УДК 616.988.73-618.146
© Черкасова В.С., 2011

ЕФЕКТИВНІСТЬ НУКЛЕЇНАТУ В ТЕРАПІЇ ГЕРПЕТИЧНОЇ ІНФЕКЦІЇ

Черкасова В.С.

ДЗ «Луганський державний медичний університет»

Вступ. Герпетична інфекція (ГІ) – це інфекційні хвороби, що викликані широко розповсюдженими представниками сімейства Herpesviridae, що містить більш ніж 80 представників [5, 6]. Віруси мають подібну структуру та низку загальних антигенів. На підставі особливостей будови геному, репродукції та дії на клітини віруси герпеса розподіляють на підсімейства Alphaherpesvirinae, Betaherpesvirinae та Gammaherpesvirinae [18]. Відомо, що при хронічній ГІ суттєво порушується продукція цитокінів, у зв'язку з чим потрібно застосування імуноактивних препаратів, які нормалізують цитокіновий профіль крові [4].

Серед лікарських препаратів, що застосовуються для лікування ГІ, найбільшого поширення в клінічній практиці набули синтетичні аналоги пуринових нуклеозидів, що інгібують ключові ферменти реплікації вірусу простого герпесу (ВПГ) – ацикловір, валцикловір, фамцикловір та інші [19]. Проте досвід тривалого застосування цих засобів показав істотне зниження клінічного ефекту в часі, що зумовлено з одного боку утворенням резистентних штамів ВПГ, а з іншого погіршенню імунологічного статусу хворих на тлі тривалої хіміотерапії [17, 20]. Внаслідок цього в даний час найбільша увага приділяється розробці комбінованих методів лікування із застосуванням аналогів нуклеозидів, інгібіторів ферментів, цитокінів та індукторів інтерферону [1, 3].

Нашу увагу привернув сучасний лікарський препарат нуклеїнат, що є низькомолекулярною, високоочищеною дріжджовою РНК з молекулярною масою 7000 дальтон [2, 12]. Як препарат очищеної РНК нуклеїнат є стимулятором лейкопоезу у кістковому мозку, відновлюючи диференціацію, якісний та кількісний склад клітин кісткового мозку і периферичної крові [2]. Нуклеїнат нормалізує клітинний імунітет, підвищуючи міграцію і кооперацію Т- і В-лімфоцитів та фагоцитарну активність макрофагів, посилюючи активність факторів неспецифічної резистентності [10, 11, 15, 16]. Препарат володіє протизапальною активністю та пригнічує підвищену агрегацію тромбоцитів [13]. Встановлена також гепато- та кардіопротективна активність нуклеїнату [14].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана відповідно до основного плану науково-дослідних робіт (НДР) Луганського державного медичного університету і являє собою фрагмент теми НДР «Імунологічні механізми патогенезу хронічних та рецидивуючих інфекцій, імунокорекція та імунореабілітація» (№ держреєстрації 0105U002307).

Метою роботи стало проведення рандомізованого клініко-лабораторного дослідження ефективності нуклеїнату для лікування ГІ.

Матеріал та методи дослідження. До клінічного дослідження були включені хворі на ГІ, які задовольняли таким умовам: вік 19-50 років та відсутність важких супутніх захворювань. Діагноз ГІ встановлювався на підставі клініко-епідеміологічних даних і підтверджувався лабораторними методами: полімеразною ланцюговою реакцією та імуноферментним аналізом.

Всього було обстежено 115 пацієнтів, з них 42 чоловіки та 73 жінки, середній вік складав в середньому 33,9±10,3 років. Діагноз H. labialis був встановлений 43 пацієнтам, H. henitalis - 64, поєднана форма зареєстрована у 8 осіб. Тривалість захворювання коливалася від 0,5 років до 12 років, складаючи в середньому 4,1±0,8 років. Раніше використовували ацикловір або його аналоги в лікуванні ГІ 35 пацієнтів.

Для оцінки ефективності нуклеїнату в лікуванні ГІ було сформовано три групи хворих, рандомізованих за статтю, віком та клінічною формою хвороби. Перша група хворих (I група), що складалась з 38 пацієнтів, під час чергового рецидиву ГІ отримувала нуклеїнат по 0,25 г 4 рази на добу внутрішньо після їди 3 тижні поспіль. Друга група хворих (II група) з 37 осіб під час рецидиву отримувала ацикловір по 0,2 г п'ять разів на день 5 днів поспіль. Третя група (III група), до складу якої входило 42 пацієнта, під час рецидиву приймала нуклеїнат по 0,25 г 4 рази на добу внутрішньо після вживання їжі 3 тижні поспіль та додатково ацикловір по 0,2 г п'ять разів на день 5 днів поспіль.

Ефективність проведеної терапії оцінювалася за клінічними та деякими імунологічними критеріями оцінки перебігу ГІ. Для цього використовували такі клінічні показники: частота, тривалість та інтенсивність рецидивів. Інтенсивність проявів ГІ оцінювалась нами за п'ятибальною шкалою за розробленою оригінальною методикою.

З імунологічних параметрів досліджували рівні інтерферонів (α-ІФН та γ-ІФН) у крові за допомогою сертифікованих в Україні реагентів виробництва ТОВ «Протеиновый контур» (РФ – СПб) [9]. Дослідження кількості сироваткового інтерферону (СІФ) проводили за допомогою сертифікованих в Україні ІФА тест-систем виробництва НПО «Диагностические системы» (РФ – Нижній-Новгород).

За норму були прийняті показники, що отримані при обстеженні 35 здорових осіб, які проживають в аналогічних екологічних умовах. Отримані дані обробляли математично на персональному комп'ютері AMD Phenom II X4 955 Deneb із застосуванням стандартних пакетів прикладних програм [7], при цьому враховували основні принципи застосування статистичних методів у клінічних випробуваннях лікарських препаратів [8].

Отримані результати та їхній аналіз. При порівнянні дії препаратів на пацієнтів кожної групи було встановлено, що частота рецидивів у I групі хворих знизилася на достовірно більшу величину – в 4 рази ($P<0,05$), ніж у групі II та III. Згідно з цими результатами був зроблений висновок, що нуклеїнат більш ефективно зменшує частоту виникнення рецидивів ГІ, ніж ацикловір (табл. 1).

Середнє значення зниження тривалості рецидивів у пацієнтів I групи хоча й не було достовірно вище ($P>0,05$) ніж у хворих II групи, все ж таки було в 1,2 рази більше (2,1 проти 1,7 рази відповідно). А у пацієнтів III групи період клінічних

проявів ГІ достовірно скорочувався в 2,3 рази (P<0,05). Таким чином, в цілому, застосування нуклеїнату більш ефективно скорочує період маніфестації клінічних проявів ГІ в обстежених пацієнтів. Хоча ступінь прояву інфекції у пацієнтів усіх трьох груп знижувалась на достовірну величину, у хворих II групи зниження даного показника було достовірно меншим ніж у осіб I та III груп (в 1,7 рази проти 2,8 та 2,9 відповідно). Таким чином, на підставі результатів клінічного обстеження пацієнтів можна зробити висновок про те, що нуклеїнат, використовуваний як засіб лікування ГІ, в більшій мірі покращує основні клінічні показники стану хворого, ніж ацикловір, причому достовірних відмінностей між обраними клінічними показниками при застосуванні його в якості монотерапії або в сполученні з ацикловіром не виявлено.

Таблиця 1. Динаміка клінічних показників у хворих на ГІ (M±m)

Показники	I група (n=38)		II група (n=37)		III група (n=42)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Кількість рецидивів за рік	9,2±1,5	2,3±0,7*	9,5±2,3	4,4±1,3	9,3±2,0	3,9±1,2
Тривалість рецидивів (дні)	6,9±0,8	3,3±1,0	6,8±0,9	3,9±0,8	7,1±0,6	3,1±0,7*
Інтенсивність рецидивів (бали)	4,8±0,05	1,7±0,09*	4,9±0,03	2,9±0,09*Δ	4,7±0,08	1,6±0,08*

Примітка: в табл. 1 та 2 * – достовірність різниці між показниками в групі до та після лікування при P<0,05; Δ – достовірність різниці між показниками в групах після лікування при P<0,05.

Дані проведеного імунологічного обстеження свідчать про те, що у обстежених хворих з ГІ мали місце порушення в системі інтерфероногенезу, які проявлялися підвищенням рівня СІФ на тлі зниження вмісту α- та γ-ІФН в сироватці крові, що розцінювалось як неспроможність лімфоцитів периферичної крові, індукованих ВПГ в період маніфестації інфекційного процесу, до продукції ІФН (табл. 2).

Таблиця 2. Динаміка показників системи інтерферону хворих на ГІ (M±m)

Показники	I група (n=38)		II група (n=37)		III група (n=42)	
	до лікування	Після лікування	до лікування	Після лікування	до лікування	Після лікування
СІФ, МО/мл	5,17±0,05	3,11±0,03*Δ	5,11±0,09	4,27±0,08*Δ	5,15±0,04	2,51±0,02*
норма	(2,86±0,04) МО/мл					
α-ІНФ, пг/мл	8,43±0,4	15,2±0,6*	8,48±0,5	11,89±0,8Δ	8,45±0,3	16,9±0,7*
норма	(17,5±0,2) пг/мл					
γ-ІФН, пг/мл	30,45±0,8	55,9±0,2*	30,43±0,7	38,26±0,4*Δ	30,39±0,7	58,6±0,7*
норма	(58,2±0,9) пг/мл					

Як відображено у табл. 2, після завершення лікування рівень СІФ як під впливом ацикловіру (хворі II групи), так і нуклеїнату (пацієнти I групи), достовірно зменшувався в середньому в 1,2 рази та 1,7 рази відповідно, проте все ж таки його рівень у крові у хворих I та II груп залишався достовірно вище за норму (3,11±0,03 МО/мл та 4,27±0,08 МО/мл відповідно при нормі 2,86±0,04 МО/мл, P<0,05). Найбільш ефективним виявилося сполучення цих двох препаратів, їх сумісне призначення призводило до зниження вмісту СІФ в середньому в 2,1 рази (P<0,05) до 2,51±0,02 МО/мл, що було в межах норми. Із табл. 2 видно, що монотерапія нуклеїнатом (пацієнти I групи) та сполучення нуклеїната с ацикловіром (хворі III групи) призводили к достовірному збільшенню рівня продукції α-ІНФ, практично до меж норми (15,2±0,6 пг/мл та 16,9±0,7 пг/мл, P>0,05), тоді як у пацієнтів, які приймали тільки ацикловір, рівень продукції α-ІНФ Найбільш стимулюючий ефект в відношенні продукції α-ІНФ спостерігався у хворих III групи, які приймали одночасно нуклеїнат та ацикловір, кратність збільшення даного показника склала 2 рази (P<0,05). Для γ-ІФН було характерно достовірне збільшення його рівня в ході лікування у пацієнтів усіх трьох груп відносно вихідних даних. Проте у хворих II групи вміст γ-ІФН у крові залишався достовірно зниженим відносно норми – 38,26±0,4 пг/мл при нормі 58,2±0,9 пг/мл (P<0,05), тоді як у пацієнтів I та III груп – наближався до меж норми. Найбільша кратність збільшення даного показника була відмічена у хворих III групи – в 1,9 рази (P<0,05).

Таким чином, отримані дані клініко-імунологічного обстеження пацієнтів з ГІ свідчать про патогенетичну обґрунтованість та доцільність включення сучасного вітчизняного імуноактивного препарату нуклеїнату до комплексу лікування рецидивуючого герпесу, оскільки при застосуванні нуклеїнату вірогідно покращуються клінічні показники стану хворих, прискорюється досягнення стійкої ремісії хвороби, та при цьому відмічається нормалізація інтерферонового| статусу пацієнтів.

Висновки. 1. У пацієнтів із|із| ГІ при імунологічному дослідженні до початку лікування спостерігаються порушення інтерферонового| статусу, що проявляються| підвищенням рівня СІФ на тлі зниження вмісту α- та γ-ІФН у крові. Так, активність СІФ у хворих I групи до початку лікування була підвищена в середньому в 1,81 рази стосовно норми, у осіб II групи – в 1,79 рази, у пацієнтів III групи – в 1,8 рази; рівень α-ІФН у сироватці крові був знижений в середньому 2,1 рази у обстежених I групи, в 2,06 рази – у пацієнтів II групи та в 2,07 рази – у хворих III групи; концентрація γ-ІФН у сироватці крові хворих I та II групи була зменшеною відносно норми в середньому в 1,91 рази, у пацієнтів III групи – в 1,92 рази.

2. Застосування нуклеїнату в якості засобу лікування ГІ покращує клінічні показники стану хворих (частоту, тривалість та інтенсивність рецидивів), проте достовірних відмінностей між обраними клінічними показниками при застосуванні його в якості монотерапії або в сполученні з ацикловіром не виявлено.

3. Призначення нуклеїнату пацієнтам із ГІ сприяло нормалізації показників| системи інтерферону. Так, після завершення лікування рівень СІФ

як під впливом ацикловіру, так і нуклеїнату, достовірно зменшувався в середньому в 1,2 рази та 1,7 рази відповідно, а при сумісному їхньому введенні - в середньому в 2,1 рази. Рівень α-ІНФ у сироватці крові як при монотерапії нуклеїнатом, так і при сполученні нуклеїната с ацикловіром призводили до нормалізації концентрації цього інтерферону практично до меж норми, тоді як у пацієнтів, які приймали тільки ацикловір, рівень продукції α-ІНФ після лікування залишався нижче за межі норми в середньому в в 1,47 рази. Концентрація γ-ІФН у хворих, що приймали лише ацикловір, залишалася зниженою в середньому в 1,91 рази відносно норми, тоді як у пацієнтів, що приймали нуклеїнат як у монотерапії, так і у сполученні з ацикловіром, рівень цього інтерферону наближався до меж норми.

4. Отже, отримані дані свідчать про патогенетичну обґрунтованість та доцільність включення сучасного вітчизняного імуноактивного препарату нуклеїнату до комплексу лікування рецидивуючого герпесу, оскільки при застосуванні цього препарату вірогідно покращуються клінічні показники стану хворих, прискорюється досягнення стійкої ремісії хвороби, та при цьому відмічається нормалізація інтерферонового| статусу пацієнтів.

ЛІТЕРАТУРА:

1. **Бондарчук О.Б.** Імунореабілітація імунодефіцитних порушень з проявами герпесвірусної інфекції 1/2типу / **О.Б. Бондарчук, Т.Н. Берко**: матеріали VIII междисциплінарної науково-практичної конференції [«Епідеміологія, імунопатогенез, діагностика, лікування хламідіозу та TORCH-інфекцій»] (Київ, 25-26 листопада 2008 р.) / Імунологія та алергологія. – 2008. - № 3. – С. 85-86.
2. **Земсков А.М**. Иммунокорригирующие нуклеиновые препараты и их клиническое применение / **А.М. Земсков, В.Г. Передерий, В.М. Земсков**. - Київ: Здоров'я, 1994. - 232 с.
3. **Иванов О.Л.** Рациональный выбор терапии простого герпеса: учебное пособие / **О.Л. Иванов, А.А. Халдин, М.А. Самгин**. – М., 2002. – 20 с.
4. Изменения продукции иммунорегуляторных цитокинов мононуклеарами крови при хронической герпесвирусной инфекции / **В.В. Новицкий, И.О. Наследникова, Н.В. Рязанцева** [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2005. – № 5. – С. 43–45.
5. Инфекционные болезни и эпидемиология / **В.И. Покровский, С.Г. Пак, Н.И. Брико, Б.К. Данилкин**. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – С. 398-404.
6. **Исаков В.А.** Герпесвирусные инфекции человека / **В.А. Исаков, Е.И. Архипова, Д.В. Исаков.** – М.: Спец. лит, 2006. – 304 с.
7. **Лапач С.Н.** Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / **С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич**. – Киев: Морион, 2000. – 320 с.
8. **Лапач С.Н.** Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / **С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич**. – Киев: Морион, 2002. – 160 с.
9. Микрометод определения интерферонового статуса человека в пробах цельной крови / **И.В. Дзюблик, Л.Д. Кривохатская, Е.П Трофименко, Е.В. Ковалюк** // Лабораторная диагностика. – 2001. – №1. – С. 34-37.
10. Нуклеїнат: інструкція для медичного застосування / Затверджена 17.08.07 р. Наказом МОЗ України № 483.
11. Опыт применения нуклеината в лечении часто и длительно болеющих пациентов / **Ж.Д. Семидоцкая, И.А. Чернякова, Т.В. Бездетко** [и др.] // Новости медицины и фармации. – 2007. – № 16 (222). – С. 44-48.
12. **Ткачук А.И**. Нуклеинат: применение в терапевтической практике / **А.И. Ткачук** // Еженедельник аптек. – 2003. - № 12 (383). – С. 41-43.
13. **Ткачук З.Ю.** Вплив препаратів нуклеїнових кислот на агрегацію тромбоцитів in vitro / **З.Ю. Ткачук** // Доповіді Національної академії наук України. – 2008. - № 8. – С. 164-168.
14. **Ткачук З.Ю**. Экспериментальное исследование кардиопротективной активности рибонуклеиновой кислоты при катехоламиновом инфаркте миокарда // **З.Ю. Ткачук, Л.А. Чайка, В.В. Либина** // Вісн. фармації та фармакології. – 2009. - № 3. – С. 14-18.
15. **Фролов В.М.** Ефективність нуклеїнату при імунокорекції вітряної віспи / **В.М. Фролов, І.В. Лоскутова** // Український медичний альманах. – 2008. – Т. 11, № 4. – С. 170-174.
16. **Фролов В.М**. Влияние нуклеината на состояние макрофагальной системы у больных с синдромом повышенной утомляемости / **В.М. Фролов, И.В. Лоскутова, Н.А. Пересадин** // Імунологія та алергологія. – 2009. - № 2-3. – С. 138-141.
17. Характеристика больных герпесвирусной инфекцией – «неответчиков» на специфическую терапию ацикловиром /**Л.М. Алимбарова, А.А. Лазаренко, Н.Д. Львов, И.Ф. Баринский**: материалы III ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням (Москва, 28 марта – 30 марта 2011 г.) / Инфекционные болезни. – 2011. – Т. 9. – С. 16.
18. **Dordevic H**. Serological response to herpes simplex virus type 1 and 2 infection among women of reproductive age / **H. Dordevic** // Med. Pregl. – 2006. – № 59 (11-12). – P. 591 – 597.
19. **Spruance S.L.** Treatment of Herpes Simplex Labials / **S.L. Spruance, J.D. Kriesel** // The J. of the IHMF «Herpes». – 2002. – Vol. 9, № 3. – P. 64 –69.
20. Unexpected high prevalence of herpes simplex virus (HSV) type 2 seropositivity and HSV genital shedding in pregnant women living in an East Paris suburban area / **J. Legoff, E. Saussereau, M.C. Boulanger** [et al.] // Int. J. STD AIDS. – 2007. – № 18 (9). – P. 593 – 595.

Черкасова В.С. Ефективність нуклеїнату в терапії герпетичної інфекції // Український медичний альманах. – 2011. – Том 14, № 2. – С. 237-239.

При проведенні клініко-імунологічного обстеження пацієнтів з герпетичною інфекцією на тлі застосування різних схем лікування встановлено переваги схеми, що передбачає одночасне застосування ацикловіру та нуклеїнату, що проявляється в більш значному покращенні клінічних показників та показників системи інтерферону, ніж при монотерапії ацикловіром або нуклеїнатом.

Ключові слова: герпетична інфекція, інтерферон, нуклеїнат.

Черкасова В.С. Эффективность нуклеината в терапии герпетической инфекции // Український медичний альманах. – 2011. – Том 14, № 2. – С. 237-239.

При проведении клинико-иммунологического исследования пациентов с герпетической инфекцией на фоне применения разных схем лечения установлены преимущества схемы, которая предусматривает одновременное использование ацикловира и нуклеината, что проявляется в более значимом улучшении клинических и показателей и показателей системы интерферона, чем при монотерапии ацикловиром или нуклеинатом.

Ключевые слова: герпетическая инфекция, интерферон, нуклеинат.

Chercasova V. Effectiveness nucleinat in therapy of herpetic infection // Український медичний альманах. – 2011. – Том 14, № 2. – С. 237-239.

In carrying out clinical and immunological studies of patients with herpetic infection during treatment with different regimens established benefits of the scheme, which provides simultaneous use of aciclovir and nucleinat that is manifested in a significant improvement in clinical indicators, and indexes of interferon's system monotherapy than with aciclovir or nucleinat.

Key words: herpetic infection, interferon, nucleinat.

Надійшла 11.01.2011 р.
Рецензент: проф. Ю.Г.Бурмак