

ПРИМЕНЕНИЕ ИММУНОМОДУЛЯТОРА ЭРБИСОЛА® УЛЬТРА-ФАРМ У БОЛЬНЫХ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Дранник Г.Н., Курченко А.И., Свидро Е.В., Вагалюк Л.Н., Фесенкова В.И., Савченко В.С.

Национальный медуниверситет им. А.А. Богомольца, Институт урологии АМН Украины

Современная статистика свидетельствует о продолжающемся росте патологии, вызываемой вирусами простого герпеса (ВПГ). Эти возбудители – лидеры в перечне этиологических факторов заболеваний кожи и слизистых оболочек, нервной системы, органов репродукции и т.д. [Писарева С.П., 2004, Хахалин Л.Н., 2000, Vyse A.J., Gay N.J. et al., 2000]. Они нередко нарушают физиологическое течение беременности, приводят к перинатальной смерти плода и инвалидизации лиц любого возраста.

У большинства людей данные вирусы персистируют пожизненно с периодической сменой неактивного состояния – при адекватной работе иммунной защиты - и реактивации – в случае возникновения (усугубления прежде имеющихся) дефектов противогерпетического иммунитета. Частые и длительные проявления герпеса, таким образом, служат маркерами наличествующих иммунных нарушений, а, значит, требуют выработки общепризнанных единых взглядов на возможность их коррекции. Использование существующих лечебных подходов не способствовало окончательному решению данной проблемы. В то же время создаются новые иммуностропные препараты, особенности влияния которых на пациентов с ВПГ-индуцированными заболеваниями следовало бы прояснить и разработать необходимые терапевтические алгоритмы. Примером такого лечебного средства является новый препарат из группы эрбисолов - Эрбисол® УЛЬТРАфарм, производимый НПЦ «ЭРБИС», г. Киев. Это негормональный комплекс гликопептидов, пептидов, нуклеотидов и аминокислот, выделенных из куриной эмбриональной ткани [Николаенко А.Н., 1998].

Иммуномодулирующее действие препарата ЭРБИСОЛ® УЛЬТРАфарм (по результатам исследований на животных и клетках человека *in vitro*) может быть связано с усилением продукции ИЛ-1 и ИЛ-2, ФНО, α -, β - и γ -ИФН, активирующих преимущественно клеточный иммунитет. Таким образом, одним из показаний к назначению данного медикамента могут быть и инфекционные заболевания, в частности ВПГ-генеза. Стимуляция вызываемая препаратом, направлена на усиление противоопухолевой и противовирусной сопротивляемости независимо от исходного спонтанного уровня концентрации перечисленных выше медиаторов.

Исходя из данных эксперимента и I фазы клинической апробации, ЭРБИСОЛ® УЛЬТРАфарм нетоксичен, лишен кумулятивных свойств, алергогенной, тератогенной, мутагенной и канцерогенной активности.

Целью данного исследования была оценка эффективности и переносимости иммуномодулятора ЭРБИСОЛ® УЛЬТРАфарм в комплексной терапии первичной и рецидивирующей форм инфекции, обусловленной вирусами простого герпеса.

Клиническое исследование проводилось как открытое, контролируемое, параллельное, и выполнялось в соответствии с требованиями, предъявляемыми Фармакологическим центром МЗ Украины ко II фазе клинических испытаний.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для исследования отобрали 93 больных ВПГ-инфекцией с ПЦР-подтвержденным наличием Herpes simplex 1 и/или 2 (ВПГ1 и ВПГ2) и ожидаемыми уровнями содержания специфических IgM и G в крови (ИФА). Их разделили на основную (исследуемую или группу И) – 55 пациентов (21 мужчина и 34 женщины) и контрольную (группу К) группы – 38 больных (13 и 25 соответственно). Средний возраст пациентов в группе И - $36,1 \pm 2,4$ г., в группе К - $39,3 \pm 2,9$ г. Рецидивирующая форма герпеса выявлена у 38-ми представителей основной и у 29-ти - из группы контроля, а первичная форма ВПГ-инфекции – соответственно у 17-ти и 9-ти больных.

При рецидивирующей форме длительность заболевания составляла $2,6 \pm 0,8$ г., число эпизодов в году – $5,3 \pm 1,4$ (ВПГ1) и $2,7 \pm 0,6$ (ВПГ2). Ранее 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 Арцнайmittel AG (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 по 2 мл 1 раз в сутки.

Клинически все больные наблюдались 3 месяца. У них в динамике (до лечения и на 21-й день от его начала) оценивались показатели общих анализов крови и мочи, лейкограммы, биохимические параметры крови и данные иммунологических тестов I и II уровня. В данной публикации мы коснемся лишь результатов иммунологических исследований I уровня (остальные данные будут освещены в следующей статье). Они включали: определение количества различных видов лимфоцитов при помощи моноклональных антител к дифференцировочным антигенам CD3+, CD4+, CD8+ и CD19+ методом непрямой иммунофлюоресценции посредством люминисцентного микроскопирования; содержание общего количества иммуноглобулинов классов M, G и A – методом радиальной иммунодиффузии по Mancini G.; общее количество циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) – методом селективной преципитации в полиэтиленгликоле и фагоцитарные индекс (ФИ) и число (ФЧ) – в латексном тесте. Нормальными иммунологическими параметрами служили величины соответствующих показателей и их средние значения при тестировании 30-ти практически здоровых доноров, демографические данные которых совпадали с таковыми у наших пациентов.

Терапевтическая эффективность и переносимость проведенного лечения определялась клинически и соотносилась с результатами лабораторного обследования. Статистическую обработку полученных результатов проводили с учетом достоверности разницы по критерию Фишера-Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинические проявления (ВПГ-инфекции I типа отмечались у 27,3% (n=15) пациентов группы И и у 26,3% (n=10) группы К. Генитальный герпес обнаружили у 73,7% (n=28) больных контрольной и 72,7% (n=40) основной групп. Он, как правило, ассоциировался с выявлением у больных ВПГ 2 типа.

Введение больным препарата ЭРБИСОЛ® УЛЬТРАфарм в комплексе с приемом внутрь ацикловира привело к выраженному клиническому эффекту уже к исходу 3-х суток (см. данные Таб. 1 и 2 на белом фоне, а гр. К – на темном), окончательное нивелирование симптомов – на 5-7-е сутки, в то время как в группе К это наблюдалось – к исходу 7-х и на 7-9-е сутки соответственно.

У пациентов основной группы была достигнута стойкая клиническая ремиссия – лишь у 7-ми из них (12,7 %) были отмечены рецидивы за период наблюдения, тогда как в группе К - у большей части больных – 26-ти (68,4%), при этом у 8-ми последних было по 2 рецидива.

Таблица 1

ДИНАМИКА ЖАЛОБ У БОЛЬНЫХ ВПГ-ИНФЕКЦИЕЙ.

Выраженность жалобы	Количество больных (абс.ч./%) в указанные дни лечения				
	до	3-й день	5-й день	7-й день	14 – 21 дни
Зуд в очаге поражения					
отсутствует (0)	0	29 (52,7%)	51 (92,7%)	55 (100%)	55 (100%)
	0	2 (5,3%)	24 (64,2%)	28 (73,7%)	38 (100%)
слабая (1)	16 (29,1%)	9 (16,4%)	4 (7,3%)	0	0
	11 (28,9%)	15 (39,5%)	7 (18,4%)	10 (26,3%)	0
умеренная (2)	26 (47,2%)	11 (20,0%)	0	0	0
	18 (47,4%)	14 (36,8%)	5 (13,2%)	0	0
значительная (3)	13 (23,6%)	6 (10,9%)	0	0	0
	2 (5,3%)	1 (2,6%)	0	0	0
Боль в очаге поражения					
отсутствует (0)	4 (7,3%)	29 (53,7%)	34 (61,8%)	55 (100%)	55 (100%)
	3 (7,9%)	5 (13,2%)	15 (39,5%)	24 (63,2%)	38 (100%)
слабая (1)	9 (16,4%)	9 (23,7%)	13 (23,6%)	9 (23,7%)	0
	6 (15,8%)	8 (21,1%)	10 (26,3%)	6 (15,8%)	0
умеренная (2)	25 (45,5%)	10 (18,2%)	10 (18,2%)	0	0
	16 (42,1%)	14 (36,8%)	11 (28,9%)	7 (18,4%)	0
значительная (3)	17 (30,9%)	2 (3,6%)	0	0	0
	13 (47,4%)	11 (28,9%)	2 (5,3%)	1 (2,6%)	0
Жжение в очаге поражения					
отсутствует (0)	0	37 (67,3%)	55 (100%)	55 (100%)	55 (100%)
	0	8 (21,1%)	33 (86,9%)	38 (100%)	38 (100%)
слабая (1)	17 (30,9%)	16 (29,0%)	0	0	0
	13 (34,2%)	9 (23,7%)	5 (13,2%)	0	0
умеренная (2)	24 (43,6%)	3 (5,5%)	0	0	0
	17 (44,7%)	15 (39,5%)	0	0	9
начальная (3)	14 (25,5%)	0	0	0	0
	8 (21,1%)	6 (15,6%)	0	0	0

Таблица 2

ДИНАМИКА СИМПТОМОВ У ПАЦИЕНТОВ С ВПГ-ИНФЕКЦИЕЙ.

Выраженность симптома	Количество больных (абс.ч./%) в указанные дни лечения				
	до	3-й день	5-й день	7-й день	14 – 21 дни
Эритема, отек					
отсутствует (0)	0	55 (100%)	55 (100%)	55 (100%)	55 (100%)
	0	9 (23,7%)	31 (81,6%)	35 (94,7%)	38 (100%)
слабая (1)	35 (63,6%)	0	0	0	0
	22 (57,9%)	17 (44,7%)	5 (13,2%)	2 (5,3%)	0
умеренная (2)	18 (32,7%)	0	0	0	0
	11 (28,9%)	11 (28,9%)	1 (2,6%)	0	0
значительная (3)	2 (3,6%)	0	0	0	0
	2 (5,3%)	1 (2,6%)	0	0	0
Везикулярные высыпания					
отсутствует (0)	0	42 (76,4)	55 (100%)	55 (100%)	55 (100%)
	0	3 (7,9%)	17 (44,7%)	22 (57,9%)	38 (100%)

слабая (1)	19 (34,5%)	9 (23,7%)	0	0	0
	12 (31,6%)	9 (23,7%)	9 (23,7%)	8 (21,1%)	0
умеренная (2)	13 (23,6%)	4 (7,3%)	0	0	0
	8 (21,1%)	14 (36,8%)	10 (26,3%)	6 (15,8%)	0
значительная (3)	23 (41,8%)	0	0	0	0
	18 (47,4%)	2 (5,3%)	2 (5,3%)	2 (5,3%)	0

Таблица 3

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ (абс.ч./ %).

ЭФФЕКТИВНОСТЬ	Исследуемая группа (n=55)		Контрольная группа (n=38)	
	21 й день от начала терапии	через 3 мес. от начала терапии	21 й день от начала терапии	через 3 мес. от начала терапии
ВЫСОКАЯ	53 (96,4%)	51 (92,7%)	35 (92,1%)	14 (36,8%)
НИЗКАЯ	2 (3,6%)	4 (7,2%)	3 (7,9%)	24 (63,1%)

Таблица 4.

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У БОЛЬНЫХ ИССЛЕДУЕМОЙ И КОНТРОЛЬНОЙ ГРУПП ДО ЛЕЧЕНИЯ (M±m).

Параметры	Границы нормы, n=30	Здоровые доноры n=30	Исследуемая группа, n=55	Контрольная группа, n=38
Лимфоциты %	19-37	25,5 ± 0,3	34,9±3,6	33,7±3,5
абс.число	800-3600	1620±34,6	1848±142,3	2115±151,4
CD3+-клетки %	40-60	52,0±5,1	55,2±3,6	58,8±4,9
абс.число	600-1600	1130±420,0	1357±468,0	1236±442,1
CD19+-клетки %	15-30	27,0±4,7	37,2±3,7	36,1±3,4
абс. число	200-600	454±56,0	631±72,5	578±78,0
CD4+-клетки %	30-40	34,0±3,9	24,6±1,7	26,2±1,4
абс. число	400-800	680±68,0	519±73,5	522±51,6
CD8+-клетки %	15-20	16,0±3,8	21,9±2,4	23,7±2,2
абс. число	200-400	336±82	484±47,1	530±59,3
CD4:CD8	1,6-2,2	2,4±0,12	1,06±0,20	1,02±0,24
ЦИК ед.опт.пл.	0,04-0,09	0,06±0,03	0,13±0,04	0,14±0,07
Иммуноглобулины				
G г/л	7-18	11,5±3,05	13,04±1,38	15,04±1,27
A г/л	0,8-3,7	1,3±0,2	1,86±0,26	1,65±0,16
M г/л	0,4-2,2	0,99±0,2	1,37±0,37	1,47±0,27
ФИ %	40-70	65±12	63,0±3,2	58,0±3,2
ФЧ ед.	8-12	6,1±1,1	9,5±1,7	8,5±1,3

Примечание: достоверные отличия относительно практически здоровых доноров (p<0,05)

Напоминаем, что каждый пациент при обращении в клинику обследовался по иммунологическим критериям (средние величины определяемых показателей приведены в Таб. 4). Очевидно, что больные герпес-вирусной инфекцией до начала терапии в периферической крови имели увеличенное количество лимфоцитов как в процентном, так и абсолютном выражении, при этом содержание CD3⁺-клеток (Т-лимфоцитов) достоверно не отличалось от значений в группе здоровых доноров, а доля CD4⁺-лимфоцитов (Т-хелперов) была снижена, абсолютное количество последних находилась в границах нормы, но имело тенденцию к уменьшению. Что касалось CD19⁺-лимфоцитов (В-клетки) и CD8⁺-клеток (Т-киллеров-супрессоров), то их относительное содержание имело обратное направление изменений, т.е. в сторону увеличения, при этом абсолютное число последних также возросло, что приблизило к 1,0 соотношение субпопуляций Т-лимфоцитов (CD4⁺/CD8⁺). Подобное уменьшение индекса характерно для воспалительных процессов. Яркое достоверное возрастание ЦИК не сопровождалось увеличением содержания IgM, G, и A, а также весомыми изменениями искомых параметров фагоцитарного звена,- это довольно часто встречается при хронических заболеваниях с частым рецидивированием (обострениями) или при частичном сохранении у больных симптомов заболевания в период ремиссии.

Результаты тестирования на 21-й день от начала проводимой терапии отражает Таб.5.

Таблица 5.

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ОБЕИХ ГРУПП БОЛЬНЫХ ГЕРПЕС-ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ ПОСЛЕ ТЕРАПИИ (M±m)

Параметры	Границы нормы, n=30	Здоровые доноры n=30	Исследуемая группа после лечения n = 55	Контрольная группа после лечения n = 39
Лимфоциты %	19-37	25,5 ± 0,3	38,9±3,4	40,1±1,6
абс. число	800-3600	1620±34,6	2193±316,8	2082±305,1
CD3+клетки %	40-60	52,0±5,1	65,3 ±3,9	56,6±0,9
абс. число	600-1600	1130±420,0	1785,9 ±165,8	1204±23,5
CD19+клетки %	15-30	27,0±4,7	22,1±3,0*	29,4±0,7
абс. число	200-600	454±56,0	407,2±58,2*	586±71,4*
CD4+клетки %	30-40	34,0±3,9	32,4±3,7*	31,3±2,1
абс. число	400-800	680±68,0	746,3±122,6*	691±62,6
CD8+клетки %	15-20	16,0±3,8	27,8±3,7*	20,8±1,6
абс. число	200-400	336±82	583,3±106,3*	427±53,8
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,6-2,2	2,4±0,12	1,27±0,42*	1,62±0,13
ЦИК ед.опт.пл.	0,04-0,09	0,06±0,03	0,10±0,02*	0,15±0,01
IgG г/л	7-18	11,5±3,05	13,5±1,64	14,4±0,33
IgA г/л	0,8-3,7	1,3±0,2	1,3±0,14	1,67±0,05
IgM г/л	0,4-2,2	0,99±0,2	1,3±0,16	1,57±0,6
ФИ %	40-70	65±12	74,4±5,7	54,6±1,4
ФЧ ед.	8-12	6,1±1,1	11,7±1,1	7,7±0,2

Примечание: * -достоверные отличия относительно значений до лечения (z<0,05)

Из приведенных цифр проистекает следующее: в ходе терапии в группе, где назначали ЭРБИСОЛ[®] УЛЬТРАфарм, сохранился лимфоцитоз, возросло число CD3⁺-лимфоцитов за счет Т-хелперов, умеренно снизилось количество CD8⁺- и CD19⁺-клеток, а также содержание ЦИК, остальные показатели достоверной динамики не про-

демонстрировали. В группе контроля достоверным оказалось лишь изменение числа CD19+-клеток (снижение).

Таким образом, применение исследуемого препарата в комплексной терапии у больных герпетической инфекцией обеспечило позитивную динамику показателей клеточного иммунитета, являющегося ведущим в противовирусной защите. Точнее описать изменения в работе указанного звена помогут данные углубленных исследований, анализ которых в настоящее время завершается.

Результаты клинических наблюдений, отсутствие негативных отклонений общелабораторных и иммунологических данных по сравнению с группой контроля позволяют говорить о хорошей переносимости препарата ЭРБИСОЛ® УЛЬТРАфарм.

ВЫВОДЫ

1. У больных первичной и рецидивирующей формами инфекции, обусловленной вирусами простого герпеса, использование препарата ЭРБИСОЛ® УЛЬТРАфарм на фоне манифестации симптомов позволило достоверно ускорить наступление ремиссии (в среднем на 3 дня) и увеличить ее стойкость.
2. В ходе исследования ЭРБИСОЛ® УЛЬТРАфарм продемонстрировал низкую токсичность.
3. Переносимость препарата ЭРБИСОЛ® УЛЬТРАфарм была оценена как “хорошая” у всех 55-ти получавших его больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Писарева С.П. Применение гевирана для лечения генитального герпеса.// Здоровье женщины. – 2004. - №4(20). – С. 142-144.
2. Николаенко А.Н. Концептуальные подходы в разработке высокоэффективных лекарственных препаратов нового поколения класса “ЭРБИСОЛ УЛЬТРАфарм”.// Фармакологічний вісник. – 1998. – № 6. – С. 69–74.
3. Хахалин Л.Н. Герпес-вирусные инфекции в амбулаторной практике.// Инфекции и антимикробная терапия. – 2000. – Т.2. - №2. – С. 1-9.
4. 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. – V.76 – P.183-167.
- 5.

РЕЗЮМЕ

ЗАСТОСУВАННЯ ІМУНОМОДУЛЯТОРА ЕРБІСОЛА® УЛЬТРАФАРМ У ХВОРИХ НА ГЕРПЕТИЧНУ ІНФЕКЦІЮ.

Драннік Г., Курченко А., Свідро О., Вагалюк Л., Фесенкова В., Савченко В.

Встановлено, що призначення Ербісола® УЛЬТРАфарм пацієнтам з первинною та рецидивуючою герпетичною інфекцією у комплексі з ацикловіром сприяє скороченню термінів маніфестації симптомів захворювання та значно зменшує число рецидивів у цих осіб протягом 3 місяців.

SUMMARY

AN IMMUNOMODULATOR ERBISOL ULTRAPHARM APPLICATION IN THE PATIENTS WITH INFECTION OF HERPES SIMPLEX.

Drannik G., Kurchenko A., Swidro O., Vagaluk L., Fesenkova V., Savchenko V.

It has been established that the prescription of erbisol ultrapharm in the patients with primary and chronic forms of Herpes simplex infection in complex therapy with acyclovir contributes to the reducing of the terms of manifestation of the disease and decreases the number of herpes relapses in these persons during the 3 months.