

## ВЛИЯНИЕ ЦИКЛОФЕРОНА НА ОБМЕН ОКСИДА АЗОТА У БОЛЬНЫХ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Черкасова В.С.

ГУ «Луганский государственный медицинский университет»

**Черкасова В.С.** Вплив циклоферону на обмін оксиду азоту у хворих на герпетичну інфекцію // Український морфологічний альманах. – 2011. – Том 9, № 2. – С. 116-119.

Вивчений вплив циклоферону на обмін оксиду азоту у хворих на герпетичну інфекцію (ГІ). Встановлено, що включення циклоферону до комплексу лікування хворих на ГІ сприяє нормалізації концентрації у сироватці крові кінцевих продуктів обміну оксиду азоту.

**Ключові слова:** герпетична інфекція, оксид азоту, циклоферон, лікування.

**Черкасова В.С.** Влияние циклоферона на обмен оксида азота у больных синдромом герпетической инфекции // Украинский морфологический альманах. – 2011. – Том 9, № 2. – С. 116-119.

Изучено влияние циклоферона на обмен оксида азота у больных герпетической инфекцией (ГИ). Установлено, что включение циклоферона в комплекс лечения больных ГИ способствует нормализации концентрации в сыворотке крови конечных продуктов обмена оксида азота.

**Ключевые слова:** герпетическая инфекция, оксид азота, циклоферон, лечение.

**Chercasova V.** Cycloferon influence on the exchange of nitric oxide for the patients with herpetic // Український морфологічний альманах. – 2011. – Том 9, № 2. – С. 116-119.

Cycloferon influence on the exchange of nitric oxide for the patients with herpetic infection (HI) was studied. It was set that cycloferon setting in the complex of treatment of patients of HI provides normalization of nitric oxide metabolites concentration in the serum.

**Key words:** herpetic infection, nitric oxide, cycloferon, treatment.

**Введение.** В практической деятельности врачи многих специальностей встречаются с заболеваниями, обусловленными вирусами семейства *Herpesviridae*, представители которого вызывают, как правило, оппортунистические инфекции [2, 7]. Для этих вирусов характерна значительная вариабельность, убиквитарность, высокая контагиозность, полиморфизм клинических проявлений и нередко резистентность к стандартной противовирусной терапии [2, 15]. Использование лечебных препаратов (интерферонов и их индукторов, противовирусных препаратов) прекращает острую фазу заболевания, однако приводит к развитию и поддержке латенции ВПГ [4, 19]. Кроме латенции в нейроны ганглий ВПГ был обнаружен также и в эндотелии кровеносных сосудов биоптатов различных органов [17]. Это подтверждает гипотезу о вовлечении клеточных элементов стенки кровеносных сосудов и, в частности, эндотелия, выстилающего внутреннюю поверхность всех сосудов, с последующим развитием дисфункции и нарушений микроциркуляции, в патогенезе герпетической инфекции (ГИ) [4, 8].

С другой стороны, общеизвестно, что в генезе нарушений микроциркуляции важную роль играют биологические медиаторы, и в частности, оксид азота (NO) [1, 16]. Он представляет собой уникальный по своей природе и механизмам действия вторичный мессенджер в большинстве клеток организма [11]. В частности, NO участвует в реализации многих важных физиологических функций, таких как вазодилатация, нейротрансмиссия, снижение агрегации тромбоцитов, реакции иммунной системы, регуляция тонуса гладких мышц, состояние памяти и др. [16].

При хронических стрессовых состояниях в

организме, к которым также относится и персистенция ВПГ, закономерно подавляется синтез NO, что, в свою очередь, усугубляет вторичный иммунодефицит, который закономерно формируется у больных ГИ, а также способствует снижению естественной антиинфекционной резистентности, поскольку именно продукция макрофагами NO обеспечивает их противомикробную активность и способность к разрушению патогенных микроорганизмов [18]. Кроме того, избыток NO в тканях вызывает токсические эффекты этого соединения [1], поэтому для нормального функционирования органов и систем и оптимального уровня метаболических процессов в организме весьма существенным является физиологическая концентрация NO в крови и тканях [9].

При разработке патогенетически обоснованных схем лечения больных ГИ, наше внимание привлекла возможность применения современного препарата циклоферона, который обладает высокой интерферониндуцирующей активностью [3, 10]. Эффективность препарата обусловлена широким спектром его биологической активности: противовоспалительным, антипролиферативным, противовирусным, иммуномодулирующим, противоопухолевым действием [3, 12].

Ранее нами уже установлена перспективность применения циклоферона при лечении женщин с заболеваниями нижнего отдела полового тракта на фоне инфицирования возбудителями, передающимися половым путем, в т.ч. и при рецидивирующем генитальном герпесе [13, 14]. Поэтому мы сочли целесообразным и перспективным проанализировать данную проблему в связи с возможным патогенетическим значением нарушений NO у больных ГИ.

**Целью** работы стала оценка влияния циклоферона на обмен NO у больных ГИ.

**Связь работы с научными программами, планами, темами.** Работа выполнена согласно основному плану научно-исследовательских работ (НИР) Луганского государственного медицинского университета и представляет собой фрагмент темы НИР «Иммунологические механизмы патогенеза хронических и рецидивирующих инфекций, иммунокоррекция и иммунореабилитация» (№ госрегистрации 0105U002307).

**Материал и методы исследования.** Обследовано 78 больных ГИ в возрасте от 20 до 45 лет с рецидивом герпеса, которые были поделены на две группы – основную (40 пациентов) и сопоставления (38 лиц), рандомизированных по возрасту, полу и клинической форме заболевания. В 46,2% случаев (36 больных) была диагностирована генитальная форма ГИ, в 43,6 % (33 пациента) – орофасциальная и в 10,2% (9 больных) – сочетанная форма ГИ; средняя продолжительность заболевания составила в среднем  $5,5 \pm 1,9$  лет.

Пациенты обеих групп получали общепринятую терапию, которая включала назначение противовирусных препаратов (герпевир, зовиракс), витаминотерапию. В основной группе наряду с традиционным лечением назначался циклоферон внутрь по 1 таблетке (150 мг) по схеме 1-й, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20 и 23-й дни, всего на курс терапии 10 таблеток (1,5 г). Вместо аппликаций на пораженные участки ацикловир-содержащих кремов, как это делалось в группе

сопоставления, пациенты основной группы наносили на пораженные участки кожи и (или) слизистых 5% линимент циклоферона тонким слоем 1-2 раза в день на протяжении 5-6 дней подряд.

Для анализа состояния обмена NO изучали содержание в крови больных нитратов/нитритов (Н/Н), как конечных продуктов метаболизма NO при помощи реактива Грисса согласно методу [11]. Исследование содержания Н/Н в сыворотке крови обследованных больных с наличием ГИ проводилось дважды – до начала лечения и повторно после завершения курса лечения.

В качестве нормы были приняты показатели, полученные при обследовании 30 здоровых лиц, которые проживают в аналогичных экологических условиях. Статистическую обработку полученных результатов исследования осуществляли на персональном компьютере Intel Pentium Core 2 Duo 2,33 GHz с помощью одно- и многофакторного дисперсионного анализа (пакеты лицензионных программ Microsoft Office 2007, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof и Statistica 6,0) [6], при этом учитывали принципы использования статистических методов в клинических испытаниях лекарственных препаратов [5].

**Полученные данные и их анализ.** При проведении исследований было установлено, что в целом содержание Н/Н в сыворотке крови до начала лечения в обеих группах больных (основной и сопоставления) было существенно ниже показателей нормы (табл. 1).

**Таблица 1.** Содержание Н/Н в крови больных ГИ в зависимости от характера лечения ( $M \pm m$ ), мкмоль/л

Период проведения обследования	Группы больных ГИ		P2
	Основная (n=40)	Сопоставления (n=38)	
До начала лечения	$5,65 \pm 0,09$ P1 < 0,01	$5,78 \pm 0,11$ P1 < 0,01	> 0,05
После лечения на протяжении 1 месяца	$8,22 \pm 0,11$ P1 > 0,05	$6,25 \pm 0,12$ P1 < 0,01	< 0,01
Норма Н/Н	$8,4 \pm 0,08$ (мкмоль/л)		

**Примечание:** P1 – отображает достоверность разницы между показателями у больных и нормой для содержания Н/Н в крови; P2 – достоверность разницы между уровнем Н/Н в крови больных основной группы и группы сопоставления.

Из таблицы 1 видно, что до начала лечения концентрация Н/Н в крови больных ГИ основной группы была в среднем в 1,49 раза ниже нормы (P < 0,01), группы сопоставления – в 1,45 раза (P < 0,01) ниже нормы. При этом не было установлено достоверных различий между концентрацией Н/Н в крови больных обеих групп (P > 0,05), что свидетельствовало об однотипности выявленных нарушений в этих группах. Исходя из полученных данных, можно считать, что концентрация Н/Н в крови пациентов обеих групп была в этот период обследования достоверно ниже нормы, что свидетельствует об уменьшении продукции NO в организме больных ГИ.

После завершения курса лечения в основной группе больных ГИ отмечено повышение со-

держания Н/Н в крови в среднем в 1,45 раза относительно исходного показателя, причем в целом концентрация Н/Н достигала нижней границы нормы (P > 0,05). В группе сопоставления, получавшей только общепринятую терапию, содержание Н/Н в крови увеличивался лишь на 8,13%, что статистически недостоверно (P > 0,05). Таким образом, общепринятое лечение больных ГИ не обеспечивает четко выраженной положительной динамики метаболических показателей, в частности концентрации конечных продуктов обмена NO в крови таких пациентов.

Для более детальной характеристики динамики данного показателя под воздействием проводимого лечения было изучено содержание Н/Н в крови методом градаций (табл. 2).

Из таблицы 2 видно, что все значения показателей концентрации Н/Н в крови больных ГИ до начала лечения находятся в основной группе в пределах 5,3-5,9 мкмоль/л, а в группе сопоставления – 5,3-6,2 мкмоль/л. После завершения лечения у больных основной группы содержание Н/Н в крови было в пределах от 7,81 до 8,33 мкмоль/л, что существенно выше, чем

до начала лечения. В группе сопоставления концентрация Н/Н в крови после завершения лечения укладывалась в градации от 5,61 до 6,5 мкмоль/л, то есть, умеренно увеличивалась, но статистически незначимо, и при этом существенно не отличалась от исходных данных для этой группы (пациенты которой принимали лишь традиционную терапию).

**Таблица 2.** Градации содержания Н/Н в крови больных ГИ в зависимости от характера лечения (абс. и %)

Градации уровня Н/Н в крови (мкмоль/л)		Группы больных ГИ			
		основная (n=40)		сопоставления (n=38)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
1	5,3-5,6	17/42,5	0	6/15,8	0
2	5,61-5,9	23/57,5	0	30/78,9	1/2,6
3	5,91-6,2	0	0	2/5,3	17/44,8
4	6,21-6,5	0	0	0	20/52,6
5	6,51-7,8	0	0	0	0
6	7,81-8,1	0	7/17,5	0	0
7	8,11-8,4	0	29/72,5	0	0
8	8,41-8,6	0	4/10,0	0	0
Границы нормы		(8,11-8,6) мкмоль/л			

**Примечание:** в числителе – абсолютное количество больных по показателю, соответствующему данной градации; в знаменателе – процент больных от общего количества пациентов данной группы (n=40 или n=38).

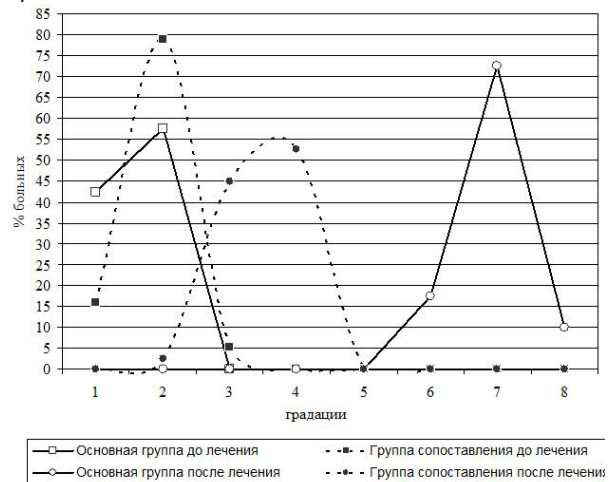
Необходимо отметить, что после завершения лечения в пределах нормы для данного показателя находилось 82,5% значений концентраций Н/Н в крови больных основной группы, а 17,5% значений (7 пациентов) было умеренно ниже нормы. Поскольку лечение больных в обеих группах (основной и сопоставления) было однотипным и разница в терапии связана лишь с дополнительным назначением пациентам из основной группы циклоферона, можно считать, что включение данного препарата в комплекс лечения больных ГИ обеспечивает улучшение обмена NO, о чем свидетельствует нормализация содержания в крови конечных продуктов его метаболизма (Н/Н) у большинства обследованных (82,5%) и приближение к нижней границе нормы данного показателя у 17,5% обследованных.

Показательно, что в группе сопоставления, пациенты которой получали только общепринятую терапию, повышение содержания Н/Н в крови было у большинства обследованных незначительным, и в целом в этой группе больных концентрация данных соединений оставалась сниженной, что свидетельствует о сохранении нарушений обмена NO в организме.

Результаты математической обработки полученных нами данных приведены в рисунке, из которого видно, что установлена существенная разница между концентрацией Н/Н в крови больных основной группы до начала лечения (градации 1-2) и после завершения курса лечения в течение 1 месяца (градации 6-8).

В то же время для группы сопоставления установлена зона в пределах градаций 2-3, где показатели концентрации Н/Н в крови до лечения и после его завершения имеют взаимное перекрытие. Показательно также, что до начала лечения больных ГИ большинство значений concentra-

ции Н/Н в крови больных основной группы и группы сопоставления находятся в пределах одинаковых градаций (1-3), тогда как после завершения лечения в течение 1 месяца имеют место существенные различия относительно концентрации Н/Н в крови больных ГИ (градации 6-8 для больных основной группы, которые получали циклоферон дополнительно к традиционной терапии), и градации 2-4 для пациентов группы сопоставления, лечившихся только общепринятыми средствами.



**Рис.** Градации содержания Н/Н в крови больных ГИ в зависимости от характера лечения.

Следовательно, полученные данные свидетельствуют, что включение циклоферона в число средств лечения больных ГИ способствует улучшению обмена NO, о чем свидетельствует четко выраженная тенденция к нормализации содержания Н/Н в крови пациентов, получавших данный препарат при лечении рецидива герпеса.

Известно, что оптимальная концентрация NO в крови и тканях нужна для нормального функционирования клеток и протекания всех основных физиологических процессов: начиная от микроциркуляции и внутриклеточного обмена веществ и заканчивая адекватным иммунным ответом на различные антигены [1, 11]. Поэтому восстановление под влиянием циклоферона нормального уровня обмена NO у большинства обследованных больных ГИ, можно считать в патогенетическом плане положительным, поскольку это обеспечивает улучшение одного из наиболее важных звеньев метаболического гомеостаза. Исходя из этого, можно считать целесообразным и перспективным включение циклоферона в лечебный комплекс у больных ГИ.

**Выводы:** 1. Установлено, что у больных ГИ отмечается существенное снижение концентрации в крови конечных метаболитов NO – Н/Н, что свидетельствует о нарушении метаболизма оксида азота.

2. При назначении общепринятого лечения больных ГИ не выявлено четко выраженной тенденции к нормализации содержания метаболитов NO – Н/Н в крови; это дает основание полагать, что лечение только общепринятыми средствами не обеспечивает восстановления метаболического гомеостаза у больных с рецидивом герпеса.

3. Включение иммуноактивного препарата циклоферона в лечебный комплекс у больных ГИ обуславливает положительную динамику концентрации Н/Н в крови пациентов, причем в ходе лечения в течение 1 месяца концентрация Н/Н полностью нормализуется в крови 82,5% больных и приближается к норме у 17,5% пациентов. Поэтому включение циклоферона в лечебный комплекс у больных ГИ можно считать патогенетически обоснованным.

4. Исходя из полученных данных, а также с учетом доступности циклоферона по цене и отсутствием побочных эффектов при использовании данного препарата, можно считать целесообразным и перспективным его широкое использование при лечении больных ГИ.

5. В дальнейшем можно считать целесообразным изучение других механизмов патогенетического действия циклоферона у больных ГИ, в том числе влияние препарата на показатели цитокинового профиля крови пациентов с данной патологией.

#### ЛИТЕРАТУРА:

1. Гипоксия и оксид азота / И.Ю. Малышев, Е.А. Монастырская, Б.В. Смирин, Е.Б. Манухина // Вестник Российской АМН. – 2004. – № 4. – С. 44-48.
2. Дранник Г.М. TORCH-інфекції: герпес / Г.М. Дранник // Клінічна імунологія, алергологія, інфектологія. – 2006. – № 1 (02). – С.68-72.
3. Иммунодефицитные состояния: коррекция циклофероном. Руководство для врачей / М.Г. Романцов, Ф.И. Ершов, А.А. Коваленко. – СПб, 1998. – 80 с.
4. Исаков В.А. Герпесвирусные инфекции человека / В.А. Исаков, Е.И. Архипова, Д.В. Исаков. – М.:

Спец. лит, 2006. – 304 с.

5. 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.
6. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – Киев: Морион, 2000. – 220 с.
7. Мавров И.И. Герпес-вирусная инфекция: глобальная проблема здравоохранения / И.И. Мавров // Дерматология та венерология. – 2007. – № 1. – С. 3-8.
8. Мчледишвили Г.И. Микроциркуляция крови: общие закономерности регулирования и нарушений / Г.И. Мчледишвили. – Л.: Наука, 1989. – 295 с.
9. Оксид азота и перекисное окисление липидов как факторы эндогенной интоксикации при неотложных состояниях / П.П. Голиков, Н.Ю. Николаева, И.А. Гавриленко [и др.] // Бюл. экспер. биол. мед. – 2000. – № 7. – С. 6-9.
10. Применение индуктора интерферона циклоферона в медицине // Имунологія та алергологія. – 2001. – № 1. – С. 58.
11. Синяченко О.В. Оксид азота в терапевтической практике / О.В. Синяченко, Т.Д. Звягинцева. – Донецк: Юго-Восток Лтд, 2001. – 258 с.
12. Циклоферон: клиническое применение у взрослых: методические рекомендации. – Днепропетровск, 2000. – 36 с.
13. Черкасова В.С. Ефективність циклоферону при рецидивуючому генітальному герпесі та його вплив на показники ліпопероксидації, антиоксидантного захисту, концентрацію у крові хворих жінок циркулюючих імунних комплексів та їхній молекулярний склад / В.С. Черкасова, П.Т. Лещинский, О.В. Бондарева // Український медичний альманах. – 2010. – Т. 13, № 4. – С. 222-226.
14. Черкасова В.С. Ефективність циклоферону в лікуванні жінок з фоновими захворюваннями шийки матки на тлі інфікування збудниками, які передаються статевим шляхом / В.С. Черкасова // Український медичний альманах. – 2010. – Т. 13, № 5. – С. 215-221.
15. Aymard M. Current epidemiology of herpes / M. Aymard // Pathol. Biol. – 2002. – Vol. 50, № 7. – P. 425-435.
16. Cellular and subcellular localization of endogenous nitric oxide in young and senescent pea plants / F.J. Corpas, J.B. Barroso, A. Carreras [et al.] // Plant Physiology. – 2004. – № 136 (1). – P. 2722-2733.
17. Cohen J. Vasculitis associated with viral infections / J. Cohen, L. Guillevin // Presse Med. – 2004. – № 33. – P. 1371-1384.
18. Hussain Z. Virological course of herpes virus as determined by real time RT-PCR: Correlation with biochemical, immunological and genotypic profiles / Z. Hussain, B.C. Das // World J. Immunol. – 2006. – № 2 (29). – P. 4683-4688.
19. 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.

Надійшла 13.01.2011 р.  
Рецензент: проф. В.І.Лузін