

РЕЗЮМЕ

**ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗНИКІВ
АНТИТИРЕОЇДНОГО АВТОІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ
З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ ЗАЛЕЖНО ВІД
РІВНЯ ЛЕПТИНЕМІЇ ТА ЇХ ДИНАМІКА В РЕЗУЛЬТАТІ
ЛІКУВАННЯ СЕЛЕНІТОМ НАТРІЮ**

Абрамова Н.О., Пашковська Н.В., Курченко А.И.

Буковинський державний медичний університет

Обстежено 46 хворих з метаболічним синдромом на предмет наявності аутоімунних процесів, спрямованих проти тканини щитоподібної залози і залежність цих змін від рівня лептину в сироватці крові. Встановлено, що у пацієнтів з високим рівнем лептинемії зростає титр антитиреоїдних антитіл. З метою корекції рівнів антитиреоїдних антитіл призначався препарат селеніту натрію на тлі стандартної терапії. Встановлено статистично значуще зниження експресії антитіл до тиреоглобуліну та тиреопероксидази в результаті лікування селенітом натрію в дозі 50 мкг через 1 місяць.

Ключові слова: метаболічний синдром, лептин, антитиреоїдні антитіла, селен.

SUMMARY

**PECULIARITIES OF ANTITHYROID AUTOIMMUNITY
INDICATORS IN PATIENTS WITH METABOLIC
SYNDROME DEPENDING ON LEPTIN LEVEL IN
BLOOD SERUM AND THEIR DYNAMICS AS A RESULT
OF SODIUM SELENITE TREATMENT**

Abramova N.O., Pashkovska N.V., Kurchenko A.I.

Bukovynian state medical university

The study involved 46 patients with metabolic syndrome to identify the autoimmune processes directed against thyroid tissue and dependence of these changes on the level of leptin in the blood serum. It was established that in patients with high leptin level in serum antithyroid antibodies titer increases. In order to adjust the levels of antithyroid antibodies sodium selenite was prescribed against the background of standard therapy. Statistically significant reduction in thyroglobulin and thyroperoxidase antibodies expression resulting from treatment of sodium selenite at a dose of 50 mg after 1 month has been found.

Key words: metabolic syndrome, leptin, antithyroid antibodies, selenium.

УДК 616.523-036.12-097:577.115

**КЛИНИКО- ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ С
ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ДИПЕПТИД ГАММА-D-ГЛУТАМИНИЛ-L-ТРИПТОФАНА У
БОЛЬНЫХ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ**

РУДЕНКО М.Ю.², КУРЧЕНКО А.И.¹, ДРИЯНСКАЯ В.В.³, ЛИТУС В.И.

Национальный медицинский университет им. А.А.Богомольца, Киев, Украина¹;

клиника ЕвроДон, Ростов-на-Дону, РФ²;

ГНУ «НПЦПКМ» ГУД, Киев, Украина³

Данные эпидемиологов и инфекционистов последних лет свидетельствуют, что вирусами простого герпеса (*Herpes virus simplex – HVS*) инфицировано до 80-90% населения, что осложняет как состояние таких людей, так и течение сопутствующих заболеваний, не в последнюю очередь благодаря нарушениям иммунитета [2, 3, 12]. В то же время, нормализация функций иммунной системы может существенно улучшить течение вирусных инфекций, в том числе персистирующей часто рецидивирующей герпесвирусной инфекции (ПЧРГВИ), и повысить эффективность терапии таких пациентов [1, 5, 7, 13].

При этом выявлена способность вируса герпеса подавлять способность лимфоцитов *in vitro* вырабатывать альфа интерферон при применении индукторов интерферона (ИФН), что ограничивает эффективность применение данного метода. Монотерапия индукторами синтеза ИФН может вызывать гипореактивность его клеток-продуцентов, также было выявлено, что

монотерапия ИФН- α может с течением времени угнетать нейтрофилы/фагоциты и систему интерфероногенеза [4, 11].

На фоне современных иммуноотропных препаратов привлекает внимание синтетический дипептид гамма-D-глутаминил-L-триптофан (препарат Бестим, РФ), после введения которого у мышей наблюдается стимуляция лимфопоэза, что проявляется увеличением доли c-kit - и Thy1 -клеток в костном мозге, изменением субпопуляционного состава и функциональной активности тимоцитов, влиянием на Т-хелперы 1-го типа [6, 8, 9]. На основании клинических испытаний этого препарата показано его влияние на активацию функций Т клеток, и фагоцитарного звена с усилением фагоцитарной активности нейтрофилов и макрофагов и умеренное стимулирующее влияние на функциональную активность NK клеток [9].

Учитывая свойства этого препарата, представляет интерес изучение возможности использовать гамма-D-глутаминил-L-триптофан

в комплексной терапии персистирующих, часто рецидивирующих герпесвирусных инфекций.

Цель работы – оценка клинической эффективности и цитокинового звена иммунитета в динамике комплексного лечения пациентов с ПЧРГВИ с использованием гамма-D-глутаминил-L-триптофана (препарата Бестим).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено обследование 180 больных в возрасте от 24 до 49 лет ($35,1 \pm 1,3$), страдающих персистирующими, часто рецидивирующими ($8,3 \pm 2,5$ раз в год) герпесвирусными инфекциями, вызванными вирусом простого герпеса 1 и 2 (HSV), Эпштейна Барр (EBV), цитомегаловирусом (CMV). Исследования проводились на базе клиники «ЕвроДон» (Ростов-на-Дону, РФ), кафедры клинической иммунологии и аллергологии с курсом медицинской генетики НМУ им. А.А.Богомольца (Киев, Украина).

Больные были разделены на 2 группы, в состав первой (группа сравнения) (1 гр.) входило 100 пациентов, которым проводилась противовирусная терапия препаратом валтрекс 500 мг перорально двукратно в течение 5 дней с одновременным применением плацебо (физиологического раствора) интраназально 2 раза в день по 3 капли в каждую ноздрю в течение 10 дней. В состав второй группы (2 гр.) входило 80 больных, которым проводилась комплексная терапия, включавшая в дополнение к стандартной схеме лечения Бестим интраназально по 100 мкг ежедневно в течение 10 суток. Каждый пациент осматривался и обследовался до и после курса лечения, продолжительность динамического наблюдения составила 2 года.

Определение фенотипа лимфоцитов проводили с помощью непрямой иммунофлуоресценции с использованием МАт (АО «Сорбент», Москва). Результаты учитывали на проточном цитофлуориметре EPICS-XT фирмы COULTER (США) методом мультипараметрической двухцветной цитофлуориметрии. Интенсивность кислородозависимого метаболизма в нейтрофилах оценивали в НСТ-тесте по Пинегину Б.В. с соавт. (1989). В сыворотке крови пациентов исследовали уровни IL-1 β , -4, -6, α -IFN, β -IFN, γ -IFN с помощью ИФА («SunRise TouchScreen») с использованием тест-систем «Вектор Бест», «Цитокин» (РФ), DRG (Германия). Нормальные значения показателей определяли при обследовании 25 здоровых доноров.

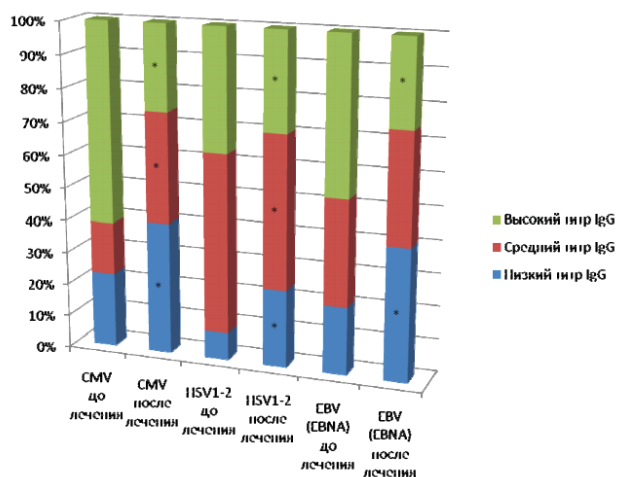
Статистическую обработку результатов проводили с помощью одно- и многофакторного дисперсионного анализа (программы «Microsoft Excel», «SPSS» и «Statistica») с учетом проверки показателей на нормальное распределение. Оценивали средние значения показателей (M), их ошибки (m), критерии Стьюдента и Вилкок-

сона, статистическую достоверность показателей (p). Отличия частот в группах оценивали с помощью критерия Хи-квадрат (χ^2) Пирсона с поправкой Йетса.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ показал, что применение терапии с использованием гамма-D-глутаминил-L-триптофана значительно снижает тяжесть течения острого эпизода заболевания, а также последующих рецидивов, удлиняет период ремиссии, снижает продолжительность острого эпизода и последующих рецидивов, что приводит к улучшению общего состояния пациентов и достоверно отличается от результатов группы сравнения.

По данным динамики титра и avidности специфических антител класса IgG через 6 месяцев после лечения, показаны более выраженные положительные эффекты лечения больных 2 гр., продемонстрировавших достоверное снижение доли пациентов с высоким титром антител к CMV, HSV1-2, EBV (EBNA) (рис. 1).



Примечание: ^-достоверные различия ($p < 0,05$) по сравнению до и после лечения

Рис. 1 Динамика титра специфических антител в сыворотке у больных ПЧРГВИ до и после проведения лечения во 2 группе.

Исследование иммунитета показало достоверное снижение относительного количества CD3-лимфоцитов в 1 гр. ($p < 0,05$), что подчеркивает усугубление состояния противовирусной активности иммунной системы пациентов при длительном течении ПЧРГВИ и недостаточной эффективности лечения; при этом отмечалось достоверное увеличение ($p < 0,05$) относительного и абсолютного числа Т-лимфоцитов (CD3+) – от $64,1 \pm 2,4$ до $77,7 \pm 3,6$, CD8+ – от $24,5 \pm 0,9$ до $30,4 \pm 1,0$ и CD16+ лимфоцитов (NK) от $10,4 \pm 1,2$ до $13,7 \pm 1,6\%$ у больных 2 гр. в отли-

чие от неизменных средних уровнях CD8+- и CD16+-клеток в 1 гр. ($p>0,05$).

К позитивным сдвигам в иммунном статусе следует отнести нормализацию активности фагоцитарного звена с увеличением адаптационных резервов нейтрофилов у данной категории больных, что документировалось сни-

жением активности спонтанного НСТ теста, отражающего процессы спонтанного фагоцитоза, при сохранении в пределах нормы показателей симулированного НСТ теста и достоверного повышения коэффициента стимуляции (табл. 1) при отсутствии достоверной динамики этих показателей в группе сравнения ($p>0,05$).

Таблица 1

Показатели НСТ-теста у больных ПЧРГВИ до и после лечения

Параметр	До лечения	После 1 гр	После 2 гр	P
1	2	3	4	5
НСТ спонт. у.е.	111,7±12,4	113,1±10,9	90,6±3,6*	P4-2,3<0,05
НСТ стим. у.е.	160,0±7,1	161,9±8,4	153,4±5,9	P4-2,3>0,05
Коэф. стимуляции	1,51±0,06	1,51±0,09	1,74±0,10*	P4-2,3<0,05

Анализ цитокинового звена иммунитета в группе сравнения не выявил значимых различий средних показателей IL-1 β как фактора активации лимфоцитов и макрофагов IL-1 β до и после лечения (табл. 2). Показаны достоверное увеличение содержания IL-4 как фактора стимуляции В-клеток и тенденция к снижению IL-6, который определяет рост и дифференцировку В клеток и Т клеточную пролиферацию (табл. 2). Изменения в интерфероновом профиле не были статистически достоверны (табл. 2). В то же время, использование гамма-D-глутаминил-L-триптофана в комплексной терапии по-

зволило добиться не только снижения в крови среднего уровня провоспалительного IL-1 β , но и всех остальных исследованных цитокинов, за исключением IL-6, который оставался сниженным в сравнении с нормой (табл. 2).

Уровни изученных интерферонов (β - и γ -IFN) достоверно повышались в процессе лечения у пациентов 2 гр. до уровней здоровых доноров, за исключением α -IFN, уровень которого повысился почти в 1,5 раза в сравнении с данными до лечения ($p<0,05$), но не достигал уровня нормы (табл. 2).

Таблица 2

Средний уровень цитокинов (M±m) у больных персистирующей часто рецидивирующей герпесвирусной инфекцией до и после лечения

Параметр (пкг/мл)	Норма	До лечения	После 1 гр.	После 2 гр.
IL-1	48,1±5,4	47,2±1,5	49,8±1,0	41,3±2,4 *
IL-4	17,6±1,4	16,3±0,4	20,4±0,7*	18,1±3,3
IL-6	57,2±2,8	34,4±0,9^	29,6±0,8^	41,0±1,8 ^^
-IFN	25,2±1,3	13,7±0,3^	15,5±1,1^	18,5±2,0 ^^
-IFN	17,0±0,6	8,8±0,1^	9,3±0,1^	14,3±2,4 *
-IFN	40,3±2,4	34,0±0,7^	37,4±0,6	39,4±1,5 *

^ - достоверные различия при сравнении с нормой ($p<0,05$);

* - достоверные различия при сравнении до и после лечения ($p<0,05$)

Сравнительный анализ показателей с результатами, полученными при исследовании нами ранее влияния рекомбинантного альфа-2 интерферона на некоторые из показателей [10], продемонстрировал позитивный эффект Бестима по данным НСТ-теста и коэффициента стимуляции, хотя уровень IFN- α был ниже, чем после интерферонотерапии - 18,5±2,0 в сравнении с 29,2±0,5 пкг/мл ($p<0,05$).

Таким образом, показаны выраженные клинические, серологические и иммунологические эффекты использования синтетического дипептида гамма-D-глутаминил-L-триптофана в комплексной терапии больных персистирующей герпесвирусной инфекцией; некоторые показатели продемонстрировали более позитивное влияние препарата по сравнению не только с группой больных, получавших стандартную

терапію, но и группой, лечившейся с помощью интерферонотерапии, что позволяют рекомендовать его использование у больных персистирующей часто рецидивирующей ГВИ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андрейчин М. А. Современная комбинированная терапия герпетических инфекций / М. А. Андрейчин, Н. Г. Завиднюк // Международный медицинский журнал № 2'2006. – С. 90-93.
2. Белозеров Е. С., Буланьков Ю. И. Болезни герпесвирусной группы. – Элиста : Джангар, 2005. – 64 с.
3. Дранник Г. Н. Инфекции, вызываемые вирусами простого герпеса / Г. Н. Дранник, Е. В. Свидро // Здоровье Украины. – 2007. - № 2. – С. 24-25.
4. Ершов Ф. И. Интерфероны (к 40-летию открытия) / Ф. И. Ершов // Вопросы вирусологии. – 1998. – Т. 43, № 3. – С. 247-258.
5. Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим з імунодефіцитними порушеннями з проявами герпесвірусної інфекції 1/2 типу // Наказ МОЗ України №626 від 8.10.2007 р. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим з імуноними захворюваннями».
6. Колобов А. А. Структурно-функциональная организация, механизм действия и иммунобиологические свойства гамма-D-глутаминил-L-триптофана (Бестима): автор. ... д. б. наук : 14.00.36 / А. А. Колобов – Санкт-Петербург, 2008 – 19 с.
7. Перламутров Ю. Н. Новые возможности терапии сочетанной генитальной вирусной инфекции / Ю. Н. Перламутров, Н. И. Чернова // Лечащий врач. – 2012. - № 10. - С. 7-10.
8. Петров А. В. Изучение влияния Бестима (SCV-07) на дифференцировку Т-лимфоцитов у мышей / А. В. Петров, Н. В. Пигарева, А. Ю. Котов, А. А. Колобов, А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. - 2007. - Т. 6, № 3. - С. 27-31.
9. Пигарева Н. В. Изучение иммуностимулирующего действия синтетического дипептида гамма - D-глутаминил - L-триптофана (Бестима) : дисс. ... канд. мед. наук / Н. В. Пигарева - СПб., 2000 - 135 с.
10. Руденко М. Ю. Клиническая эффективность и особенности цитокинового звена иммунитета при разных подходах к лечению больных хронической рецидивирующей герпесвирусной инфекцией / М. Ю. Руденко [и соавт.] // Иммунология та алергологія. Наука і практика. – 2014 - № 1 – С. 92-98.

11. *Beauman J. G. Genital Herpes: A Review / J. G. Beauman // Herpes. — 2006. — Vol. 13. — P. 2-7.*
12. *Shin H. CD8 cell dysfunction during viral infection / H. Shin, E. J. Wherry // Current Opinion in Immunology. - 2007. - V.19. - P.408-415.*
13. *Zhang S. Y. Human Toll-like receptor-dependent induction of interferon in protective immunity to viruses / S. Y. Zhang [et al.] // Immunol. Rev. — 2007. — Vol. 220. — P. 225—236.*

РЕЗЮМЕ

КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНІ ЕФЕКТИ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ З ВИКОРИСТАННЯМ ДИПЕПТИДУ ГАММА-D-ГЛУТАМІНІЛ-L-ТРИПТОФАНУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ РЕЦИДИВУЮЧУ ГЕРПЕСВІРУСНУ ІНФЕКЦІЮ

Руденко М.Ю., Курченко А.І., Дріянська В.В., Літус В.І.

Показані позитивні клінічні і імунологічні ефекти синтетичного дипептиду гама-D-глутамініл-L-триптофану у хворих на хронічну рецидивуючу герпесвірусну інфекцію. Лікування з використанням цього препарату разом зі стандартними методами противірусної терапії (валацикловір) призводило до підвищення в крові рівнів CD3+, CD8+, CD16+-клітин, IL-6, α -, β - і γ -IFN і зниження – прозапального IL-1 та показника спонтанного НСТ-тесту, що свідчило про оптимізацію показників імунної системи, більш виражену, ніж в групі порівняння. Отримані дані дозволяють вважати доцільним використання гама-D-глутамініл-L-триптофану в схемі комплексної терапії у хворих на хронічну рецидивуючу герпесвірусну інфекцію.

Ключові слова: хронічна рецидивуюча герпесвірусна інфекція, цитокіни, гама-D-глутамініл-L-триптофан.

SUMMARY

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL EFFECTS OF THERAPY WITH D-GLUTAMYL-L-TRIPTOPHAN IN PATIENTS WITH CHRONIC HERPES VIRUS INFECTIONS

Rudenko M. Yu., Kurchenko A. I., Driyanska V. V., Litus V. I.

The positive clinical and immunological effects of D-Glutamyl-L-Tryptophan in patients on chronic herpes virus infections are shown. Treatment by means of this medicament along with standard methods of antiviral therapy (valacyclovir) in patients resulted in the increase in the levels of CD3+, CD8+, CD16+-cells, IL-6, α -, β -, γ -IFN and decrease of antiinflammatory IL-1 and NST-test, that indicates the more expressed optimisation of the immune system data in comparison with 1 gr. The data received allow to regard D-Glutamyl-L-Tryptophan-therapy advisable for patients with chronic herpes virus infections.

Key words: chronic herpes virus infection, cytokines, D-Glutamyl-L-Tryptophan.