

ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ГУМОРАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НА ГЕРПЕСВІРУСНУ ІНФЕКЦІЮ ПРИ ЛІКУВАННІ НУКЛЕІНАТОМ**Черкасова В.С.***ДЗ «Луганський державний медичний університет»*

Вступ. Згідно сучасним уявленням, захисну роль, при інфікуванні організму вірусом простого герпесу (ВПГ), відіграють різноманітні специфічні та неспецифічні гуморальні та клітинні фактори імунітету, що пов'язані з кооперацією віруснейтралізуючих антитіл, макрофагів, лімфоцитів та лейкоцитів, інтерферону, а клінічна маніфестація герпетичної інфекції пов'язана з порушеннями функцій імунної системи та здібністю ВПГ негативно впливати на імунну відповідь [1, 5].

Терапія герпесвірусної інфекції (ГВІ) являє значні труднощі в зв'язку з рецидивуючим перебігом захворювання, багатоосередковим характером ураження, нерідко прогресуючими морфологічними змінами в тканинах та вираженими імунологічними зсувами в організмі хворих [3, 6, 12]. В теперішній час невдачі при лікуванні хворих на ГВІ складають від 15 до 50%. Такий великий діапазон коливань залежить не тільки від біологічних особливостей ВПГ, але й від стану імунологічної реактивності організму хворих, характеру взаємодії макроорганізму та збудника, а також фармакокінетичних властивостей лікарських препаратів, що використовують при лікуванні ГВІ [2, 13].

Нашу увагу привернув імуноактивний препарат нуклеїнат, який є низькомолекулярною, високоочищеною дріжджовою РНК з молекулярною масою 7000 дальтон та з послідовністю 23-25 нуклеотидів [7]. Препарат стимулює міграцію стовбурових клітин із кісткового мозку та збільшує утворення клітин імунологічної пам'яті. У людей з придбаними імунодефіцитами різного походження нуклеїнат нормалізує рівні Т- і В-клітин при їх зниженому вмісті, їхню функціональну активність, істотно стимулює продукцію Т-хелперів і Т-супресорів, усуває дисбаланс популяцій лімфоцитів, нормалізує вміст антигенреактивних клітин і сироваткових імуноглобулінів класів G, A, M, зменшує кількість нульових лімфоцитів, індукує вироблення ендogenous інтерферону [8, 10]. Нуклеїнат збільшує фагоцитарну активність перитонеальних фагоцитів і лейкоцитів, активує полі- та мононуклеари, посилює хемотаксис. Нуклеїнат володіє і протівірусним ефектом, тому що характеризується інтерферогенною активністю. Крім того, препарат володіє протизапальними властивостями, інгібує окисні процеси у клітинних мембранах, стабілізує мембрани клітин, оптимізує окисно-відновні процеси у тканинах та прискорює процеси регенерації [9].

Зв'язок роботи з науковими програма-

ми, 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 даної роботи стало вивчення впливу нуклеїнату на деякі показники гуморального імунітету у хворих на ГВІ.

Матеріал та методи дослідження. Під наглядом знаходилося 97 пацієнтів (62 жінки та 35 чоловіків) з діагнозом ГВІ, підтвердженим методом полімеразної ланцюгової реакції та даними імуноферментного аналізу, в період клінічно маніфестного рецидиву хвороби. Середній вік пацієнтів складав $25,4 \pm 3,7$ роки.

Для оцінки ефективності нуклеїнату хворі на ГВІ були розподілені на дві групи, рандомізовані за статтю, віком та клінічною формою захворювання. Основну групу склали 47 хворих, які отримували ацикловір внутрішньо по 200 мг 5 раз на день протягом 5 днів в поєднанні з застосуванням нуклеїнату по 0,25 г 4 рази на добу внутрішньо після їди 3 тижні поспіль. Група порівняння (50 пацієнтів) лікувалися загальноприйнятим методом (ацикловір) без застосування нуклеїнату або яких-небудь інших імуноактивних препаратів. Всім хворим також призначалась місцева терапія у вигляді аплікацій на уражені ділянки 5% ацикловірової мазі.

Оцінку ефективності лікування здійснювали за динамікою вмісту імуноглобулінів (Ig) основних класів - A, M та G в сироватці крові обстежених хворих, яке визначали методом радіальної імунодифузії в агарі за Mancini [11] з застосуванням специфічних антисироваток до імуноглобуліну кожного класу.

За норму були прийняті показники, що отримані при обстеженні 35 здорових осіб, які проживають в аналогічних екологічних умовах. Статистичну обробку отриманих результатів дослідження проводили на персональному комп'ютері AMD Phenom II X4 955 Deneb із застосуванням стандартних пакетів прикладних програм, при цьому враховували основні принципи використання статистичних методів у клінічних дослідженнях [4].

Отримані результати та їхній аналіз. У більшості хворих – 56 (57,7%) – клінічні прояви були характерними для генітальної форми ГВІ, у 34 осіб (35,1%) – для орофасціальної ГВІ та у 7 (7,2%) пацієнтів була зареєстрована

поєднана форма ГВІ.

Скарги хворих були однотипові: наявність на шкірі обличчя (при *H. labialis*) або статевих органів (при *H. genitalis*) характерних елементів герпетичного висипу, свербіжу, печії, набряку та інших локальних дискомфортних відчуттів. Частина хворих скаржилися також на підвищення температури тіла, загальну слабкість, нездужання, зниження апетиту й працездатності.

Вивчення концентрації імуноглобулінів сироватки крові основних класів - А, М і G під час клінічної маніфестації ГВІ виявило їхні суттєві зміни у всіх обстежених хворих (таблиця). У більшості з них (91 пацієнт; 93,8%) спостерігалась дисімуноглобулінемія, яка характеризувалась зниженням рівнів IgA та IgG при паралельному збільшенні вмісту в сироватці крові IgM, при цьому кратність зниження IgA у обстеже-

них пацієнтів склала 1,7 рази, IgG – 1,4, а концентрація IgM збільшувалась в 1,3 рази відносно норми ($P < 0,05$). Більш істотні зміни рівнів імуноглобулінів основних класів в сироватці крові відмічалось у хворих з частими рецидивами ГВІ в анамнезі.

У решти 6 (6,2%) хворих на ГВІ відмічалась дисімуноглобулінемія, що характеризувалась різноспрямованими змінами концентрації вивчених імуноглобулінів. Так у пацієнтів з давністю захворювання понад 8 років відмічалось зниження вмісту IgM в сироватці крові в середньому до $1,09 \pm 0,02$ г/л ($P < 0,05$), а у хворих з супутньою патологією гепатобіліарної системи (некалькульозний холецистит, дискінезія жовчовивідних шляхів) спостерігалось статистично значуще підвищення рівня IgA (до $2,28 \pm 0,01$ г/л при нормі $1,85 \pm 0,12$ г/л; $P < 0,05$).

Таблиця. Вплив нуклеїнату на вміст імуноглобулінів у сироватці крові хворих на ГВІ (M \pm m)

Показники	Норма	Основна група (n=47)		Група порівняння (n=50)		P
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	
IgA, г/л	$1,85 \pm 0,12$	$1,06 \pm 0,1^*$	$1,69 \pm 0,2$	$1,08 \pm 0,1^*$	$1,11 \pm 0,1^*$	$< 0,05$
IgM, г/л	$1,24 \pm 0,02$	$1,61 \pm 0,01^*$	$1,23 \pm 0,03$	$1,62 \pm 0,01^*$	$1,42 \pm 0,02^*$	$< 0,05$
IgG, г/л	$13,8 \pm 0,6$	$9,85 \pm 0,3^*$	$14,2 \pm 0,5$	$9,83 \pm 0,2^*$	$11,1 \pm 0,2^*$	$< 0,05$

Примітка: * - достовірність різниці між нормою і показником в групі при $P < 0,05$; стовпчик P – достовірність різниці між показниками в основній групі та групі порівняння після лікування.

У пацієнтів основної групи в динаміці лікування реєструвалася чітко виражена позитивна динаміка вмісту сироваткових імуноглобулінів, більш виражена для IgA, кратність зростання якого склала 1,6 рази ($P < 0,05$), при цьому рівень IgA наприкінці лікування був в межах норми – $1,69 \pm 0,2$ г/л (таблиця). Концентрація IgG перевищувала початковий рівень в середньому в 1,4 рази ($P < 0,05$) та на момент закінчення лікування достовірно не відрізнялась від норми, а у 8 (20,5%) пацієнтів – навіть перевищувала верхню межу норми. Рівень IgM зменшувався в 1,3 рази та дорівнював $1,23 \pm 0,03$ г/л, що було в межах норми.

Традиційне лікування приводило також до позитивної динаміки імуноглобулінів сироватки крові у хворих групи порівняння, але значно менш вираженої ніж у пацієнтів основної групи. При цьому менш значущим було зростання IgA (до $1,11 \pm 0,1$ г/л; $P > 0,05$ відповідно початкового рівня), тоді як кратність збільшення IgG була дещо вищою та склала в середньому 1,1 рази, а рівень IgM зменшився також в 1,1 рази. Проте, на момент закінчення лікування всі вивчені імуноглобуліни все ж таки залишалися достовірно зміненими щодо відповідних показників норми ($P < 0,05$).

Висновки: 1. У більшості хворих на ГВІ (93,8%) під час рецидиву мало місце достовірне зниження IgA та IgG (в 1,7 та 1,4 рази відповідно) при паралельному підвищенні вмісту в сироватці крові IgM, який розглядають як маркер гострого запалення, – в середньому 1,3 рази відносно норми, що свідчить про неповноцінну повторну імунну відповідь та про недостатнє переключення синтезу $IgM \rightarrow IgG \rightarrow IgA$ під час рецидиву захворювання.

2. У 6,2% пацієнтів із діагнозом ГВІ відмічалась дисімуноглобулінемія, яка характеризувалась різноспрямованими змінами концентрації вивчених імуноглобулінів, що залежало від наявності супутньої соматичної патології та давності захворювання.

3. Включення нуклеїнату до комплексу лікування ГВІ сприяло відновленню або суттєвому покращенню вивчених гуморальних імунних показників, більш вираженому для IgA, кратність зростання якого склала 1,6 рази ($P < 0,05$), що свідчить про підвищення активності гуморальної ланки імунітету.

4. Вищенаведене дозволяє вважати патогенетично обґрунтованим, доцільним та перспективним використання нуклеїнату в терапії хворих на ГВІ.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Дисбаланс программированной гибели CD4 и CD8-лимфоцитов при хронической вирусной инфекции / О. Е. Чечина, О. Б. Жукова, Н. В. Рязанцева [и др.] // Гематология и трансфузиология. -

2008. - № 2. - С. 38 - 41.

2. Исаков В.А. Герпесвирусные инфекции человека / В.А. Исаков, Е.И. Архипова, Д.В. Исаков. – М.: Спец. лит, 2006. – 304 с.

3. Каримова И.М. Герпесвирусная инфекция / И.М. Каримова. – М.: МИА, 2004 – 120 с.
4. Лапач С.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – К.: Морион, 2002. – 160 с.
5. Мавров И. И. Герпес-вирусная инфекция: глобальная проблема здравоохранения / И. И. Мавров // Дерматология та венерология. - 2007. - № 1. - С. 3 - 8.
6. Мигунов А. И. Герпес. Современный взгляд на лечение и профилактику / Мигунов А. И. - М. : ИГ «Весь», 2007.- 128 с.
7. Нуклеїнат: інструкція для медичного застосування / Затверджена 17.08.07 р. Наказом МОЗ України № 483.
8. Опыт применения нуклеината в лечении часто и длительно болеющих пациентов / Семидоцкая Ж.Д., Чернякова И.А., Бездетко Т.В. [и др.] // Новости медицины и фармации. – 2007. – № 16 (222).
9. Фролов В.М. Влияние нуклеината на состояние макрофагальной системы у больных с синдромом повышенной утомляемости / В.М. Фролов, И.В. Лоскутова, Н.А. Пересадин // Иммунология та алергологія. – 2009. - № 2-3. – С. 138-141.
10. Фролов В.М. Эффективность нуклеинату при иммунокорекції вітряної віспи / В.М. Фролов, І.В. Лоскутова // Український медичний альманах. – 2008. – Т. 11, № 4. – С. 170-174.
11. Mancini G. Immunochemical quantitation of antigens by simple radial immunodiffusion / G. Mancini, A. Carbonaza, J. Heremans // Immunochimistry. - 1965. - № 1. - P. 235 - 264.
12. Patterns of herpes simplex virus shedding over 1 month and the impact of acyclovir and HIV in HSV-2-seropositive women in Tanzania / C. Tanton, H. Weiss, J. Legoff [et al.] // J. Sex. Transm. Infect. – 2011. – Jun 8. – P. 238-249.
13. Use of acyclovir for suppression of human immunodeficiency virus infection is not associated with genotypic evidence of herpes simplex virus type 2 resistance to acyclovir: analysis of specimens from three phase III trials / D. Watson-Jones, A. Wald, C. Celum [et al.] // J. Clin Microbiol. – 2010. —№ 48(10). – P. 3496-3503.

Черкасова В.С. Динаміка показників гуморального імунітету у хворих на герпесвірусну інфекцію при лікуванні нуклеїнатом // Український медичний альманах. – 2011. – Том 14, № 4. – С. 212-214.

У більшості пацієнтів із герпесвірусною інфекцією (ГВІ) під час клінічної маніфестації захворювання має місце дисімунглобулінемія сироватки крові з достовірним зниженням концентрації IgA та IgG при паралельному підвищенні вмісту IgM. Включення нуклеїнату до комплексу лікування ГВІ сприяло відновленню або суттєвому покращенню вивчених гуморальних імунних показників, що свідчить про підвищення активності гуморальної ланки імунітету.

Ключові слова: герпесвірусна інфекція, гуморальний імунітет, імуноглобуліни, нуклеїнат

Черкасова В.С. Динамика показателей гуморального иммунитета у больных герпесвирусной инфекцией при лечении нуклеинатом // Український медичний альманах. – 2011. – Том 14, № 4. – С. 212-214.

У большинства пациентов с герпесвирусной инфекцией (ГВИ) во время клинической манифестации заболевания имеет место дисиммуноглобулинемия сыворотки крови с достоверным снижением концентрации IgA и IgG при параллельном повышении содержания IgM. Включение нуклеината в комплекс лечения ГВИ способствовало восстановлению или существенному улучшению изученных гуморальных иммунных показателей, которое свидетельствует о повышении активности гуморального звена иммунитета.

Ключевые слова: герпесвирусная инфекция, гуморальный иммунитет, иммуноглобулины, нуклеинат

Chercasova V. Dynamics of indexes of humoral immunity for patients with herpetic infection at treatment of nucleinat // Український медичний альманах. – 2011. – Том 14, № 4. – С. 212-214.

At most patients with a herpetic infection (HI) during a demonstration of clinical disease occurs takes place dysimmunoglobulin] wheys of blood with the reliable decline of concentration of IgA and IgG at the parallel increase of maintenance of IgM. At plugging of nucleinat in the complex of treatment of HI was instrumental in renewal or substantial improvement of the studied humoral immune indexes, which testifies to the increase of activity of humoral link of immunity.

Key words: herpetic infection, humoral immunity, immunoglobulin, nucleinat

Надійшла 14.06.2011 р.
Рецензент: проф. В.В.Сімрок