 месяца и препарат криоконсервированной плазмы крови в дозе 10 мл/кг массы тела в/в капельно дважды в месяц №6 (n=36). Пациенты контрольной группы (КГ) аналогичного гендерного и возрастного состава, также страдающие хроническими активными герпесвирусными инфекциями, лечились только при помощи валганцикловира (n=36).

Диагноз первичного дефицита МСЛ подтверждали на основании обнаружения патогенных полиморфных вариантов промотора и структурных генов MBL2 по результатам ПЦР с рестрикцией. Сывороточную концентрацию МСЛ измеряли при помощи ELISA до начала терапии и на следующий день после каждого введения препарата плазмы. Тотальным дефицитом считали концентрацию МСЛ в сыворотке крови ниже уровня 50 нг/мл, а парциальным – от 450 до 50 нг/мл.

Статистический анализ ассоциаций осуществляли при помощи расчета критерия хи квадрат (χ^2) Пирсона, показателя отношения шансов (OR) и 95% доверительного интервала (95% CI).

Результаты исследования. Продемонстрировано, что дополнительное применение препарата криоконсервиро-

Summary

Aim: to study the effectiveness of replacement therapy by cryopreserved human blood plasma in patients with primary MBL deficiency and chronic active herpes virus infections.

Materials and methods. To achieve this aim, a controlled non-randomized study was conducted based on a retrospective analysis of clinical cases. Patients of the study group (SG) with chronic active herpes virus infections received combination therapy with valganciclovir at a dose of 450 mg twice a day for 3 months and a preparation of cryopreserved human blood plasma at a dose of 10 ml/kg body weight i/v twice a month No. 6 (n = 36). Patients in the control group (CG) of the same gender and age composition, also suffering from chronic active herpes virus infections, were treated only with valganciclovir (n = 36).

The diagnosis of primary MBL deficiency was confirmed on the basis of the detection of pathogenic polymorphic variants of promoter and structural genes of MBL2 according to the results of PCR with restriction. The serum concentration of MBL was measured using an ELISA before starting therapy and the day after each administration of a plasma preparation. The total deficiency was considered the concentration of MBL in serum below the level of 50 ng/ml, and partial – from 450 to 50 ng/ml.

Statistical analysis of associations was carried out by calculating the Chi-square (χ^2) Pearson criterion, the odds ratio indicator (OR), and the 95% confidence interval (95% CI).

The results of the study. It has been demonstrated that the additional use of cryopreserved human blood plasma preparation for standard therapy with valganciclovir can significantly increase the number of responders to antiviral treatment in cases of HHV-6- ($\chi^2 = 8.533$ and $p = 0.004$; Yeats correction 6.533 and significance 0.011; OR = 11.667

ванной плазмы крови к стандартной терапии валганцикловиром позволяет существенно повысить количество ответчиков на противовирусное лечение при реактивации HHV-6 ($\chi^2=8,533$ и $p=0,004$; поправка Йейтса 6,533 и значимость 0,011; OR=11,667 и 95% CI=1,939-70,180) и HHV-7 ($\chi^2=8,846$ и $p=0,003$; поправка Йейтса 7.165 и значимость 0,008; OR=6,375 и 95% CI=1,711-23,758), но не EBV у пациентов с первичным дефицитом МСЛ. Эти достижения реализуются на фоне достоверного повышения сывороточной концентрации МСЛ под влиянием иммунотерапии ($p<0,05$; $Z<Z_{0,05}$) с нормализацией его содержания в 65% случаев, преимущественно – у пациентов с парциальным дефицитом лектина. Нормализация сывороточной концентрации МСЛ у пациентов с первичным дефицитом МСЛ сопряжена с повышением количества ответчиков на противовирусную терапию валганцикловиром при хронических активных HHV-6- ($\chi^2=11,250$ и $p=0,004$; поправка Йейтса = 5,513 и значимость = 0,019) и HHV-7-инфекциях ($\chi^2 = 9,938$ и $p = 0,002$; поправка Йейтса = 6,941 и значимость = 0,009).

Выводы. Иммунотерапия криоконсервированной плазмой крови человека у пациентов с первичным дефицитом МСЛ повышает эффективность противовирусной химиотерапии валганцикловиром при хронических активных HHV-6- и HHV-7-инфекциях, а достигнутая польза от иммунотерапии, по крайней мере, частично связана именно с иммунозаместительным эффектом плазмы, а именно – с восстановлением ранее сниженного пула МСЛ в сыворотке крови, поскольку компенсация иммунодефицита тесно сопряжена с исходами противовирусного лечения.

Ключевые слова

Имунодефицит, маннозосвязывающий лектин, криоконсервированная плазма крови человека, герпесвирусная инфекция.

Введение

Первичный дефицит маннозосвязывающего лектина (МСЛ) – распространенное в популяции генетическое заболевание, характеризующееся сниженной продукцией ключевого компонента лектинового пути активации системы комплемента под названием маннозосвязывающий белок (рис. 1) [1]. МСЛ важен в антиинфекционной [2, 3] и противоопухолевой [4, 5] защите человеческого организма благодаря шаблонному распознаванию остатков маннозы на поверхности чужеродных и инфицированных клеток с последующим формированием мембранатакующих комплексов и осмотическим лизисом мишеней, а также – в регуляции воспаления и профилактике аутоиммунных осложнений путем потенциации механизмов удаления апоптотических телец и элементов тканевого детрита [1, 6].

Первичный дефицит МСЛ встречается среди 5-10% жителей Европы [1]. Данная болезнь иммунной системы приводит к развитию инфекционного, аутоиммунного, аллергического

and 95% CI = 1,939-70,180) and HHV-7- ($\chi^2 = 8.846$ and $p = 0.003$; Yeats correction 7.165 and significance 0.008; OR = 6.375 and 95% CI = 1.711-23.758) reactivation, but not EBV in patients with primary MBL deficiency. These achievements are realized against the background of a significant increase in the serum concentration of MBL under the influence of immunotherapy ($p<0,05$; $Z<Z_{0,05}$) with the normalization of its content in 65% of cases, mainly in patients with partial MBL deficiency. Normalization of serum MBL concentration in patients with primary MBL deficiency is associated with an increase in the number of responders to antiviral therapy with valganciclovir in chronic active HHV-6- ($\chi^2 = 11,250$ and $p = 0,002$; Yeats correction 5,513 and significance 0,019) and HHV-7 infections ($\chi^2 = 9,938$ and $p = 0,035$; Yeats correction 6,941 and significance 0,009).

Conclusions. Immunotherapy with cryopreserved human blood plasma in patients with primary deficiency of MBL increases the effectiveness of antiviral chemotherapy with valganciclovir for chronic active HHV-6- and HHV-7-infections, and the achieved benefit from immunotherapy is at least partially related to the effect of immune substitution, namely with the restoration of the previously reduced pool of MBL in serum, since immunodeficiency compensation is closely associated with the outcome of antiviral treatment.

Keywords

Immunodeficiency, mannose-binding lectin, cryopreserved human blood plasma, herpes virus infection.

и онкологического синдромов, а также – некоторых дополнительных проявлений, характеризующаяся гетерогенностью клинической картины и вариабельностью течения заболевания [1, 6]. Относится к группе так называемых минорных иммунодефицитов [6].

Результаты мета-анализа рандомизированных контролируемых клинических исследований показывают ассоциацию первичного дефицита МСЛ с развитием бактериального сепсиса у детей [7]. По данным ретроспективного исследования, проведенного Justice J.M. с соавт., дефицит МСЛ был идентифицирован в 33% случаев у взрослых с постоянно рецидивирующими риносинуситами, вызванными *Staphylococcus aureus*, коагулаза-отрицательными *Staphylococcus species* и *Pseudomonas aeruginosa*. Распространенность данного иммунодефицита в этой когорте оказалась в 4 раза больше, чем в общей популяции [3]. Первичный дефицит МСЛ является важной причиной выполнения аденоид- и тонзилэктомий, поскольку опосредует формирование упорно

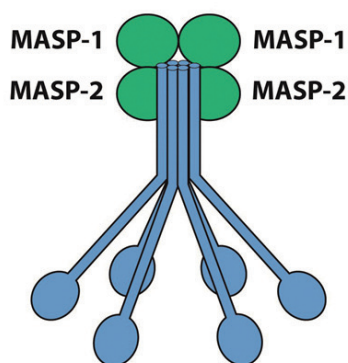


Рис. 1. Изображение молекулы маннозсвязывающего лектина с сериновыми протеазами 1 и 2, ассоциированными с маннозсвязывающим лектином (MASP-1, MASP-2)

рецидивирующих бактериальных инфекций миндалин лимфоглоточного кольца [8].

МСЛ, как и система комплемента в целом, важен в защите от герпесвирусных инфекций (рис. 2), а также инфекций, вызванных некоторыми другими оппортунистическими вирусными агентами. Опубликованы данные о связи дефицита МСЛ с тяжелыми инфекциями, индуцированными вирусами простого герпеса 1 [2] и 2 [9] типов, вирусом Эпштейна-Барр [10], цитомегаловирусом [11], вирусами герпеса 6 и 7 типов [12], папилломавирусами [13] и вирусом ТТ [14].

Первичный дефицит МСЛ может быть причиной развития инвазивного кандидоза [15] и аспергиллеза [16]. Среди аллергических проявлений этой болезни иммунной системы описаны мультиформная эритема [17], хроническое обструктивное заболевание легких [18] и бронхиальная астма [19]. Дефицит МСЛ ассоциирован с развитием системной красной волчанки [20], синдрома Бехчета [21], ревматоидного артрита [22, 23], аутоиммунных спондилоартропатий [24] и аутоиммунного тиреоидита [25], хотя может несколько ослаблять интенсивность воспаления при синдроме Шегрена [26]. Среди онкологических осложнений иммунодефицита известны опухоли эндокринных органов [4], рак яичников [5], гепатоцеллюлярная карцинома [27], острый лимфобластный лейкоз [28]. Дефицит МСЛ ассоциирован с более тяжелым течением атеросклероза [29] и высоким риском острых коронарных событий [30], а также способствует развитию гемокоагуляционных нарушений [31], спонтанных аборт [32] и таких психических дисфункций, как панические атаки и биполярное расстройство личности [33], что связывают с плеiotропными биологическими эффектами лектина [1].

Таким образом, первичный дефицит МСЛ широко распространен в популяции и оказывает выраженное совокупное негативное влияние на здоровье человека. Тем не менее, на данный момент не разработано эффективных методов заместительной терапии этого иммунодефицита. Известно, что при дефиците белков системы комплемента применяют с заместительной целью препараты плазмы крови, содержащие необходимые протеины из крови здоровых доноров. В соответствии с этим, Valdimarsson Н. сообщил о ряде клинических случаев успешного применения свежезамороженной плазмы крови для лечения упорно рецидивирующей герпесвирусной инфекции у пациентов с первичным дефицитом МСЛ [17]. Представляется целесообразным инициировать специальное клиническое исследование по изучению эффективности использования препаратов плазмы крови, содержащей донорские молекулы МСЛ, при клинически манифестных формах первичного дефицита МСЛ у людей.

Цель исследования: изучить эффективность заместительной терапии препаратом криоконсервированной плазмы крови человека у пациентов с первичным дефицитом МСЛ, страдающих хроническими активными герпесвирусными инфекциями.

Материалы и методы

Для решения поставленной цели проведен ретроспективный анализ опыта применения препарата криоконсервированной плазмы крови (Октаплаза) среди пациентов с верифицированным диагнозом первичного дефицита МСЛ, у которых отмечались клинические симптомы инфекции, вызванной реактивированными лимфотропными вирусами герпеса, в частности – Эпштейна-Барр вирусом, вирусами герпеса 6 и

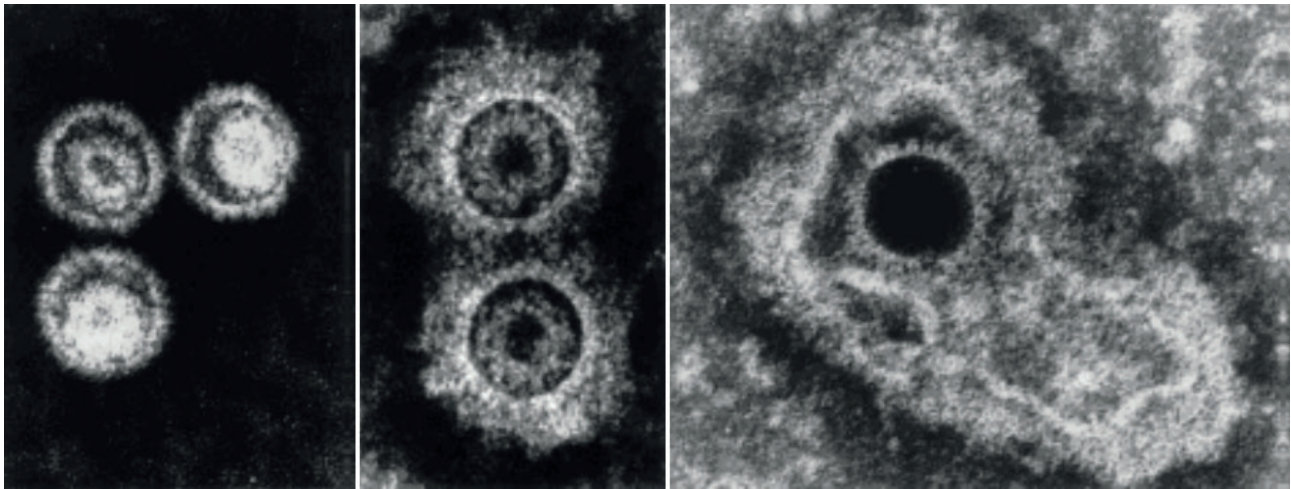


Рис. 2. Лизис вирионов Эпштейна-Барр вируса системой комплемента человека (N. R. Cooper, G. R. Nemerow, 1986; in *Immunobiology of the Complement System*, Academic Press)

7 типов. По данным, представленным производителем, среднее содержание МСЛ в препарате составило 763 нг/мл с разбросом уровней от 567 до 931 нг/мл.

Диагноз первичного дефицита МСЛ подтверждали на основании обнаружения патогенных полиморфных вариантов промотора и структурных генов MBL2 по результатам ПЦР с рестрикцией (рис. 3). Сывороточную концентрацию МСЛ измеряли при помощи ELISA в Германии до начала терапии и на следующий день после каждого введения препарата плазмы. Тотальным дефицитом считали концентрацию МСЛ в сыворотке крови ниже уровня 50 нг/мл, а парциальным – от 450 до 50 нг/мл.

МСЛ важен в клиренсе вирусных частиц в сыворотке крови путем распознавания остатков маннозы на поверхности их суперкапсидов с последующей активацией каскада системы комплемента по лектиновому пути с формированием мембранатакующих комплексов и гибелью мишени путем осмотического лизиса. Антигенпрезентирующие клетки содержат мембранные формы маннозосвязывающего лектина, используя их в качестве шаблон-распознающих рецепторов, поэтому дефицит МСЛ может ухудшать распознавание вирусных частиц во время активации врожденного иммунитета, что ослабляет последующую иммунную реакцию против патогена.

Герпесвирусная инфекция у пациентов, участвующих в исследовании, проявлялась в виде персистирующей субфебрильной гипертермии, фарингита, ощущения слабости, утомляемости, недомогания, лимфаденопатии, гепатоспленомегалии, артралгии и миалгии, стойкого лимфо-

моноцитоза в формуле крови, иногда – с появлением небольшого количества атипичных мононуклеаров и незначительным повышением СОЭ.

Диагноз активной герпесвирусной инфекции устанавливали по результатам ПЦР лейкоцитов крови с видоспецифическими праймерами герпесвирусов. EBV-инфекция была диагностирована у 11 пациентов, HHV-6 инфекция – у 16, а HHV-7 – у 23 лиц. В 14 случаях была микстинфекция, при которой в лейкоцитах крови методом ПЦР обнаруживали ДНК герпесвирусов двух разных видов (рис. 4).

В целом, с 2018 по 2019 год 36 взрослых пациентов в возрасте с 19 лет по 54 года с верифицированным первичным дефицитом МСЛ и клинической картиной хронической активной герпесвирусной инфекции получили заместительную терапию препаратом криоконсервированной плазмы крови в дозе 10 мл/кг массы тела в/в капельно согласно группе крови 1 раз в 2 недели на протяжении 3-х месяцев (6 инфузий). Параллельно эти лица получали препарат валинового эфира ганцикловира в дозе 450 мг перорально дважды в сутки на протяжении 1-3 месяцев под контролем результатов ПЦР клеток крови с видоспецифическими праймерами герпесвирусов для подавления репродуктивной активности герпетических агентов, формирующих клиническую картину болезни. Эти пациенты составили исследуемую группу (ИГ).

В целом, валганцикловир проявляет умеренную противовирусную активность по отношению к лимфотропным герпесвирусам при относительно высокой стоимости лечения с большим количеством случаев резистентности к

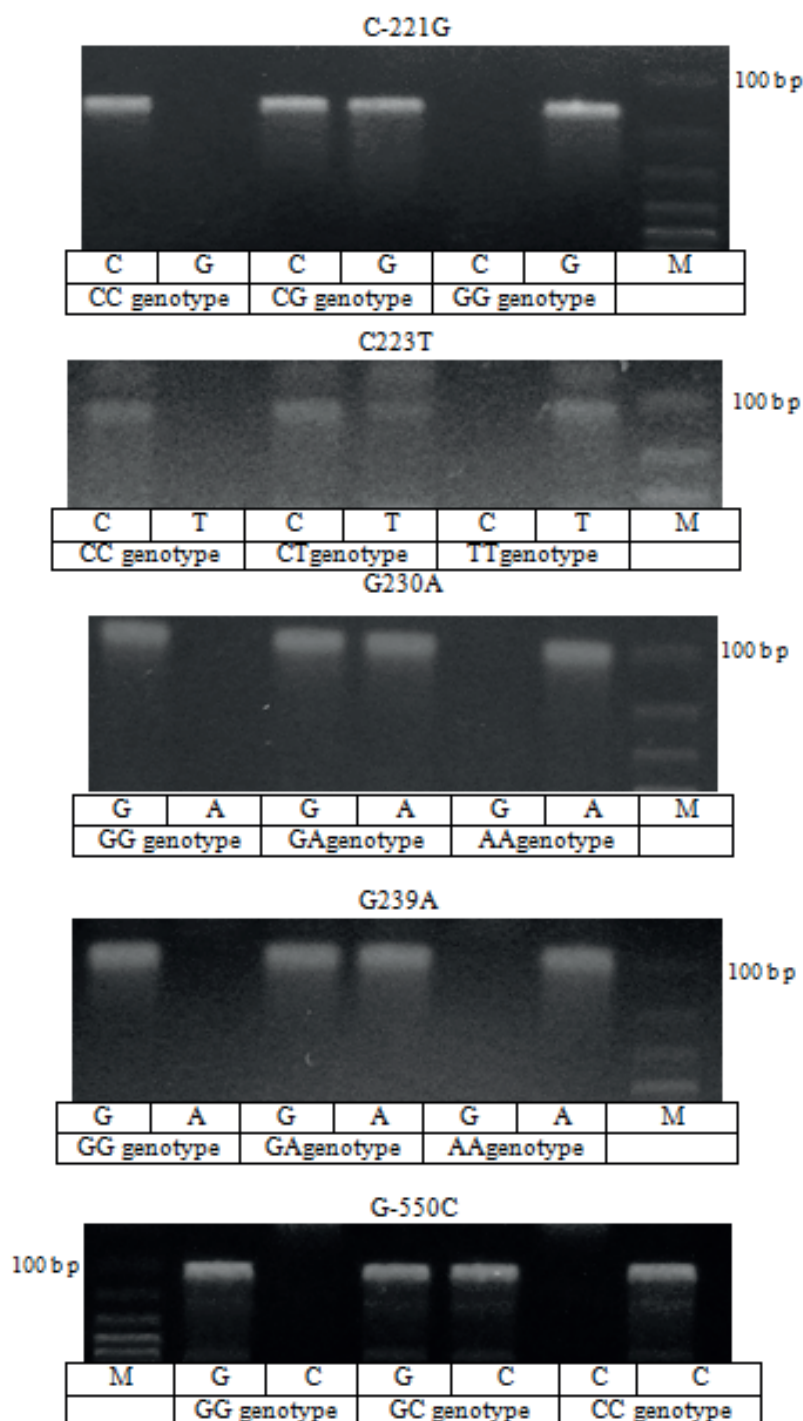


Рис. 3. Результаты определения патогенных полиморфных вариантов 221CG, 239GC, 550GC, 223CT, 230GC в гене MBL2 (rs5030737) методом ПЦР с рестрикцией в геле

химиопрепарату. Проверяли гипотезу, поможет ли усиление активности физиологического МСЛ-опосредованного клиренса сыворотки крови от вирусных частиц, обеспечивающееся заместительным введением препарата плазмы крови, улучшить исходы терапии хронической активной герпесвирусной инфекции. Предполагалось, что иммунотерапия ускорит удаление вирусной ДНК

из клеток крови и увеличит количество ответчиков на лечение, что произойдет путем суммации виростатических эффектов валганцикловира и вируцидных воздействий препарата плазмы крови, содержащего МСЛ из крови здоровых доноров.

Проанализировали также истории болезни дополнительных 36 пациентов с диагнозом пер-

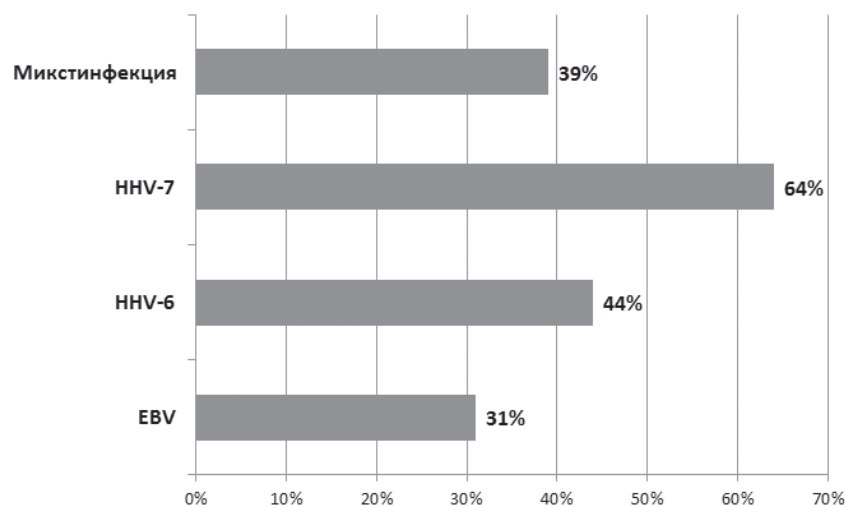


Рис. 4. Структура ИГ по хронической активной герпесвирусной инфекции, вызванной лимфотропными агентами (n=36)

вичного дефицита МСЛ с клинической картиной хронической активной герпесвирусной инфекции, которые получали только химиотерапию валганцикловиром в дозе 450 мг перорально дважды в сутки с интервалом в 12 часов на протяжении 1-3 месяцев под контролем результатов ПЛР лейкоцитов крови без проведения заместительной иммунотерапии (контрольная группа, КГ), КГ по возрастному, гендерному и вирусному распределению соответствовала исследуемой. Результаты лечения, полученные в этой группе контроля, сравнивали с данными пациентов ИГ, получавших комбинированную химио- и иммунотерапию.

Статистический анализ полученной информации обработан методами структурного и сравнительного анализов при помощи электронной программы Microsoft Excel. Рассчитывали средние величины и погрешность средней величины. Для изучения значимости различий средних величин вариационных рядов применяли параметрический Т-критерий Стьюдента с показателем доверительной вероятности p и непараметрический критерий число знаков Z по Урбаху Ю.В. Для изучения связи между иммунотерапевтическими вмешательствами и результатами ПЦР лейкоцитов крови с видоспецифическими праймерами герпесвирусов использовали критерий хи-квадрат (χ^2) Пирсона, сравнивая полученное значение с табличным при заданном числе степеней свободы и уровнях достоверности $p=0,05$ и $p=0,01$. При фактических значениях от 5 до 9 применяли дополнительно поправку Йейтса, а

при менее 5 – точный тест Фишера. Расчетная формула приведена ниже:

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^c \frac{(O_{ij} - E_{ij})^2}{E_{ij}}$$

Также осуществляли расчет отношения шансов (odds ratio) и связанного с ним доверительного интервала 95% CI для уточнения силы сопряженности иммунотерапевтических вмешательств с результатами ПЦР лейкоцитов крови с видоспецифическими праймерами герпесвирусов. Для оценки силы связи между указанными фактором и исходом дополнительно использовали критерий ϕ (критерий V Крамера, критерий К Чупрова), коэффициент сопряженности Пирсона (C) и нормированное значение коэффициента Пирсона (C'). Интерпретация полученных значений статистических критериев осуществлялась согласно рекомендациям Rea & Parker.

Конфликт интересов. Для проведения настоящего исследования был получен грант от компании Октафарма.

Результаты исследования и их обсуждение

После проведенного лечения в группах исследования и контроля получены такие результаты. Отрицательные данные ПЦР лейкоцитов крови с видоспецифическими праймерами герпесвирусов в конце курса терапии получены по EBV у 9 из 11 пациентов в ИГ (82% случаев) и у 6 из 11 пациентов в КГ (55%), по HHV-6 – у 14 из 16 пациентов в ИГ (88%) и только у 6 из 16 в КГ (38%), по HHV-

7 – у 18 из 23 пациентов в ИГ (78%) и у 8 из 23 в КГ (35%). Результаты расчета величин критерия хи-квадрат при изучении сопряженности иммунотерапии и результатов ПЦР лейкоцитов крови с видоспецифическими праймерами герпесвирусов среди пациентов исследуемой и контрольной групп приведены в табл. 1.

Как видно из данных табл. 1, в ходе исследования установлено, что добавление препарата плазмы крови к противовирусному химиопрепарату валганцикловиру сопряжено с возрастанием количества отрицательных результатов ПЦР клеток крови с видоспецифическими праймерами HHV-6 и HHV-7, но не EBV, в конце курса терапии. Отличия в полученных результатах можно объяснить меньшим количеством участников с хронической активной EBV-инфекцией в группах наблюдения, которое, по-видимому, оказалось недостаточным для убедительной демонстрации сопряженности, а также – более высокой чувствительностью этого вируса к валганцикловиру по сравнению с HHV-6 и HHV-7, при реактивации которых удельных вес неотвечиков на 3-месячный курс химиотерапии составил 62%

и 65% соответственно. Эти данные указывают на очевидную пользу от добавления иммунотерапии при помощи препарата плазмы крови к стандартному лечению химиопрепаратом валганцикловиру при хронической активной лимфотропной герпесвирусной инфекции у пациентов с первичным дефицитом МСЛ, особенно – при реактивации HHV-6 и HHV-7, которые довольно резистентны к валганцикловиру в режиме монотерапии.

Результаты изучения силы связи между проведением иммунотерапии как дополнительного вмешательства к химиотерапии валиновым эфиром ганцикловира и количества ответчиков на лечение по результатам ПЦР клеток крови с видоспецифическими праймерами лимфотропных герпесвирусов приведены в табл. 2.

Как видно из результатов табл. 2, отмечается относительно сильная связь между введением препарата плазмы крови в схему терапии и получением отрицательных результатов ПЦР лейкоцитов крови по окончании 3-месячного курса дечения у иммуноскомпрометированных пациентов с хроническими активными HHV-6- и HHV-7-инфекциями и средняя – при реактива-

Таблица 1. Результаты расчета критерия хи-квадрат при изучении сопряженности иммунотерапии и данных ПЦР лейкоцитов крови с видоспецифическими праймерами герпесвирусов среди пациентов ИГ (n=36) и КГ (n=36)

Вирус	N ИГ	N КГ	χ^2	χ^2 при p=0,05	χ^2 при p=0,01	Значимость	Поправка Йейтса	Значимость	Точный критерий Фишера	Значимость
EBV	9	6	1,886	3,841	6,635	p=0.170	0,838	0.360	0,21246	p>0,05
HHV-6	14	6	8,533	3,841	6,635	p=0,004	6,533	0,011	0,00489	p<0,05
HHV-7	18	8	8,846	3,841	6,635	p=0,003	7.165	0,008	0,00672	p<0,05

Таблица 2. Критерии оценки силы связи между иммунотерапией и результатами ПЦР лейкоцитов крови с видоспецифическими праймерами герпесвирусов в ИГ (n=36)*

Наименование критерия	EBV		HHV-6		HHV-7	
	Значение критерия	Сила связи	Значение критерия	Сила связи	Значение критерия	Сила связи
Критерий ϕ	0.293	средняя	0.516	относительно сильная	0,439	относительно сильная
Критерий V Крамера						
Критерий K Чупрова**	0.281	средняя	0.459	относительно сильная	0,402	относительно сильная
Коэффициент сопряженности Пирсона (C)						
Нормированное значение коэффициента Пирсона (C')						
	0.397	средняя	0.649	сильная	0,568	относительно сильная

Примечание. * - интерпретация полученных значений статистических критериев согласно рекомендациям Rea & Parker. ** - для четырехпольной таблицы, используемой в данном анализе, все три критерия (ϕ , Крамера, Чупрова) принимают одно и то же значение

ции EBV, что в значительной мере согласуется с результатами расчета критерия хи квадрат, приведенными выше.

Данные расчета показателя отношения шансов OR и 95% доверительного интервала результатов ПЛР крови с видоспецифическими праймерами герпесвирусов в ИГ и КГ приведены в табл. 3.

Результаты изучения показателя отношения шансов OR и 95% доверительного интервала демонстрируют ассоциацию применения препарата плазмы крови как дополнения к валганцикловиру и отрицательными результатами ПЦР лейкоцитов крови с видоспецифическими праймерами HHV-6- и HHV-7, но не EBV. Эти данные согласуются с приведенными выше результатами расчета критерия хи квадрат и коэффициента сопряженности Пирсона.

Полученные данные позволяют считать, что добавление препарата криоконсервированной плазмы крови к стандартной терапии виростатическим химиопрепаратом валганцикловиром является полезным вмешательством, которое ассоциировано с достоверно большим количеством ответчиков на терапию в конце апробируемого 3-месячного курса лечения. Важным является вопрос о том, каким может быть механизм по-

ложительного влияния используемой плазмы крови на результаты лечения валганцикловиром хронических активных лимфотропных герпесвирусных инфекций, которые обычно являются труднокурабельной проблемой. Герпесвирусы – оппортунистические агенты, которые претерпевают реактивацию преимущественно в организме иммуноскомпрометированных лиц. Как указывалось выше, единственным выявленным нарушением иммунитета у исследуемых пациентов был первичный дефицит МСЛ, потому логично предположить, что именно дефицит этого белка и был причиной ослабления иммунного надзора над оппортунистическими вирусами. Препарат криоконсервированной плазмы крови человека содержит донорские молекулы МСЛ, которые могут восстановить ослабленный иммунный надзор за вирусными агентами путем иммунного замещения, способствуя тем самым негативизации результатов ПЦР лейкоцитов крови с видоспецифическими праймерами герпесвирусов.

На рис. 5 продемонстрирована динамика сывороточной концентрации МСЛ у пациентов ИГ и КГ на протяжении курса апробируемой терапии.

Как видно из рис. 5, в ИГ отмечалось достоверное увеличение сывороточной концентрации

Таблица 3. Результаты расчета отношения шансов (OR) и 95% доверительного интервала при изучении силы ассоциации иммунотерапии и результатов ПЦР лейкоцитов крови с видоспецифическими праймерами герпесвирусов в ИГ (n=36) и КГ (n=36)

Вирус	N ИГ	N КГ	OR	S	95% CI
EBV	9	6	3,750	0,989	0,540-26.046
HHV-6	14	6	11,667	0,915	1,939-70,180*
HHV-7	17	8	6,375	0,671	1,711-23,758*

Примечание. * – $\alpha=0,05$.

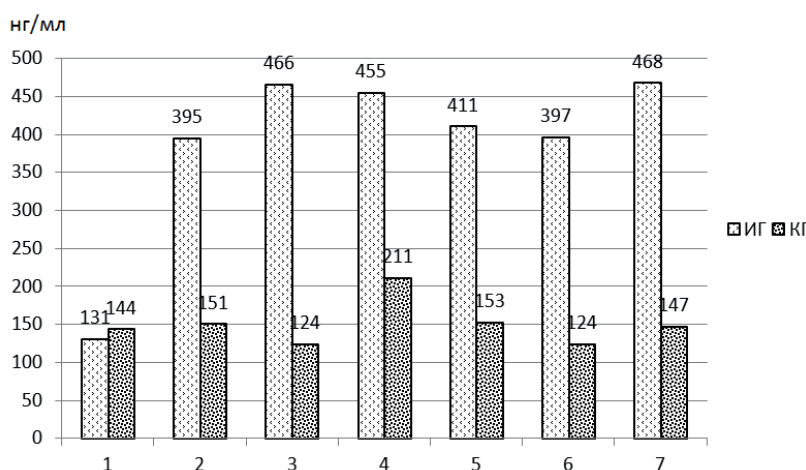


Рис. 5. Динамика сывороточной концентрации МСЛ в ИГ (n=36) и КГ (n=36) по ходу апробируемой терапии

МСЛ в каждой точке наблюдения на протяжении всего трехмесячного курса апробируемой терапии с полным восстановлением в 65% случаев, преимущественно – у лиц с парциальным дефицитом лектина ($p < 0,05$; $Z < Z_{0,05}$). В то же время, в КГ достоверных изменений сывороточной концентрации МСЛ по ходу терапии по сравнению с исходным уровнем не было обнаружено. Сравнения результатов измерения сывороточной концентрации МСЛ в ИГ и КГ также показывает достоверное увеличение содержания лектина при проведении иммунотерапии препаратом криоконсервированной плазмы крови, содержащей МСЛ из крови здоровых доноров ($p < 0,05$; $Z < Z_{0,05}$).

Можно предположить, что полученный положительный эффект от введения препарата плазмы крови на результаты лечения хронической активной герпесвирусной инфекции связан именно с возрастанием сывороточной концентрации МСЛ, т.е. с иммунозаместительным действием. Такой эффект хорошо известен у в/в иммуноглобулина у пациентов с первичными гипоиммуноглобулинемиями. Тем не менее, плазма крови в отличие от в/в иммуноглобулина является многокомпонентной по своему составу и полученный противовирусный эффект может быть комплексным, а не только МСЛ-опосредованным, т.е. зависеть от действия других противомикробных агентов, в норме содержащихся в плазме крови человека.

Для того, чтобы установить, есть ли связь между восстановлением сывороточной концентрации МСЛ, т.е. компенсацией именно дефицита МСЛ, и результатами противовирусного лечения, мы провели расчет критерия хи квадрат и показателя отношения шансов в новообразованных группах ИГ1 и ИГ2. В ИГ1 вошли 23 пациента ИГ с нормализацией концентрации МСЛ в сыворотке крови под влиянием препарата криоконсервированной плазмы крови (полное замещение иммунодефицита), а

в ИГ2 – оставшиеся 13 пациентов ИГ, у которых такой нормализации в ходе иммунотерапии не произошло, хотя и наблюдалось некоторое повышение содержания лектина в сыворотке крови (неполное замещение иммунодефицита) (табл. 5).

Результаты, приведенные в табл. 5, показывают, что нормальная сывороточная концентрация МСЛ, достигнутая при применении препарата плазмы крови, теснее ассоциирована с исходом – удалением ДНК HHV-6- и HHV-7, но не EBV из лейкоцитов крови по данным ПЦР, – чем низкая концентрация МСЛ по ходу курса терапии. Эти данные позволяют считать, что восстановление сывороточной концентрации МСЛ вследствие заместительной иммунотерапии у пациентов с первичным дефицитом МСЛ (полное замещение иммунодефицита) положительно повлияло на результаты противовирусного лечения валганцикловиром, а сам достигнутый противовирусный эффект, по крайней мере, частично был связан именно с введением плазмы крови и восстановлением сывороточного пула МСЛ. Результаты расчета отношения шансов и 95% доверительного интервала по результатам лечения реактивированной EBV при разной степени компенсации дефицита МСЛ согласуются с результатами анализа критерия хи квадрат, приведенного выше. Расчет OR при HHV-6- и HHV-7-инфекциях был невозможен, так как количество случаев отрицательного исхода в ИГ1 равнялось 0 (табл. 6).

Выводы

Результаты настоящего контролируемого нерандомизированного исследования, проведенного на основании ретроспективного анализа клинических случаев, проливают свет на пути повышения эффективности лечения хронических активных герпесвирусных инфекций у пациентов с первичным дефицитом МСЛ. Продемонстрировано, что дополнительное

Таблица 5. Результаты расчета критерия хи-квадрат при изучении сопряженности уровня сывороточной концентрации МСЛ и результатов ПЦР лейкоцитов крови с видоспецифическими праймерами герпесвирусов среди участников/ответчиков в ИГ1 (n=23) и ИГ2 (n=13)

Вирус	N ИГ1	N ИГ2	χ^2	χ^2 при $p=0,05$	χ^2 при $p=0,01$	Значимость	Поправка Йейтса	Значимость	Точный критерий Фишера	Значимость
EBV	6/5	5/4	0,020	3,841	6,635	$p=0,887$	0,413	0,521	0,020	$p>0,05$
HHV-6	15/15	3/1	11,250	3,841	6,635	$p<0,001$	5,513	0,019	0,01961	$p<0,05$
HHV-7	14/14	9/5	9,938	3,841	6,635	$p=0,002$	6,941	0,009	0,00374	$p<0,05$

Таблица 6. Результаты расчета отношения шансов (OR) и 95% доверительного интервала результатов ПЛР крови с видоспецифическими праймерами герпесвирусов среди участников/ответчиков в ИГ1 (n=23) и ИГ2 (n=13)

Вирус	N ИГ1	N ИГ2	OR	S	95% CI
EBV	6/5	5/4	1,250	1,565	0,058-26,870
HHV-6	15/15	3/1	-	-	-
HHV-7	14/14	4/5	-	-	-

применение препарата криоконсервированной плазмы крови к стандартной терапии валганцикловиром позволяет существенно повысить количество ответчиков на противовирусное лечение при реактивации HHV-6 и HHV-7, но не EBV. Эти достижения реализуются на фоне достоверного повышения сывороточной концентрации МСЛ под влиянием иммунотерапии с нормализацией его содержания в 65% случаев, преимущественно – у пациентов с парциальным дефицитом лектина. Нормализация сывороточной концентрации МСЛ у пациентов с первичным дефицитом МСЛ сопряжена с повышением количества ответчиков на противовирусную терапию валганцикловиром при хронических активных HHV-6- и HHV-7-инфекциях. Анализ формальных данных указывает на 17% повышение количества полного ответа на валганцикловир при введении препарата криоконсервированной плазмы крови у пациентов с хронической активной EBV-инфекцией. Тем не менее, отсутствие пользы от применения плазмы при реактивации EBV, продемонстрированное при проведении статистического анализа, может быть связано как с малым количеством участников, так и с более высокой чувствительностью этого вируса к валганцикловиру. По-видимому, для того, чтобы продемонстрировать положительный эффект от иммунотерапии при реактивации EBV у пациентов с первичным дефицитом МСЛ, необходимо проводить исследование с большим количеством участников, так как ожидаемая польза от им-

мунотерапии будет меньшей, чем при HHV-6- и HHV-7-инфекциях.

Таким образом, иммунотерапия криоконсервированной плазмой крови человека у пациентов с первичным дефицитом МСЛ повышает эффективность противовирусной химиотерапии валганцикловиром при хронических активных HHV-6- и HHV-7-инфекциях, а достигнутая польза от иммунотерапии, по крайней мере, частично связана именно с иммунозаместительным эффектом плазмы, а именно – с восстановлением ранее сниженного пула МСЛ в сыворотке крови, поскольку компенсация иммунодефицита тесно сопряжена с исходами противовирусного лечения. Не исключая возможность комплексного положительного воздействия плазмы крови как многокомпонентного препарата на репродуктивную активность герпесвирусов, следует заключить, что именно замещение дефицита МСЛ донорскими молекулами является важным компонентом терапевтического успеха при хронических активных герпесвирусных инфекциях у пациентов с первичным дефицитом этого лектина.

Необходимо проведение дальнейших рандомизированных контролируемых клинических исследований, посвященных изучению эффективности заместительной терапии препаратами криоконсервированной плазмы крови человека у пациентов с первичным дефицитом МСЛ, проявляющимся как в виде хронических активных герпесвирусных инфекций, так и других инфекционных поражений.

Литература

1. Мальцев Д.В. Дефіцит маннозоз'язувального білка. Український терапевтичний журнал, 2015; №1: 80–89.
2. Alstadhaug K.B., Kvarenes H.W., Prytz J., Vedeler C. A case of relapsing-remitting facial palsy and ipsilateral brachial plexopathy caused by HSV-1. *J. Clin. Virol.* 2016; Vol. 78: 62–65.
3. Justice J.M., Sleasman J.W., Lanza D.C. Recalcitrant Rhinosinusitis, Innate Immunity, and Mannose-Binding Lectin. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 2014; Vol. 124(2): 102–106.
4. Schuffenecker I., Narod S.A., Ezekowit R.A.B. et al. The gene for mannose-binding protein maps to chromosome 10 and is a marker for multiple endocrine neoplasia type 2. *Cytogenet. Cell Genet.* 1991; Vol. 56: 99–102.
5. Swierczko A.S., Szala A., Sawicki S. et al. Mannose-Binding Lectin (MBL) and MBL-associated serine protease-2 (MASP-2) in women with malignant and benign ovarian tumours. *Cancer Immunol. Immunother.* 2014; Vol. 63(11): 1129–1140.
6. Мальцев Д.В. Малі імунодефіцитні хвороби. К.: Центр учбової літератури, 2015, 460 с.
7. Gao D.N., Zhang Y., Ren Y.B. et al. Relationship of Serum Mannose-Binding Lectin Levels with the Development of Sepsis: a Meta-analysis. *Inflammation.* 2014; Vol. 38(1): 338–347.
8. Koturoglu G., Onay H., Midilli R. et al. Evidence of an association between mannose binding lectin codon 54 polymorphism and adenoidectomy and/or tonsillectomy in

- children. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2007; Vol. 71(8): 1157–1161.
9. Tang Y.W., Cleavinger P.J., Li H. et al. Analysis of candidate-host immunogenetic determinants in herpes simplex virus-associated Mollaret's meningitis. *Clin. Infect. Dis.* 2000; Vol. 30(1): 176–178.
 10. Friborg J.T., Jarrett R.F., Koch A. et al. Mannose-binding lectin genotypes and susceptibility to Epstein-Barr virus infection in infancy. *Clin. Vaccine Immunol.* 2010; Vol. 17(9): 1484–1487.
 11. Manuel O., Pascual M., Trendelenburg M., Meylan P.R. Association between mannose-binding lectin deficiency and cytomegalovirus infection after kidney transplantation. *Transplantation.* 2007; Vol. 83(3): 359–362.
 12. Мальцев Д.В. Клінічні випадки дефіциту маннозозв'язувального білка. *Український медичний часопис.* 2015; №2(106): 122–127.
 13. Segat L., Crovella S., Comar M. et al. MBL2 gene polymorphisms are correlated with high-risk human papillomavirus infection but not with human papillomavirus-related cervical cancer. *Hum. Immunol.* 2009; Vol. 70(6): 436.
 14. Maggi F., Pifferi M., Michelucci A. et al. Torque teno virus viremia load size in patients with selected congenital defects of innate immunity. *Clin. Vaccine Immunol.* 2011; Vol. 18(4): 692–694.
 15. van Till J.W., Modderman P.W., de Boer M. et al. Mannose-binding lectin deficiency facilitates abdominal *Candida* infections in patients with secondary peritonitis. *Clin. Vaccine Immunol.* 2008; Vol. 15(1): 65–70.
 16. Lambourne J., Agranoff D., Herbrecht R. et al. Association of mannose-binding lectin deficiency with acute invasive aspergillosis in immunocompromised patients. *Clin. Infect. Dis.* 2009; Vol. 49(10): 1486–1491.
 17. Valdimarsson H. Infusion of plasma-derived mannan-binding lectin (MBL) into MBL-deficient humans. *Biochem. Soc. Trans.* 2003; Vol. 31(4): 768.
 18. Lin C.L., Siu L.K., Lin J.C. et al. Mannose-binding lectin gene polymorphism contributes to recurrence of infective exacerbation in patients with COPD. *Chest.* 2011; Vol. 139(1): 43–51.
 19. Birbian N., Singh J., Jindal S.K. et al. Association of the wild-type A/A genotype of MBL2 codon 54 with asthma in a North Indian population. *Dis. Markers.* 2012; Vol. 32(5): 301–308.
 20. Tanha N., Troelsen L., From Hermansen M.L. et al. MBL2 gene variants coding for mannose-binding lectin deficiency are associated with increased risk of nephritis in Danish patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2014; Vol. 23(11): 1105–1111.
 21. Mumcu G., Inanc N., Aydin S.Z. et al. Association of salivary *S. mutans* colonisation and mannose-binding lectin deficiency with gender in Behçet's disease. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2009; Vol. 2(53): S32–36.
 22. Dolman K.M., Brouwer N., Frakking F.N. et al. Mannose-binding lectin deficiency is associated with early onset of polyarticular juvenile rheumatoid arthritis: a cohort study. *Arthritis Res. Ther.* 2008; Vol. 10(2): R32.
 23. Saevarsdottir S., Vikingsdottir T., Vikingsson A. et al. Low mannose binding lectin predicts poor prognosis in patients with early rheumatoid arthritis. A prospective study. *J. Rheumatol.* 2001; Vol. 28(4): 728–734.
 24. Aydin S.Z., Atagunduz P., Inanc N. et al. Mannose binding lectin levels in spondyloarthropathies. *J. Rheumatol.* 2007; Vol. 34(10): 2075–2077.
 25. Potlukova E., Freiburger T., Limanova Z. et al. Association between low levels of Mannan-binding lectin and markers of autoimmune thyroid disease in pregnancy. *PLoS One.* 2013; Vol. 8(12): e81755.
 26. Ramos-Casals M., Brito-Zerón P., Soria N. et al. Mannose-binding lectin-low genotypes are associated with milder systemic and immunological disease expression in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2009; Vol. 48(1): 9.
 27. Eurich D., Boas-Knoop S., Morawietz L. et al. Association of mannose-binding lectin-2 gene polymorphism with the development of hepatitis C-induced hepatocellular carcinoma. *Liver. Int.* 2011; Vol. 31(7): 1006–1012.
 28. Schmiegelow K., Garred P., Lausen B. et al. Increased frequency of mannose-binding lectin insufficiency among children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2002; Vol. 100(10): 3757–3760.
 29. Madsen H.O., Videm V., Svejgaard A. et al. Association of mannose-binding-lectin deficiency with severe atherosclerosis. *Lancet.* 1998; Vol. 352: 959–960.
 30. Vengen I.T., Madsen H.O., Garred P. et al. Mannose-binding lectin deficiency is associated with myocardial infarction: the HUNT2 study in Norway. *PLoS One.* 2012; Vol. 7(7): e42113.
 31. Takahashi K., Chang W.C., Takahashi M. et al. Mannose-binding lectin and its associated proteases (MASPs) mediate coagulation and its deficiency is a risk factor in developing complications from infection, including disseminated intravascular coagulation // *Immunobiology.* 2011; Vol. 216(1-2): 96–102.
 32. Christiansen O.B., Nielsen H.S., Lund M. et al. Mannose-binding lectin-2 genotypes and recurrent late pregnancy losses. *Hum. Reprod.* 2009; Vol. 24(2): 291–299.
 33. Foldager L., Köhler O., Steffensen R. et al. Bipolar and panic disorders may be associated with hereditary defects in the innate immune system. *J. Affect Disord.* 2014; Vol. 164: 148–154.

Сведения об авторе:

Мальцев Дмитрий Валериевич. Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца. Тел. +380681008595, e-mail: dmaltsev@ukr.net

Поступила 7.04.2020 г.