

**Лефлоцин и флуконазол в лечении бактериальных осложнений
при герпесвирусных поражениях нервной системы**

**А.А. РУДЕНКО, Л.В. МУРАВСКАЯ, Т.Г. БЕРЕСТОВАЯ, Б.А. ПАРХОМЕЦ,
Ж.П. СИДОРОВА, С.Л. РЫБАЛКО, С.Т. ДЯДЮН, Л.Г. ВАСИЛЕНКО**

В работе приведены данные об эффективности лечения лефлоцином[®] и флуконазолом бактериальных осложнений у 40 больных с герпесвирусными поражениями нервной системы. Установлена высокая чувствительность к лефлоцину[®] грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, интерферон-стимулирующее действие и положительное влияние флуконазола на биоценоз кишечника.

Ключевые слова: герпесвирусные поражения нервной системы, бактериальные осложнения, чувствительность микроорганизмов к антибиотикам, интерферон-ногенная активность, биоценоз кишечника

**Leflocin and Fluconazolium in treating bacterial complications
in herpesviral injuries of the nervous system**

**A. RUDENKO, L. MURAVSKA, T. BERESTOVA, B. PARKHOMETTS,
J. SIDOROVA, S. RYBALKO, S. DYADYUN, L. VASILENKO**

The study presents data on the effectiveness of treatment Leflocin[®] and fluconazolium bacterial complications in 40 patients with herpesviral injuries of the nervous system. The high sensitivity to Leflocin[®] gram-positive and gram-negative microorganisms interferon promoting effect and positive effect on biocaenosis intestinal fluconazolium.

Keywords: herpesviral injuries of the nervous system, bacterial complications, sensitivity of microorganisms to antibiotics, interferonogenic activity, biocaenosis intestinal

УДК: 575.28:577.245:615.03:[616.98.278.825+611.831]

**Новий препарат рекомбінантного інтерферону для
перорального застосування (Ліпоферон) у лікуванні уражень
центральної нервової системи герпесвірусної етіології**

**А.О. РУДЕНКО, Л.В. МУРАВСЬКА, П.А. ДЬЯЧЕНКО,
Б.А. ПАРХОМЕЦЬ, О.Г. АНДРЕЄВА,
П.В. КРУГЛІКОВ, Ж.П. СИДОРОВА**

м. Київ

Проведено обстеження 25 пацієнтів з герпесвірусним ураженням центральної нервової системи, які отримували спільно з специфічною противірусною терапією препарати рекомбінантного інтерферону- α 2в. Виявлено, що призначення препаратів інтерферону знижує тривалість явищ неврологічного дефіциту, сприяє стимуляції клітинної ланки імунної відповіді та зниженню явищ аутоімунної агресії. Таким чином, Ліпоферон може бути включеним до комплексного етіопатогенетичного лікування хворих з ураженнями нервової системи герпесвірусної етіології.

Ключові слова: герпесвірусні ураження, нервова система, інтерферон, ліпосоми, противірусна терапія

Офіційно визнано, що інфекційні хвороби залишаються однією з основних причин смертності серед населення планети. За даними ВООЗ, у структурі смертності від вірусних захворювань герпес знаходиться на другому місці. За прогнозами Всесвітнього банку інформації, проблема герпесвірусних інфекцій на найближче майбутнє визначається як «глобальна проблема людства». Особливе значення віруси родини герпесу набувають у зв'язку з убіквітарним поширенням і довічним інфікуванням у будь-якому віці [1–3].

Довготривалий, хронічний процес призводить до змін імунної системи: спостерігається розвиток вторинного імунодефіциту, пригнічення реакцій клітинного імунітету, зниження неспецифічної імунної відповіді, гіпоімуноглобулінемії, сенсibiliзації до вірусних антигенів [4–7].

Лікування герпетичної інфекції лишається дотепер складною проблемою.

Постійно ведеться пошук препаратів нових, які мають противірусну та імуномодулюючу дію. До таких препаратів відносяться препарати рекомбінантного інтерферону- α [8–10].

Інтерферони (ІФН) – це складна група невеликих поліпептидів, які виробляються багатьма клітинами організму у відповідь на різноманітні стимули, поділяються на три імунологічно різних класи: ІФН- α , ІФН- β та ІФН- γ . ІФН- α та - β мають спільний рецептор і можуть синтезуватися майже усіма клітинами організму. γ -інтерферон експресують лише імунокомпетентні клітини протягом імунної відповіді. Він відрізняється від перших по структурі і зв'язується з іншим рецептором.

ІФН мають антипроліферативну, імуномодулюючу, противірусну активність та вважаються одними з найважливіших регуляторів міжклітинної взаємодії. Противірусний ефект ІФН здійснюється опосередковано через експресію нових ферментів, таких як олігоаденілатсинтетаза і ендонуклеаза, які викликають блокаду синтезу вірусних поліпептидів і нуклеїнових кислот і розщеплення вже утворених [11–13].

Але при всіх перевагах, існуючі ін'єкційні препарати рекомбінантного інтерферону- $\alpha 2$ мають велику кількість побічних ефектів (грипоподібний синдром, депресія, алопеція, лейкопенія, диспептичні явища, загострення аутоімунних процесів та ін.).

Інтерферони – складні білкові сполуки, біологічні ефекти яких залежать від якісної та просторової будови молекули. Основним бар'єром для їх перорального застосування є активне середовище шлунково-кишкового тракту, яке повністю знищує молекулу ІФН. Одним з напрямів рішення цієї проблеми є створення ліпосомальної форми препарату.

Ліпосоми – це сферичні частки з оболонкою з природних фосфоліпідів, аналогічних тим, які входять до складу мембран клітини

(рис.1). Гідрофільні речовини можуть бути у внутрішньому (водному) просторі ліпосом, а гідрофобні включаються у двошарову ліпідну мембрану [14].

Речовина в ліпосомі захищена від дії ферментів, що збільшує ефективність препаратів, схильних до біодеструкції в біологічних рідинах, особливо протеїнів. Унікальною особливістю ліпосом є можливість транспорту діючої речовини всередину клітини, з якою вони взаємодіють шляхом ендцитозу чи злиття. Виходячи з цього, ліпосоми мають наступні переваги: пролонгована дія лікарського засобу, захист лікарських речовин від деградації під дією біологічно активних середовищ організму, підвищують специфічність за рахунок селективного проникнення в тканини, підвищують фармакологічну ефективність препаратів, дозволяють створити водорозчинну форму ліків [15, 16].

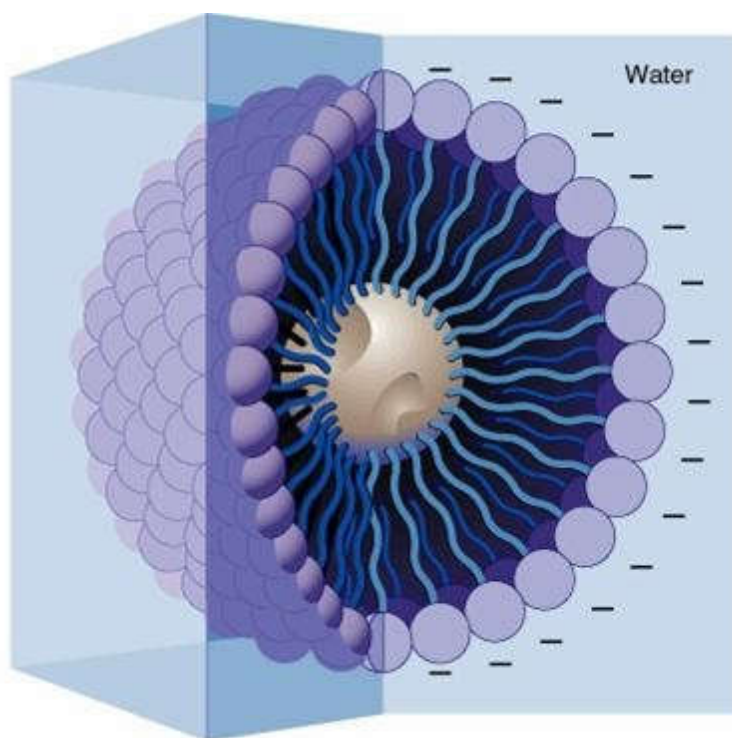


Рис. 1. Ліпосома в розрізі.

Препарат Ліпоферон у складі має рекомбінантний інтерферон- $\alpha 2b$ (який обумовлює противірусний, антипроліферативний, імуномодулюючий ефект) та токоферол (антиоксидант).

Мета роботи – вивчення ефективності комбінованої терапії герпесвірусних уражень нервової системи із застосуванням Ліпоферону (препарат рекомбінантного інтерферону- $\alpha 2b$) та аномальних нуклеозидів.

Матеріали і методи

Під нашим спостереженням знаходились 25 хворих віком від 19 до 57 років; жінок 18, чоловіків 7. Вони були розподілені на 2 дослідних групи.

1-ша група хворих (основна) – 11 хворих – отримувала комбіновану терапію ацикловіром внутрішньовенно в середньотерапевтичних дозах та Ліпофероном в дозі 500 тис ОД 2 рази на день перорально 10 дн. Жінок було 9, чоловіків – 2. При вірусологічному дослідженні було виявлено EBV – у 5 хворих, HSV – 1, HHV6 – 1, CMV – 1, CMV+EBV – 1, CMV+HHV6 – 1, HHV6+HHV7 – 1 хворий.

Пацієнтів 2-ої групи – 14 хворих – лікували комбінацією ацикловіру внутрішньовенно в середньотерапевтичних дозах та препаратами ІФН- α 2b внутрішньом'язево по 3 млн ОД 1 раз у 48 годин, всього 10 ін'єкцій. Жінок було 9, чоловіків – 5. Були визначені наступні етіологічні чинники: HSV – 5, HSV+EBV – 6, EBV+CMV – 3.

За втягненням в патологічний процес структур головного та спинного мозку сформульовані діагнози: в першій групі: арахноїдіт – 3, арахноенцефаліт – 2, розсіяний енцефаломієліт – 3, енцефаліт – 2, менінгоенцефаліт – 1; в другій групі: арахноїдіт – 6, арахноенцефаліт – 3, енцефаломієліт – 2, енцефаліт – 3.

Були вивчені клінічні прояви, імунний статус при ураженнях центральної нервової системи, спричинених вірусами родини герпесу в залежності від лікування.

Дослідження імунного статусу проводилось двічі: при надходженні в стаціонар (до призначення терапії) та по закінченню курсу лікування. В дослідження були включені: визначення кількісних показників Т-(CD-3+), В-(CD-20+) лімфоцитів, субпопуляцій Т-хелперів (індукторів (CD-4+), Т-супресорів (CD-8+), НК-клітин (CD-16+). Про функціональну активність імунних клітин судили за показниками проліферативної активності лімфоцитів в реакції бластної трансформації (РБТЛ) різними мітогенами, цитотоксичної активності мононуклеарів (спонтанної та антитілозалежної), фагоцитарної активності нейтрофілів (НСТ-тест). Визначали рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), рівень аутоімунних реакцій до нейроспецифічних білків (ЗБМ, NSE).

Результати та їх обговорення

При вивченні неврологічних проявів у пацієнтів всіх груп на протязі лікування були виявлені наступні симптоми: загальна слабкість, порушення конвергенції, девіація язика, анізорексія.

Як видно з таблиці 1, в групах хворих, які отримували в лікуванні ін'єкційні препарати рекомбінантного ІФН- α 2b та Ліпоферон, відсутня статистично достовірна різниця в тривалості неврологічних проявів.

Тривалість неврологічних розладів у хворих протягом лікування

Неврологічні симптоми	Середня тривалість в днях, М±m	
	I група, n=11	II група, n=14
Загальна слабкість	11,9±1,71	11,2±1,56
Порушення конвергенції	6,87±2,77	6,95±2,02
Ністагм	8,77±3,1	8,38±2,84
Девіація язика	9,87±3,52	10,22±3,47
Зниження чи підвищення сухожильних рефлексів	9,55±3,29	9,06±2,34
Зниження черевних рефлексів	8,45±2,79	7,71±2,72
Відсутність черевних рефлексів	10,1±2,14	10,3±3,16
Інтенція чи МПМ при пальце-носовій пробі	7,66±2,87	6,31±2,01
Хитання в позі Ромберга	11,25±2,74	12,61±3,12

Примітка: * – статистично достовірний результат ($p < 0.05$).

Дослідження імунного статусу виявили характерні для цієї патології зміни в обох групах пацієнтів, які проявлялись у деякому зниженні рівня лімфоцитів у крові та дисбалансом у складі окремих їх субпопуляцій. У більшості хворих були виявлені диспропорції популяції CD4+ та CD8+ лімфоцитів, зниження рівня NK-клітин. У 52,1% з них встановлено пригнічення рівня CD4-лімфоцитів ($P < 0,01$), що призвело до зниження імунорегуляторного індексу (ІРІ), $P < 0,05$.

Вірогідних розбіжностей у складі В-лімфоцитів не було.

В обох групах хворих було виявлено підвищення рівня показників аутоімунних реакцій (ЦІК), сенсibiliзації NSE, рівня антитіл до загального білку мієліну (ЗБМ) та зниження імунорегуляторного індексу, спонтанної фагоцитарної активності нейтрофілів.

При імунологічному дослідженні хворих, лікованих із застосуванням препаратів ІФН, були виявлені суттєві зміни (табл. 2, 3).

При дослідженні імунного статусу хворих на тлі лікування препаратами ІФН (як ін'єкційними, так і Ліпофероном), були відмічені наступні позитивні зміни: підвищення рівня CD-4, ІРІ, зниження ЦІК, сенсibiliзації до NSE, аутоантитіл до ЗБМ, що свідчить про активацію клітинної ланки імунітету та значне зниження рівня аутоімунної агресії.

З побічних явищ застосування ін'єкційних препаратів ІФН відмічались виражений грипоподібний синдром, лейкопенія, астено-невротичний синдром, депресія. При лікуванні препаратом Ліпоферон з побічних ефектів відмічався лише короткотривалий субфебрилітет.

Таблиця 2

Імунологічні показники хворих, що отримували ацикловір та Ліпоферон

Імунологічні показники	N	I-група, n=11	
		До лікування	Після лікування
Лімфоцити, %	30–36	29,0	34,5
CD-3, %	56–65	61,8	65,3
CD-4, %	25–35	30,7	33,45
Імунорегуляторний індекс	1,2–1,4	1,07	1,2
ЦІК, у.о.	70–80	95,0	80,0
Сенсибілізація NSE, %	3–6	32,0	23,0
Сенсибілізація до ЗБМ, %	5–7	22,0	14,0
Сенсибілізація нейтрофілів альбуміном, %	5–10	14,0	11,0
ІФА рівень аутоантитіл (ЗБМ), у.о.	25–27	24,1	18,8

Таблиця 3

Імунологічні показники хворих, що отримували ацикловір та ін'єкційні препарати ІФН

Імунологічні показники	N	II-група, n=14	
		До лікування	Після лікування
Лімфоцити, %	30–36	32,80	30,50
CD-3, %	56–65	61,85	62,50
CD-4, %	25–35	32,41	34,06
Імунорегуляторний індекс	1,2–1,4	1,09	1,25
ЦІК у.о.	70–80	128,00	105,00
Сенсибілізація NSE, %	3–6	12,65	9,30
Сенсибілізація до ЗБМ, %	5–7	19,0	15,0
Сенсибілізація нейтрофілів альбуміном, %	5–10	13,0	12,0
Сенсибілізація нейтрофілів альбуміном, %	5–10	14,0	11,0
ІФА рівень аутоантитіл (ЗБМ), у.о.	25–27	29,68	25,21

Висновки

1. Наведені результати свідчать про ефективність, зручність у застосуванні та хорошу переносимість препарату рекомбінантного ІФН- $\alpha 2b$ для перорального застосування Ліпоферон при герпесвірусних ураженнях нервової системи.

2. Ліпоферон стимулює клітинну ланку та знижує явища аутоімунної агресії.

3. Ліпоферон може бути включений до комплексного етіопатогенетичного лікування хворих з ураженнями нервової системи герпесвірусної етіології.

Література

1. World Health Organization (1999) // WHO monographd medicinal plants. – Geneva, 1999. – Vol. 1. – P. 86–94.
2. World Health Organization (2000) // WHO monographd medicinal plants. – Geneva, 2002. – Vol. 2. – P. 5–11.
3. Bradley B.M. Herpes simplex virus-1 and varicella-zoster virus latency in human ganglia / B.M. Bradley, D.Q. Bloom, R.J. Cohrs [et al.]. // *Neuro.Virol.* – 2003. – Vol. 9. – P. 194–204.
4. Liu Y.J. IPC: professional type 1 interferon-producing cells and plasmacytoid dendritic cell precursors / Y.J. Liu // *Annu. Rev. Immunol.* – 2005. – Vol. 23. – P. 275–306.
5. Fensterl V. Interferons and viral infections / V. Fensterl, G.C. Sen // *Biofactors.* – 2009. – Vol. 35 (1). – P. 14–20.
6. Kucheryanu V.G. Progress in Drug Delivery Systems / V.G. Kucheryanu, V.V. Yurasov, G.N. Kryzhanovsky [et al.]. – Tokyo: Biomedical Research Foundation, 1996. – P. 179–182.
7. Ozato K. Another road to interferon: Yasuichi Nagano's journey / K. Ozato, K. Uno, Y. Iwakura // *J. Interferon Cytokine Res.* – 2007. – Vol. 27 (5). – P. 349–352.
8. Европейские стандарты диагностики и лечения заболеваний, передаваемых половым путем. – М., Мед. л-ра, 2003. – 264 с.
9. Колокольцов А.А. Терапевтична ефективність Ліпоферону ліпосомального в профілактиці і лікуванні вірусних інфекцій / А.А. Колокольцов, В.В. Золін, С.Н. Таргонський, Н.Б. Бажутін // *Здоров'я України.* – 2007. – № 7. – С. 74–75.
10. Бажутін Н.Б. Перспективи використання ліпосомальних препаратів у медичній практиці / Н.Б. Бажутін, В.В. Золін, А.А. Колокольцов, С.Н. Таргонський // *Здоров'я України.* – 2007. – № 3. – С. 71.
11. Каримова И.М. Герпесвирусная инфекция (диагностика, клиника, лечение) / И.М. Каримова. – М., 2004.
12. Волошина Н.П. Оптимизация лечения хронических герпетических нейроинфекций с использованием противовирусной терапии / Н.П. Волошина, И.Л. Левченко // *Ліки України.* – 2009. – № 3 (129). – С. 39–42.
13. Isaacs A. Virus interference I. The interferon / A. Isaacs, J. Lindenmann // *Proc. R. Soc.* – 1957. – Vol. 147. – P. 258–267.
14. Воронцова А.Л. Интерфероны и их применение в клинической онкологии / А.Л. Воронцова, Ю.И. Кудрявец, В.Е. Жильчук // *Здоровье женщины.* – 2003. – Т. 4, № 16. – С. 8-12.
15. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии / Ф.И. Ершов. – М.: Медицина, 1996. – 239 с.
16. Пальцев М.Л. Межклеточные взаимодействия. / М.Л. Пальцев, А.А. Иванов. – М.: Медицина, 1995. – 234 с.

Новый препарат рекомбинантного интерферона для перорального использования (Липоферон) в лечении поражений центральной нервной системы герпесвирусной этиологии

**А.А. РУДЕНКО, Л.В. МУРАВСКАЯ, П.А. ДЬЯЧЕНКО,
Б.А. ПАРХОМЕЦ, Е.Г. АНДРЕЕВА, П.В. КРУГЛИКОВ, Ж.П. СИДОРОВА**

Проведено обследование 25 пациентов с герпесвирусным поражением центральной нервной системы, получавших совместно со специфической противовирусной терапией препараты рекомбинантного интерферона- $\alpha 2b$. Выявлено, что назначение препаратов интерферона снижает длительность явлений неврологического дефицита, способствует стимуляции клеточного звена иммунного ответа и снижению явлений аутоиммунной агрессии. Таким образом, Липоферон может быть включен в комплексное этиопатогенетическое лечение больных с поражениями нервной системы герпесвирусной этиологии.

Ключевые слова: герпесвирусные поражения, нервная система, интерферон, липосомы, противовирусная терапия

New recombinant interferon for oral using (Lipoferon) in the treatment of defeat of central nervous system herpesviral aetiology

**A.A. RUDENKO, L.V. MURAVSKA, P.A. DYACHENKO,
B.A. PARKHOMETS, O.G. ANDREEVA, P.V. KRUGLIKOV, Z.P. SIDOROVA**

A survey undertaken 25 patients with herpesviral injures of the central nervous system treated in conjunction with specific antiviral therapy preparations of recombinant interferon- $\alpha 2b$. Revealed that the appointment of drugs interferon reduces the duration of the phenomena of neurological deficit, helps stimulate the cellular level of immune response and reduce the effects of autoimmune aggression. Thus, Lipoferon can be incorporated into the complex etiopathogenetic treatment of patients with injures of the nervous system herpetic etiology.

Key words: herpesviral injures, nervous system, interferon, liposomes, antiviral therapy

УДК: 616.831.9-002 : 612.017.1 : 616.153.96-053.2

Уровень ЭТ, С-реактивного белка и антиэндотоксиновый иммунитет при тяжелых формах гнойных менингитов у детей

Н.В. РЫМАРЕНКО, А.И. ГОРДИЕНКО, А.А. БАКОВА

г. Симферополь, АР Крым

Проведены исследования у 22 детей, больных тяжелыми формами гнойных менингитов, протекающих на фоне эндотоксинемии кишечного происхождения. Выявлены нарушения в системе ЭТ/антиэндотоксиновый иммунитет в остром периоде заболевания. Показано, что использование иммуноглобулина для внутривенного введения с первых часов заболевания, способствует устранению депрессии анти-ЭТ-IgM и более быстрому снижению концентрации ЭТ в сыворотке крови.

Ключевые слова: гнойный менингит, эндотоксин, антиэндотоксиновый иммунитет, С-реактивный белок, дети

В формировании системной эндотоксинемии при тяжелом течении инфекционных заболеваний у детей важное значение имеет не только