

УДК 612.017.: 61 – 008]: 57.083.3: [.615: 612.017.1]: 616- 022: 578.825.1

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА ЭРБИСОЛ® УЛЬТРАФАРМ НА ПРОДУКЦИЮ ФНО- α , ИЛ-12 И ИФН- γ У ЖЕНЩИН С РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

КАЩЕНКО И.Н., ДРАННИК Г.Н., СВИДРО Е.В., КУРЧЕНКО А.И.

Национальный медуниверситет имени А.А. Богомольца,
ГУ «Институт урологии АМН Украины»

В продолжение публикации, освещающей клинко-иммунологическую эффективность у женщин комплексной терапии хронической рецидивирующей урогенитальной инфекции, вызванной вирусом простого герпеса 1 и 2 типа (ВПГ или HSV1 и 2), с частыми и длительно протекающими рецидивами в настоящем сообщении акцентируем внимание на полученных у них результатах углубленного иммунологического исследования.

Таким образом, целью этой статьи является уведомление о б установленных нами иммунопотропных качествах отечественного иммунокорректора «Эрбисола УЛЬТРАФарм», демонстрирующего довольно высокую клиническую эффективность при его применении у женщин, больных герпетической инфекцией в комплексе с традиционной терапией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 93 женщины, больные ВПГ-инфекцией с подтвержденным ПЦР и иммуноферментным методом (выявление возбудителя и антител к нему) диагнозом. [согласно 1], разделенных на исследуемую (группа И – 55 пациенток) и контрольную (группа К из 38 больных) группы, созданные с учетом сопоставимости лиц в обеих группах (демографические критерии, особенности клинического течения заболевания и т.д.). Следует отметить, что использованные схемы лечения – для пациентов группы контроля были исключительно традиционного содержания [2,3], а в исследуемой группе – с дополнительным включением ежедневных внутримышечных введений 2,0 раствора иммуномодулятора Эрбисол УЛЬТРАФарм (НПЦ «Эрбис», г. Киев) по 20 инъекций на курс.

Для проведения исследования цитокинопродуцирующей функции у клеток иммунной системы в отношении ИЛ-12, ФНО- α , ИФН- γ , ИЛ-4 и –10 использовалась периферическая кровь пациенток, страдающих персистирующей ВПГ-инфекцией с числом рецидивов в среднем $7,9 \pm 1,2$ случая, которую извлекали из локтевой вены в 1-й и 21-й дни от начала лечения. Для обозначения границ нормы по определяемым параметрам использовали данные 15 практически здоровых доноров соответствующей возрастной группы (напомним, в среднем пациен-

ты гр. И были в возрасте $36,4 \pm 3,6$ г., а в гр. К – $35,8 \pm 2,4$ г.).

Спонтанную и митогенстимулированную продукцию цитокинов определяли в клеточных супернатантах с использованием иммуноферментных тест-систем фирмы DIACON Research (Франция) на аппарате STAT-Fax-303 Plus.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Microsoft Excel 9,0 for Windows 2000 на ПК IBM Pentium II. При оценке полученных значений высчитывали следующие параметры: средние значения, ошибку средней, стандартное отклонение, критерий достоверности Стьюдента. Для дополнительного контроля достоверности полученных значений их обработку производили с использованием непараметрических статистических методов: метод Манна-Уитни с поправкой Йейтса – для оценки различий данных по продукции цитокинов в наблюдаемых группах, метод Уилкоксона – для оценки эффективности лечения [4].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В выборе направления исследования на изучение состояния цитокинового синтеза и выборе их спектра мы ориентировались на литературные сообщения о наличии у больных герпетической инфекцией дефектов, обнаруживаемых при определении содержания медиаторов иммунитета в различных биологических средах (сыворотка крови, ликвор, содержимое везикул, слюна и т.д.), а также уровня способности клеток, извлеченных из центральных и периферических органов иммунитета, различных тканей, к цитокиновой продукции [5,6]. Вторым ориентиром послужили общеизвестные сведения о ведущей роли клеточного варианта иммунного ответа в антивирусном, в том числе противогерпетическом, иммунитете. И, наконец, третьим вектором в поиске иммунных повреждений были собственные данные о характере изменений цитокинопродуцирующей функции клеток под воздействием на них *in vitro* различных разведений препарата Эрбисол УЛЬТРАФарм.

И так, главный акцент в работе был сделан на определении возможной активности иммуномодулятора в отношении моноцитов – устанавливали уровни спонтанной и ЛПС-индуцированной

продукції даними клітками ФНО- α і ІЛ-12, крім того, вивчали вираженість нестимульованого і ФГА-індуцьованого синтезу різних видами CD4⁺-лімфоцитів ІФН- γ , ІЛ-4 і ІЛ-10 (аналіз по останнім двома факторами буде викладено в наступній публікації).

Вивчення цитокінового профілю хворих рецидивуючої герпетическої інфекцією показало, що до лікування у хворих мали місце: значно знижені показники спонтанної і ФГА-індуцьованої продукції CD4⁺-лімфоцитами в відношенні ІФН- γ (середні значення ілюструє рис.1 – 19,12 \pm 3,2 і 36,5 \pm 3,4 пкг/мл при нормі 65,8 \pm 6,3 і 99,7 \pm

5,7 пкг/мл відповідно), менше значущо було угнетено синтез моноцитами ІЛ-12 (в середньому, як видно з рис. 2, рівень спонтанної продукції становив 21,23 \pm 3,4, а ЛПС-стимульованої – 31,62 \pm 3,8 при нормальних величинах в межах 32,3 \pm 2,6 і 50,2 \pm 4,2 пкг/мл відповідно). В той же час спонтанна ФНО- α -продуцьовувальна здатність моноцитів виявилася недостоєрно ($p < 0,05$) підвищеною (рис. 3) і вирівнялась 21,66 \pm 12,1 в порівнянні з здоровими особами – 16,3 \pm 4,6 пкг/мл, мітогеніндуцьована продукція – практично не змінилася – 31,88 \pm 4,8 при нормі в 35,67 \pm 2,4 пкг/мл.

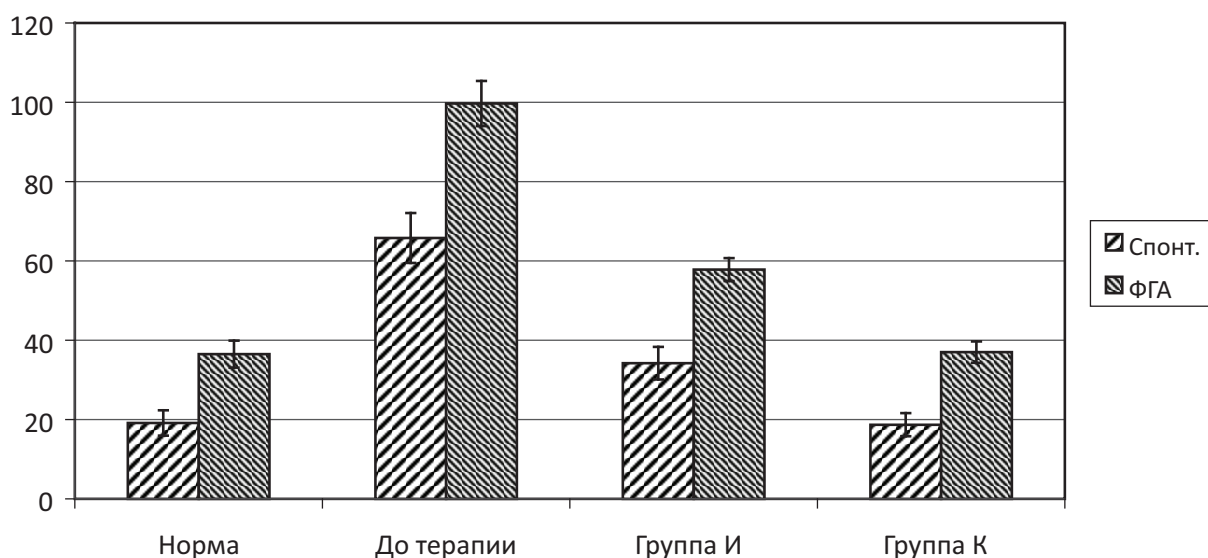


Рис. 1. Середні рівні продукції ІФН-гамма Т-хелперами у жінок з HSV-інфекцією на фоні терапії (M \pm -m, пкг/мл).

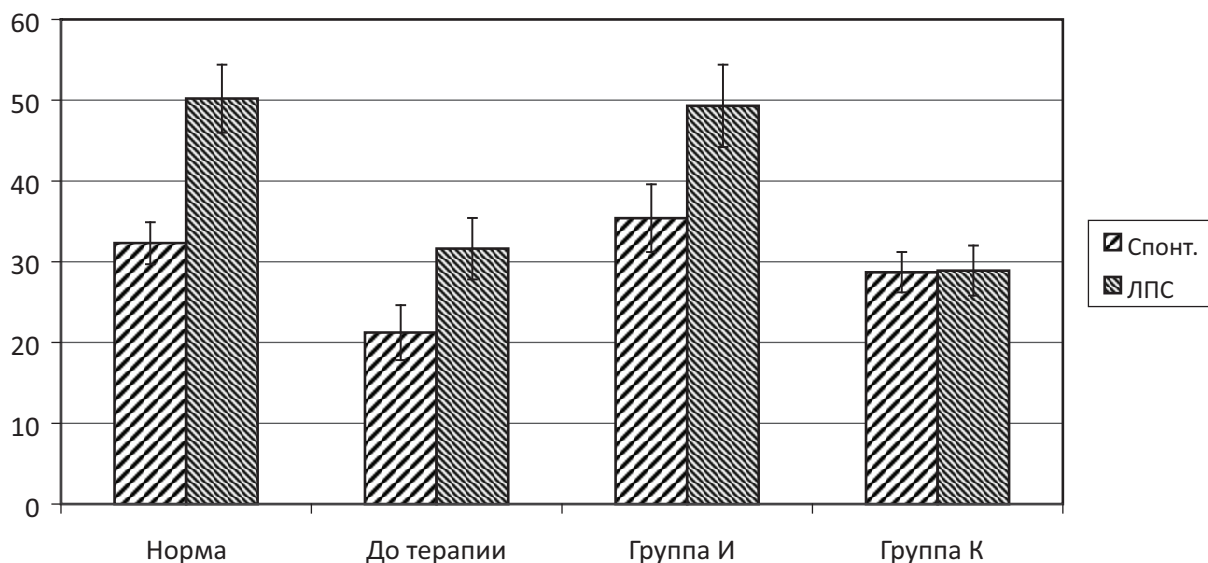


Рис.2. Середні рівні продукції моноцитами ІЛ-12 у жінок з HSV-інфекцією на фоні терапії (M \pm -m, пкг/мл).

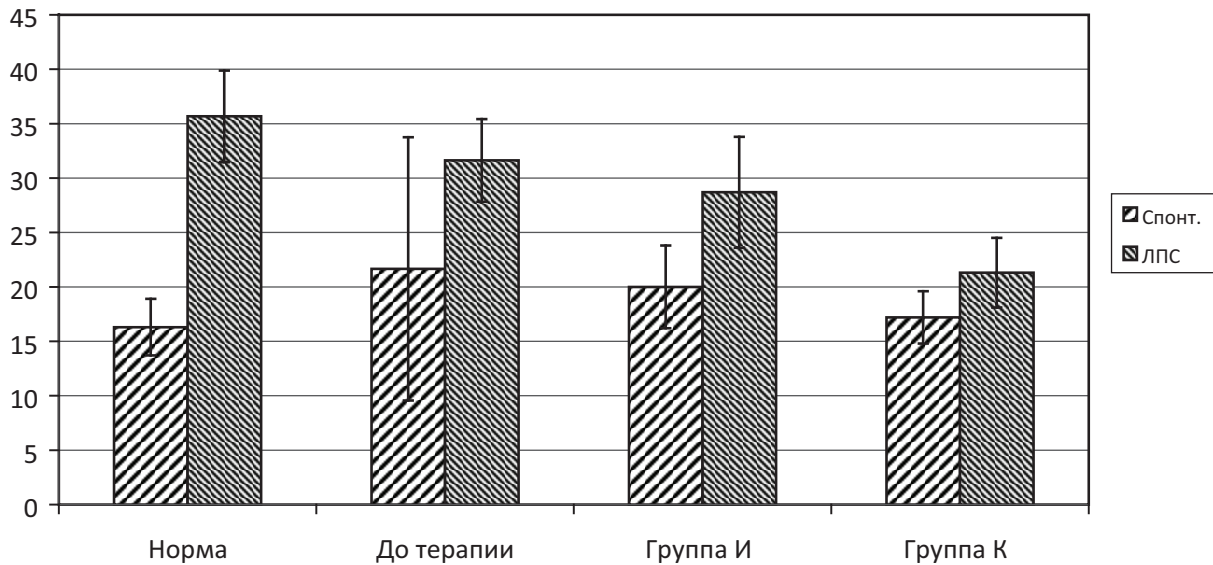


Рис.3. Средние уровни продукции ФНО-альфа моноцитами у женщин с HSV-инфекцией на фоне терапии (M+/-m, пкг/мл).

Ситуация после проведенной терапии была оценена также с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни (T) с поправкой Йейтса (μT , σT , z), что позволило выявить различия в изменчивости иммунологических параметров, вызванные разницей в осуществленном лечении. Наиболее четкие признаки достоверного отличия показателей в контроле и исследуемой группе после окончания терапии были в отношении спонтанной продукции ИФН- γ Т-хелперами 1 типа, а также неиндуцированной и ЛПС-активированной продукции ИЛ-12 моноцитами.

Необходимо вспомнить об особом предназначении ИФН- γ при герпесе [5] – влияя на зараженные вирусом моноциты, особого рода резервуары, хранящие возбудитель и распространяющие его в организме в условиях недоступности HSV 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, особенно у НКК и CD8⁺-клеток. Потому вызванная Эрбисолом УЛЬТРАфарм успешная межклеточная кооперация (Т-хелперы через ИФН- γ активируют киллинговые эффекты моноцитов, а последние, в свою очередь, приводят к ИЛ-12-зависимому возрастанию числа самих CD4⁺-лимфоцитов 1 типа и оптимизируют опосредованные ими виды иммунного ответа) в ходе реализации анти-HSV-иммунитета, демонстрируемая результатами нашего исследования, утверждает нас в правильности применения данного иммунокорректора при ВПГ-инфекции.

Корреляция изменений иммунологических признаков с видом осуществленной терапии определялось с учетом непараметрического коэффициента Уилкоксона (W), который засвидетельствовал, что убедительнее всего терапия препаратом Эрбисол УЛЬТРАфарм влияла на увеличение обоих видов продукции ИЛ-12, также обратила на себя внимание обратная корреляция между уровнем спонтанного синтеза ФНО- α и характером лекарственных воздействий.

Представляется важным, что уровни продукции ФНО- α мы имели возможность выявлять и на 8-й день от начала терапии – был зафиксирован существенный прирост преимущественно спонтанного синтеза, однако по истечении третьей недели уже определялись величины ниже, чем в 1-й день. Возможно, это свидетельствует об истинно корригирующем влиянии Эрбисола УЛЬТРАфарм на иммунные реакции, руководимые Т-лимфоцитами через цитокиновые команды – предполагаем, что при отсутствии потребности в поддержании высокой активности воспалительной реакции иммуномодулятор перестал оказывать существенное влияние на начальные этапы воспаления, в большей степени определяя напряженность работы киллерных клеток, призванных уничтожить инфицированные вирусом клетки.

Поскольку возрастание моноцитарной ИЛ-12-продукции, спонтанного синтеза ИФН- γ у Т-хелперов 1 типа и нестимулированной продукции ФНО- α моноцитами клинически сочетались с более благоприятным течением герпес-вирусной инфекции на протяжении полугода с момента окончания терапии следует задуматься о необходимости оценки этих показателей у всех лиц с частыми и длительно рецидивирующими

щими HSV-заболеваниями с тем, чтобы удостовериться в необходимости иммунотерапевтического вмешательства в лечебный процесс.

Таким образом, основываясь на результатах сделанной работы можно сделать

ВЫВОДЫ

1. Во время активации персистирующей инфекции, вызванной вирусами простого герпеса 1 и 2 типа, сопровождающейся частым и длительным рецидивированием, наблюдается угнетение способности моноцитов к спонтанному и индуцированному синтезу ИЛ-12 и спонтанной ИФН- γ -продукции у Т-хелперов 1 типа.
2. Выраженность этих нарушений прямо коррелирует с риском развития частых и длительных рецидивов инфекции простого герпеса.
3. Назначение Эрбисола УЛЬТРАФарм при HSV-индуцированных заболеваниях приводит у большинства пациентов к коррекции дисбаланса в продукции ИЛ-12 и ИФН- γ , преимущественно происходит стимуляция спонтанной ИФН- γ -синтезирующей способности Т-хелперов 1 типа на фоне увеличения нестимулированной и ЛПС-индуцированной способности моноцитов к продукции ИЛ-12.

ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностика герпес-вирусных инфекций человека: меморандум совещания ВОЗ. – Бюлетень ВОЗ.– 2001.– Т.69. – №3. – С.11-19.
2. Европейские стандарты диагностики и лечения заболеваний, передаваемых половым путем. / М.: Мед. лит. – 2010. – 264 с.
3. *Марченко Л.А., Лушкова И.П., Шуршалина А.В.* Лечение больных с рецидивирующим генитальным герпесом.// Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2004. – Т.3. – №6. – С. 90-93.

4. *Стентон Гланц.* Медико-биологическая статистика./ М.: Практика. – 1999. – 463 с.
5. *Сухих Г.Т., Лазарев В.А.* Генитальный герпес: состояние иммунитета в разные периоды инфекционного процесса.// Terra Medica. – 2001. – №4. – С. 12-14.
6. *Хорошилова Н.В., Сетдикова Н.К., Трофимова Е.И.* Особенности иммунного статуса у больных с хронической вирусной инфекцией.// Рус. ж. ВИЧ/СПИД и родственные проблемы. – 1998. – №2. – С.34-35.

РЕЗЮМЕ

ВПЛИВ ПРЕПАРАТУ ЕРБІСОЛ® УЛЬТРАФАРМ НА ПРОДУКЦІЮ ФНП- α , ІЛ-12 ТА ІФН- γ У ХВОРИХ НА РЕЦИДИВУЮЧУ ГЕРПЕТИЧНУ ІНФЕКЦІЮ

Кашченко І., Драннік Г., Свідро О., Курченко А.

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, ДУ «Інститут урології АМН України»

Встановлено, що призначення Ербісолу® УЛЬТРАФарм пацієнткам із рецидивуючою герпетичною інфекцією у комплексі з ацикловіром сприяє стимуляції спонтанної ІФН- γ -синтезуючої здатності Т-хелперів 1 типу і збільшенню нестимульованої та ЛПС-індукованої продукції ІЛ-12 моноцитами.

SUMMARY

AN INFLUENCE OF PREPARATION ERBISOL® ULTRAPHARM APPLICATION ON TNF- α , IL-12 AND IFN- γ IN THE PATIENTS WITH RELAPSES OF HSV-INFECTIO

Kaschenko I., Drannik G., Swidro O., Kurchenko A.

O.O. Bogomolec National Medical University

It has been established that the prescription of erbisol ultrapharm in the patients with relapses of Herpes simplex infection in complex therapy with acyclovir is a stimulating the spontaneous ability of Th1-cells to IFN- γ -production and increase it and LPS-inductory ability of monocytes in respect of IL-12.