

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА ЭРБИСОЛ® УЛЬТРАФАРМ НА ПРОДУКЦИЮ ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Г.Н. ДРАННИК, А.И. КУРЧЕНКО, В.И. ФЕСЕНКОВА, А.Н. НИКОЛАЕНКО

Национальный медуниверситет им. А.А.Богомольца, Институт урологии АМН Украины, НПЦ «Эрбис», г. Киев.

Ключевые слова: ВПГ-инфекция, лечение, ЭРБИСОЛ® УЛЬТРАфарм, продукция цитокинов.

В настоящее время продолжается неуклонный рост числа больных с непрерывно рецидивирующими хроническими воспалительными заболеваниями, в основе которых лежит вторичное иммунодефицитное состояние. Наиболее часто у этой категории больных выявляют репликацию вирусов группы герпеса [4, 7]. Эти возбудители – лидеры в перечне этиологических факторов заболеваний кожи и слизистых оболочек, нервной системы, органов репродукции и т.д. Пожизненная персистенция вирусов герпеса в организме хозяина и отсутствие полной элиминации создает постоянную угрозу их реактивации. Герпесвирусы сохраняются в клетках, к которым они имеют тропизм, как правило, в неактивном состоянии. Индуцированное вирусами ослабление иммунной защиты позволяет им размножаться и распространяться в организме хозяина в течение длительного времени. Реактивация, т.е. переход от персистенции к полномасштабной репликации – отражает утрату или частичную неполноценность иммунологического контроля организма над вирусной инфекцией.

Исходя из перечисленных свойств герпесвирусов, очевидными становятся трудности в терапии больных, страдающих частыми рецидивами инфекции на фоне постоянной репликации вирусов в организме. Во всем мире продолжается поиск новых эффективных препаратов, подавляющих репликацию вирусов, а также не менее важных для получения долгосрочного клинического эффекта препаратов, восстанавливающих противовирусную иммунную защиту организма [5, 6]. В настоящее время наиболее разработанным и имеющим практическое значение является базовый метод противогерпетической химиотерапии ациклическими нуклеозидами.

Несмотря на успехи, достигнутые в разработках этиотропной терапии герпесвирусной инфекции, остается нерешенным вопрос эффективных методов коррекции иммунологических нарушений у больных. Снижение реактивности клеточного звена иммунного ответа ведет к снижению устойчивости организма по отношению к оппортунистичным инфекциям, одной из которых является герпесвирусная инфекция. Угнетение иммунных реакций создает благоприятные условия для активации латентной инфекции, что приводит к более тяжелому течению и частым рецидивам заболевания.

Лечение хронических, часто рецидивирующих форм герпеса к настоящему времени представляет определенные трудности, поскольку за последнее десятилетие сформировались штаммы вирусов, резистентных к большинству препаратов группы ациклических нуклеозидов. Включение в терапию герпесвирусных инфекций препаратов иммуномодулирующей направленности является обоснованным и заслуживает дальнейшего изучения.

В этой связи представляет интерес использование нового отечественного препарата ЭРБИСОЛ® УЛЬТРАфарм в качестве иммуномодулирующего средства в комбинированной терапии герпесвирусной инфекции. ЭРБИСОЛ® УЛЬТРАфарм способствует усилению продукции интерлейкина (ИЛ)-1, ИЛ-2, α -, β -, γ -ИФН (интерферона), фактора некроза опухоли (ФНО)- α , активирующих преимущественно клеточный иммунитет [1, 2, 3]. Иммуномодулирующий эффект препарата связан с нормализацией активности Th1- и Th2-лимфоцитов, что способствует восстановлению баланса цитокинов.

Целью работы. Изучить влияние препарата ЭРБИСОЛ® УЛЬТРАфарм на цитокин-продуцирующую способность мононуклеарных клеток периферической крови больных рецидивирующей герпесвирусной инфекцией, обусловленной вирусами простого герпеса (ВПГ), в динамике комплексного лечения.

Материалы и методы исследования.

Для исследования отобрали 34 больных с рецидивирующей ВПГ-инфекцией (средний возраст $37,1 \pm 2,3$ лет) с ПЦР-подтвержденным наличием Herpes simplex 1 и 2 (ВПГ1 и ВПГ2). Все больные были разделены на основную (20 пациентов) и контрольную (14 больных) группы. Длительность заболевания составляла $2,6 \pm 0,8$ года, число рецидивов в году – $5,3 \pm 1,4$ (ВПГ1) и $2,7 \pm 0,6$ (ВПГ2). Манифестация симптомов на фоне традиционной терапии обычно длилась 10-12 дней, а при отсутствии лечения задерживалась до 2-3 недель.

Все наблюдаемые пациенты принимали «Ацикловир» фирмы СТАДА Арцнаймиттель АГ (Германия), по 1 таблетке (200 мг) 5 раз в сутки в течение недели (базисная терапия). Больным основной группы 20 дней подряд внутримышечно вводили препарат ЭРБИСОЛ® УЛЬТРАфарм производства НПЦ «Эрбис» (Украина) по 2 мл 1 раз в сутки. Клинически все больные наблюдались 3 месяца.

Забор крови для проведения иммунологических исследований проводили до лечения, через 8 и 20 дней с момента лечения.

Содержание цитокинов (ФНО- α , γ -ИФН, ИЛ-12_{p40}, ИЛ-10) в супернатантах определяли иммуноферментным методом с использованием коммерческих тест систем фирмы “Diaclone” (Франция). Мононуклеарные клетки в количестве $1,5 \times 10^6$ кл/мл выделяли на градиенте плотности фиколл-верографин ($1,076$ г/см³), инкубировали в течение 24 ч в CO₂-

инкубаторе при 37° С в питательной среде без митогенов (спонтанная продукция), с добавлением митогенов – ФГА (30 мкл) и ЛПС (50 мкл). После инкубации клетки осаждали центрифугированием, собирали супернатанты и сохраняли при - 20° С до момента тестирования. Нормальными иммунологическими параметрами служили величины соответствующих показателей при тестировании 15 практически здоровых доноров, демографические данные которых совпадали с таковыми у наших пациентов.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с учетом достоверности разницы по критерию Фишера-Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение.

Анализ результатов исследования показал, что под влиянием базовой терапии герпетической инфекции препаратом Ацикловир у больных контрольной группы и комбинированной схемы с использованием препарата ЭРБИСОЛ® УЛЬТРАфарм у больных основной группы происходило уменьшение клинических проявлений герпетической инфекции – эритемы, отека, везикулезных высыпаний, кожного зуда, а также площади очага поражения. Выраженный клинический эффект у больных основной группы отмечался уже к исходу 3-х суток, у больных контрольной группы – к 7 дню. Окончательное нивелирование симптомов при комбинированном лечении с использованием препарата ЭРБИСОЛ® УЛЬТРАфарм отмечалось к исходу 5-х суток, при базовом лечении – на 7-9 сутки. После проведенной комбинированной терапии ВПГ-инфекции с применением препарата ЭРБИСОЛ® УЛЬТРАфарм у всех пациентов была достигнута стойкая клиническая ремиссия, лишь у 3 (8,8 %) пациентов были отмечены рецидивы за период наблюдения в течение 2 месяцев после окончания курса лечения. В контрольной группе больных, получающих базовую терапию Ацикловиром, рецидивы заболевания в период наблюдения зарегистрированы у большей половины обследованных лиц (10 пациентов - 71,4 %).

При анализе цитокинпродуцирующей способности мононуклеарных клеток крови как у больных основной, так и контрольной групп до лечения было установлено значительное снижение спонтанной и ФГА-индуцированной секреции CD4+-лимфоцитами γ -ИФН, в меньшей степени был угнетен синтез ИЛ-12_{p40} моноцитами крови (табл. 1). Спонтанная продукция ФНО- α достоверно повышенной, а ЛПС-индуцированная секреция - достоверно сниженной относительно показателей в группе доноров. Спонтанный и ФГА-индуцированный уровни ИЛ-10 в супернатантах мононуклеаров крови больных ВПГ-инфекцией были достоверно выше аналогичных показателей группы здоровых доноров.

Таблица 1.

Продукция цитокинов *in vitro* клетками крови больных ВПГ-инфекцией в динамике лече-

ния препаратом ЭРБИСОЛ® УЛЬТРАфарм (M±m).

	Практ. здоров. доноры	Больные ВПГ-инфекцией					
		Основная группа			Контрольная группа		
		до леч.	8-й день	21-й день	до леч.	8-й день	21-й день
γ-ИФН, пг/мл спонт.	31,0±3,3	21,4±2,3 *	30,7±2,9 ●	37,0±1,8 ●	18,0±2,1 *	21,4±2,2 * ▽	18,4±1,7 * ▽
ФГА-инд.	99,7±5,7	45,0±2,5 *	47,8±2,1 *	59,8±2,2 * ●	31,0±2,0 * ▽	37,7±2,4 * ▽ ●	37,0±2,1 * ▽
ФНО-α, пг/мл спонт.	16,3±2,5	21,7±1,9	17,7±1,5	16,1±2,2	22,4±3,2	20,4±2,8	19,6±2,1
ЛПС-инд.	35,7±2,4	27,7±2,0 *	28,0±2,1 *	33,1±2,3	26,9±3,3 *	27,6±3,0 *	28,2±2,0 *
ИЛ-12 _{p40} , пг/мл спонт.	32,3±2,2	18,9±3,0 *	28,1±1,5 ●	32,3±2,0 ●	12,8±2,3*	16,3±1,8 * ▽	15,0±2,0 * ▽
ЛПС-инд.	50,0±2,4	35,4±2,1 *	37,2±2,5 *	44,5±2,3 ●	20,1±2,1 * ▽	20,8±1,9 * ▽	15,3±1,9 * ▽
ИЛ-10, пг/мл спонт.	24,9±2,2	55,8±3,3 *	33,8±4,6 ●	29,3±3,8 ●	44,9±3,4 * ▽	34,8±3,3 * ●	35,5±2,7 * ●
ФГА-инд.	63,1±4,8	93,8±4,2 *	67,5±3,2 ●	73,2±3,6 ●	77,5±4,7 * ▽	49,7±3,3 * ▽ ●	47,1±4,1 * ▽ ●

Примечание: * - достоверные отличия по сравнению с донорами (P<0,05),
 ▽ - достоверные отличия по сравнению с больными основной группы (P<0,05),
 ● - достоверные отличия по сравнению с данными до лечения (P<0,05).

У больных основной группы после завершения курса лечения ЭРБИСОЛ® УЛЬТРАфармом отмечалась тенденция к увеличению продукции γ-ИФН Т-хелперами 1 типа и нормализация синтеза ИЛ-12_{p40} и ФНО-α относительно данных до лечения (табл. 1). Терапия больных ВПГ-инфекцией с применением препарата ЭРБИСОЛ® УЛЬТРАфарм приводила к снижению ИЛ-10-продуцирующей способности Т-хелперов 2 типа до нормальных величин. После курса лечения у больных основной группы повышался ответ клеток на индукцию митогенами, что указывает на увеличение резервных возможностей клеток-продуцентов. У больных контрольной группы такой положительной динамики не отмечалось: иммунологические параметры практически оставались на уровне исходных показателей.

Постепенное увеличение продукции γ-ИФН для больных ВПГ-инфекцией особенно важно, так как воздействуя на зараженные вирусом моноциты, особого рода резервуары,

хранящие возбудитель и распространяющие его в организме в условиях недоступности вируса действию других факторов иммунитета, он обеспечивает завершенность фагоцитоза, т.е. приводит к гибели агента, доселе присутствующего в фаголизосомах в неповрежденном виде. Нельзя пренебречь и потенцирующим воздействием данного лимфокина относительно иных видов клеточной цитотоксичности, для NK-клеток и CD8+-лимфоцитов. Поэтому вызванная препаратом ЭРБИСОЛ® УЛЬТРАфарм успешная межклеточная кооперация (Т-хелперы через γ -ИФН активируют киллинговые эффекты моноцитов, а последние, в свою очередь, приводят к ИЛ-12-зависимому увеличению числа самих CD4+-лимфоцитов 1 типа и оптимизируют опосредованные ими виды иммунного ответа) в ходе реализации анти-ВПГ-иммунитета утверждает нас в правильности применения данного иммунокорректора при герпетической инфекции.

Из других медиаторов иммунной системы наиболее тесную связь с уровнем спонтанной продукции γ -ИФН прослеживали в отношении величины неиндуцированного синтеза ИЛ-10 – обратно пропорциональную зависимость, что в очередной раз подчеркивает огромное сдерживающее значение ИЛ-10 в отношении лимфокинпродуцирующей функции Т-хелперов 1 типа и опосредуемых ими реакций клеточного иммунитета. Часто высокая концентрация ИЛ-10 наблюдается у больных с рецидивами герпеса, так как при нарушении функции Т-хелперов 1 типа, особенно если это сопровождается повышением продукции ИЛ-10, который подавляет клеточный иммунитет, создаются условия для хронического протекания герпетической инфекции.

Представляется важным снижение продукции ФНО- α у больных основной группы, что, возможно, свидетельствует об истинно корригирующем действии препарата ЭРБИСОЛ® УЛЬТРАфарм на иммунные реакции, т.е. при отсутствии потребности в поддержании высокой активности воспалительной реакции иммуномодулятор перестает оказывать существенное влияние на начальные этапы воспаления.

Таким образом, применение препарата ЭРБИСОЛ® УЛЬТРАфарм в комплексной терапии больных герпетической инфекцией обеспечило позитивную динамику показателей клеточного иммунитета, являющегося ведущим в противовирусной защите. Коррекция имеющегося у пациентов с ВПГ-инфекцией дисбаланса в продукции γ -ИФН и ИЛ-10 CD4+-лимфоцитами, эффективно обеспечиваемая препаратом ЭРБИСОЛ® УЛЬТРАфарм, делает его одним из перспективных препаратов иммунокорригирующего действия у данной категории больных.

Выводы.

1. Препарат ЭРБИСОЛ® УЛЬТРАфарм, применяемый в комбинированной терапии герпесвирусной инфекции, повышает эффективность лечения по сравнению с базовой терапией препаратом Ацикловир: клиническая симптоматика исчезает намного раньше (на 5-6 день), чем у больных контрольной группы (на 8-9 день), а частота возникновения рецидивов заболевания у больных основной группы отмечалась намного реже, чем у больных контрольной группы.

2. Во время активации персистирующей инфекции, вызванной ВПГ 1 и 2 типа, сопровождающейся частым и длительным рецидивированием, наблюдалось угнетение способности моноцитов к синтезу ИЛ-12, γ -ИФН-продукции у Т-хелперов 1 типа на фоне увеличения ИЛ-10-продуцирующей активности Т-хелперов 2 типа.

3. Назначение препарата ЭРБИСОЛ® УЛЬТРАфарм в комплексной терапии больных ВПГ-инфекцией приводит к коррекции дисбаланса в продукции ИЛ-12 и γ -ИФН, способствует нормализации продукции ИЛ-10 и ФНО- α .

Список использованной литературы.

1. Дранник Г., Курченко А., Фесенкова В. и др. Изучение влияния препаратов класса Эрбисол на продукцию цитокинов мононуклеарами периферической крови здоровых доноров онкологических больных // Вісник фармакології та фармації. - 2006. - № 7. - С. 29-32.

2. Николаенко А.Н. Концептуальные подходы в разработке высокоэффективных лекарственных препаратов нового поколения класса “ЭРБИСОЛ УЛЬТРАфарм” // Фармакологічний вісник. - 1998. - № 6. - С. 69-74.

3. Фесенкова В.Й., Дранник Г.М., Дряньська В.Є. и др. Дослідження in vitro впливу препаратів "Ербісол" на продукцію ІЛ-4 та γ -INF Т-хелперами I типу здорових донорів // Лабораторна діагностика. - 2003. - № 2. - С. 37-40.

4. Хахалин Л.Н. Герпес-вирусные инфекции в амбулаторной практике // Инфекции и антимикробная терапия. - 2000. - Т.2. - №2. - С. 1-9.

5. Larder B., Darby G. Virus drug resistance, mechanisms and consequences // Antiviral Res. - 1984. - 4. - P. 1-42.

6. Wagstaff A., Faulds D., Goa K. Aciclovir: a reappraisal of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy // Drugs. - 1994. - 47 (1). - P. 153-205.

7. Vyse A.J., Gay N.J., Sloma M.J. et al. The burden of infection with HSV-1 and HSV-2 in England and Wales implications for the changing epidemiology of genital herpes // Sex. Transm. Infect. - 2000. - 76 - P. 183-187.

ВПЛИВ ПРЕПАРАТА ЕРБІСОЛ® УЛЬТРАФАРМ НА ПРОДУКЦІЮ

ЦИТОКІНІВ У ХВОРИХ НА РЕЦИДИВУЮЧУ ГЕРПЕТИЧНУ ІНФЕКЦІЮ

Г.М. Драннік, А.І. Курченко, В.Й. Фесенкова, О.М. Ніколаєнко.

В статті наведено результати клініко-імунологічного дослідження 34 хворих на рецидивуючу ВПГ-інфекцію в динаміці базисного лікування та із застосуванням препарату ЕРБІСОЛ[®] УЛЬТРАФарм. Був виявлений позитивний вплив препарату ЕРБІСОЛ[®] УЛЬТРАФарм: скорочення термінів маніфестації симптомів захворювання, зменшення числа рецидивів у хворих протягом 3 місяців, підвищення цитокінпродукуючої здатності моноцитів та Т-хелперів 1 типу (підвищення секреції ІЛ-12 та γ -ІФН) на тлі пригнічення синтезу ІЛ-10 Т-хелперами 2 типу.

Ключові слова: ВПГ-інфекція, лікування, ЕРБІСОЛ[®] УЛЬТРАФарм, продукція цитокінів.

AN INFLUENCE OF ERBISOL[®] ULTRAPHARM ON PRODUCTION OF CYTOKINES IN PATIENTS WITH RELAPSES OF HVS-INFECTIO

G. Drannik, A. Kurchenko, V. Fesenkova, A. Nikolayenko.

In the article were represented results of clinicoimmunologic investigation in 34 patients with replases of HVS-infection in basic treatment and by application of ERBISOL[®] ULTRApHarm. It was determined positive influence of ERBISOL[®] ULTRApHarm: reduce of the terms of manifestation of the disease, decrease the number of herpes relapses in these persons during the 3 monthes, rise cytokineinducing ability of monocytes and T-helpers 1 type (increase secretion of IL-12 and γ -IFN) on the background decrease of IL-10-production by T-helpers 2 type.

Key words: HVS-infection, treatment, ERBISOL[®] ULTRApHarm, production of cytokines.

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА ЭРБИСОЛ[®] УЛЬТРАФАРМ НА ПРОДУКЦИЮ ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Г.Н. Дранник, А.И. Курченко, В.И. Фесенкова, А.Н. Николаенко

В статье представлены результаты клинико-иммунологического обследования 34 больных с рецидивирующей ВПГ-инфекцией в динамике базисного лечения и с использованием препарата ЭРБИСОЛ[®] УЛЬТРАФарм. Было выявлено положительное влияние препарата ЭРБИСОЛ[®] УЛЬТРАФарм: сокращение сроков манифестации симптомов заболевания, уменьшение числа рецидивов у больных на протяжении 3-х месяцев, увеличение цитокінпродуцирующей способности моноцитов и Т-хелперов 1 типа (увеличение секреции ИЛ-12 и γ -ИФН) на фоне угнетения синтеза ИЛ-10 Т-хелперами 2 типа.

Ключевые слова: ВПГ-инфекция, лечение, ЭРБИСОЛ[®] УЛЬТРАФарм, продукция цитокінов.