

УДК 612.13:618.1-022-08-055.26:615.37

© Ткачук З.Ю., Черкасова В.С., Фролов В.М., 2012

ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ІНТЕРФЕРОНОВОГО СТАТУСУ КРОВІ У ХВОРИХ НА ГЕНІТАЛЬНИЙ ГЕРПЕС ПРИ ЗАСТОСУВАННІ НУКЛЕКСУ Ткачук З.Ю., Черкасова В.С., Фролов В.М.

Інститут молекулярної біології та генетики НАН України (Київ); ДЗ "Луганський державний медичний університет"

Ткачук З.Ю., Черкасова В.С., Фролов В.М. Динаміка показників інтерференового статусу крові у хворих на генітальний герпес при застосуванні нуклексу // Український морфологічний альманах. – 2012. – Т. 10, № 2. – С. 145-147.

Було вивчено вплив імуноактивного препарату нуклекс на показники системи інтерферону при лікуванні хворих на генітальний герпес. Встановлено, що включення нуклексу до комплексу лікування хворих на генітальний герпес сприяє нормалізації показників системи інтерферону.

Ключові слова: генітальний герпес, інтерференовий статус, нуклекс, корекція.

Ткачук З.Ю., Черкасова В.С., Фролов В.М. Динамика показателей интерференового статуса крови у больных генитальным герпесом при использовании нуклекса // Украинский морфологический альманах. – 2012. – Т. 10, № 2. – С. 145-147.

Было изучено влияние иммуноактивного препарата нуклекс на показатели системы интерферона при лечении больных с генитальным герпесом. Установлено, что включение нуклекса в комплекс лечения больных с генитальным герпесом способствует нормализации показателей системы интерферона.

Ключевые слова: генитальный герпес, интерфероновый статус, нуклекс, коррекция.

Tkachuk Z., Chercasova V., Frolov V. Dynamics of indexes of interferon status of blood of patients with genital herpes at application of nuclex // Украинский морфологический альманах. – 2012. – Т. 10, № 2. – С. 145-147.

The influence of immunoactivator of nuclex was studied on the indexes of the system of interferon at treatment of patients with genital herpes. It is set that plugging of nuclex in the complex of treatment of patients with a genital herpes is instrumental in normalization of indexes of interferon's system.

Key words: genital herpes, interferon status, nuclex, correction.

Вступ. Роль вірусів в захворюваннях, що передаються статевим шляхом, відноситься до однієї з найважливіших і недостатньо вивчених проблем інфекційної патології [18]. Генітальний герпес (ГГ) – одна з найпоширеніших форм герпетичної інфекції – займає, за даними ВООЗ, третє місце серед інфекцій, що передаються статевим шляхом, поступаючись за частотою лише гонорей та негонококовим уретритам [15]. В нашій країні число хворих на ГГ становить за попередніми даними близько 0,5% населення та 3-15% хворих із захворюваннями шкіри та сечостатевої системи, тобто мова йде про мільйони хворих [1]. Вважають, що в розвинених країнах на ГГ може страждати 6-10% дорослого населення [16]. Низькі показники захворюваності на ГГ обумовлені, очевидно, неонов'язковістю реєстрації даної патології та недостатньою лабораторною діагностикою. Слід також мати на увазі, що пухирцеві ураження шкіри і слизових зустрічаються тільки у 1/3 хворих на ГГ [1, 3].

Віруси простого герпесу (ВПГ), в т.ч. й ВПГ першого і другого типів, котрі викликають ГГ, вражають еритроцити, тромбоцити, лейкоцити і макрофаги, здатні тривало персистувати в організмі, формуючи нестерильний імунітет [2, 4]. При герпесі, як і при інших хронічних захворюваннях з персистенцією вірусу, розвиваються імунодефіцитні стани, зумовлені недостатністю різних ланок імунної системи та її нездатністю елімінувати вірус з організму [4].

Як відомо, в основі природного імунітету на вірусні інфекції лежать так звані ранні цитокінові реакції (РЦР), класичним прикладом котрих є вироблення інтерферонів (ІФН) відразу після інфікування клітин [2]. Початок внутрішньоклітинної репродукції вірусів супроводжується не тільки утворенням ІФН, а й наступним руйнуванням вірусних геномних РНК і матричних РНК, пов'язаних з дією 2'-5'-олігоаденілатсинтегази, що призводить до активації ендонуклеази (RNA-аза L). Активована протеїнкіназа фосфорилує α -субодиницю фактора ініціації трансляції eIF-2, після чого блокується синтез вірусних білків. Внаслідок цього відбувається пригнічення репродук-

ції широкого спектру ДНК та РНК-вірусів в наслідок прямої внутрішньоклітинної антивірусної дії [2, 4].

На першому етапі вірусного інфікування α -ІФН активує природні кілери (ПК) і цитотоксичні Т-лімфоцити (ЦТЛ). Внаслідок цього на цьому етапі вірусного інфікування локально (у входних воротах інфекції) проходять взаємопов'язані дії: внутрішньоклітинна інгібіція ІФН репродукції вірусів; видалення за допомогою ПК і ЦТЛ інфікованого матеріалу; захист незаражених клітин знову синтезованим ІФН [4].

У частині випадків буває достатньо цих місцевих реакцій для запобігання подальшого розвитку інфекції. Однак при масивному зараженні, зниженій імунобіологічній резистентності, ІФН-дефіциті, дії інших несприятливих факторів (екологія, стреси, хронічні захворювання та інші) розвивається гостра або хронічна інфекція, що супроводжується продукцією каскаду ранніх цитокінів, активацією CD4+ і CD8+ Т-лімфоцитів з подальшим розвитком Т- і В-опосередкованої імунної відповіді. При цьому крім α -ІФН синтезуються інші ранні цитокіни – γ -ІФН та фактору некрозу пухлин (ФНП), утворюються інтерлейкіни (ІЛ) – ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-15, ІЛ-18, а також трансформуючий фактор росту [2, 4, 13].

Таким чином, система ІФН здійснює не тільки першу лінію захисту організму від інфекцій (коли імунна система ще не встигає зреагувати), але і бере участь в подальших (уже імунних) процесах знищення чужорідних об'єктів. Тому застосування індукторів інтерферонів в лікуванні хворих на герпетичні інфекції, в т.ч. ГГ, на нашу багатьох авторів є патогенетично доцільним [6, 13, 19].

В цьому плані нашу увагу привернули сучасні препарати на основі дріжджової РНК, котрі використовуються в клінічній практиці як імуномодулятори при лікуванні хронічних та рецидивуючих інфекційних захворюваннях [5]. Одним з найбільш ефективних препаратів цього ряду є протівірусний препарат нуклекс, котрий володіє протипазальною та імуномодулюючою активністю [8]. Субстанція, з якої виробляється нуклекс, складається з особливо чистого, гомо-

генного олігорибонуклеотиду без домішок ДНК, білку та полісахаридів. В результаті температурного пропесінгу відбувається зміна конформації молекули олігорибонуклеотиду, котра призводить до набуття специфічної протівірусної активності, що стабільно зберігається протягом тривалого часу [9]. Нуклекс володіє мембраностабілізуючою дією; стимулює процеси клітинного метаболізму, посилює біосинтез ендогенних нуклеїнових кислот, специфічних протеїнів та ферментів; підвищує мітотичну активність клітин кісткового мозку [10, 12]. На експериментальних моделях було встановлено, що нуклекс також володіє потужною протівірусною дією до широкого кола вірусів, зокрема проти вірусів гепатитів та простого герпесу [11].

Метою даної роботи стало вивчення впливу нуклексу на інтерфероновий статус хворих на ГГ.

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, імунорекція та імунореабілітація» (№ держреєстрації 0105U002307).

Матеріал та методи дослідження. Під наглядом знаходилося 47 пацієнтів (32 жінки та 15 чоловіків) з діагнозом ГГ, підтвердженим методом полімеразної ланцюгової реакції та даними імуноферментного аналізу, в період клінічно маніфестного рецидиву хвороби. Середній вік пацієнтів складав $27,4 \pm 3,2$ роки. Стосовно даних анамнезу середня тривалість захворювання на ГГ в обстежених хворих складала $3,2 \pm 1,1$ роки. Частота рецидивів ГГ в середньому складала від 3 до 5 разів на рік, тривалість ремісії в середньому – $4,1 \pm 1,3$ місяці, тривалість чергового епізоду рецидиву герпесу – не менше 6 днів. Перебіг захворювання з переважанням місцевої симптоматики (наявність характерної герпетичної висипки, виразки з дрібними дефектами епітелію (мацерації, тріщини), локальний набряк зовнішніх статевих органів), типова форма, відмічений у 21 (44,7%) пацієнтів (13 жінок та 8 чоловіків), тоді як у решті 26 (55,3%) осіб (19 жінок та 7 чоловіків) провідними ознаками рецидиву ГГ були переважно суб'єктивні відчуття (печія, свербіння, хворобливість, підвищена чутливість в області статевих органів) – атипова форма.

Анамнестично 53,1% жінок мали перинатальні втрати (мимовільні викидні на різних термінах гестації, передчасні пологи, антенатальна загибель плоду, вроджені вади розвитку та звичне невиношування). У всіх обстежених чоловіків репродуктивний анамнез був не обтяженим.

У 37,5% обстежених жінок мали місце хронічні запальні захворювання статевих органів, доброякісні патологічні стани шийки матки запальної етіології в анамнезі мали 62,5% обстежених жінок. Серед чоловіків хронічні запальні захворювання статевих органів у вигляді уретритів та простатитів мали 46,7% обстежених осіб.

Для реалізації мети дослідження обстежені пацієнти були розподілені на дві групи, рандомізовані за віком, статтю, частотою виникнення рецидивів та формою захворювання (типова або атипова) – основну (24 осіб) та зіставлення (23 хворих). В обох групах призначали аналоги нуклеозидів (ацикловір або валацикловір), котрі призначали перорально в добовій дозі 1000 мг протягом 5 днів, та місцеву терапію у вигляді аплікацій на уражені ділянки 5% ацикловірового крему. Крім того, хворі основної групи додатково отримували сучасний імунотипічний препарат

нуклекс по 2 капсули (0,5 г) 3 рази на день, тобто в добовій дозі 1,5 г протягом 3 місяців поспіль.

Разом із загальноклінічними дослідженнями у обстежених хворих в динаміці вивчали інтерфероновий статус: активність сироваткового ІФН (СІФ), а також вміст α -ІФН і γ -ІФН у крові [7]. Дослідження інтерферонового статусу здійснювали на обладнанні фірми Sanofi Diagnostics Pasteur (Франція). За норму були прийняті показники, що отримані при обстеженні 35 здорових осіб, які проживають в аналогічних екологічних умовах. Статистичну обробку отриманих цифрових даних дослідження проводили на персональному комп'ютері AMD Phenom II X4 955 Deneb за допомогою одно- та багатфакторного дисперсійного аналізу (пакети ліцензійних програм Microsoft Windowsxp professional, Microsoft Office 2003, Microsoft Excel Stadia 6.1 / prof та Statistica), при цьому враховували основні принципи використання статистичних методів у клінічних випробуваннях лікарських засобів [14].

Отримані результати та їхній аналіз. Клінічні спостереження показали, що в основній групі хворих на ГГ (які додатково отримували нуклекс) позитивний ефект лікування нерідко виявлявся вже через 1,5-2 дні від початку прийому препарату (на фоні лікування специфічними хіміопрепаратами) і був чітко виражений до кінця 5 дня з моменту його призначення. Так через $1,5 \pm 0,2$ доби у більшості хворих основної групи (14 – 58,3%) майже на 50% зменшувалася зона локального набряку та гіперемії, в групі зіставлення для цього було потрібно $3,8 \pm 0,3$ доби. В процесі лікування нуклексом свіжої висипки не спостерігалось в жодному випадку, тоді як у 5 (21,7%) хворих групи зіставлення на тлі лікування відмічено нове підсилення елементів герпетичного висипу. Вже наприкінці першої доби лікування значно зменшувалися суб'єктивні відчуття хворих, а повне зникнення свербіння, печії та болісності відмічено через $1,3 \pm 0,3$ доби у 21 (87,5%) хворих основної групи. В групі зіставлення повне зникнення суб'єктивних відчуттів відбувалося лише через $2,9 \pm 0,1$ доби. В цілому, на тлі лікування нуклексом тривалість перебігу рецидиву та період реєспіталізації зменшились в середньому в 1,8 рази та склали $3,5 \pm 0,3$ дні, в той час як на тлі стандартної терапії ці показники сягали $6,2 \pm 0,6$ дні ($P < 0,05$).

У результаті проведення досліджень ІФС у хворих на НАСГ, поєданого з ХНХ на тлі СХВ мають місце чітко виражені зсуви з боку активності СІФ, а також вмісту як α -, так і γ -ІФН у периферійній крові (таблиця 1).

З таблиці 1 видно, що до початку лікування активність СІФ нижча за норму в 2,97 рази в основній групі і у 3 рази в групі зіставлення. Рівень α -ІФН у крові хворих в основній групі був в 1,29 рази нижче за норму у групі зіставлення також в 1,29; вміст γ -ІФН в основній групі був нижче за норму у 1,49 рази, у групі зіставлення в 1,5 відповідно. При цьому достовірних відмінностей між вихідними показниками ІФН статусу в обох групах хворих з ГГ ($P > 0,1$).

Отже, початкові показники ІФН статусу у обстежених хворих на ГГ характеризувалися істотним зниженням активності СІФ і пригнічення інтерферогенезу, про що свідчить значне (в порівнянні з нормою) зменшення вмісту як α -, так і γ -ІФН у крові хворих. Повторне вивчення ІФН статусу через 4 тижні з моменту початку лікування, тобто після завершення введення нуклеїнату хворим основної групи показало, що досліджені показники у осіб, що одержали нуклеус істотно покращили (таблиця 2).

Таблиця 1. Показники ІФС у хворих на ГГ до початку лікування (M±m)

Показники	Норма	Групи хворих		P
		Основна (n=24)	Зіставлення (n=23)	
СІФ, МО/мл	2,85±0,05	0,96±0,06***	0,95±0,08***	>0,1
α-ІФН, пг/мл	22,5±0,9	17,4±0,5**	17,5±0,4**	>0,1
γ-ІФН, пг/мл	18,6±0,6	12,6±0,4**	12,5±0,3**	>0,1

Примітка: в таблиці 1 і 2 достовірність відмінностей у порівнянні з нормою: * - P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001. Стовпчик P – вірогідність розбіжностей між основною групою і групою зіставлення.

Таблиця 2. Показники ІФС у хворих на ГГ після завершення лікування (M±m)

Показники	Норма	Групи хворих		P
		Основна (n=24)	Зіставлення (n=23)	
СІФ, МО/мл	2,85±0,05	2,79±0,09	1,63±0,08***	<0,01
α-ІФН, пг/мл	22,5±0,9	22,3±0,6	19,4±0,6*	<0,01
γ-ІФН, пг/мл	18,6±0,6	18,4±0,5	14,1±0,4**	<0,01

З таблиці 2 видно, що в основній групі активність СІФ зросла за цей період у середньому в 2,9 рази, тоді як в групі зіставлення – тільки в 1,72 рази в порівнянні з вихідним рівнем. У результаті кратність розбіжностей рівня СІФ в основній групі і групі зіставлення складала 1,71 рази (P<0,01). Підвищився також вміст α-ІФН та γ-ІФН, особливо у хворих основної групи. За період лікування рівень α-ІФН і γ-ІФН в основній групі досягли нижньої межі норми, тоді як в групі зіставлення показник α-ІФН був у цей період обстеження в середньому в 1,16 рази нижче за норму (P<0,01), а γ-ІФН – в 1,32 рази (P<0,01) відповідно.

Отримані результати дозволяють вважати патогенетично обґрунтованим, клінічно доцільним та перспективним застосування сучасного протівірусного препарату нуклексу в комплексі лікування хворих на ГГ. Встановлено, що використання нуклексу сприяє нормалізації інтерферонового статусу хворих на ГГ, що має патогенетичне значення в плані відновлення показників імунологічного гомеостазу, що суттєво сприяє швидкому регресу місцевих проявів хвороби та покращанню загального стану пацієнтів.

Висновки:

1. У обстежених хворих клінічна маніфестація ГГ в 44,7% характеризувалась проявами атипової форми захворювання: наявність герпетичної висипки, виразок з дрібними дефектами епітелію, локального набряку зовнішніх статевих органів, а у 55,3% – атипової форми лише у вигляді суб'єктивних відчуттів у вигляді нестерпного свербіття, печії, хворобливості, тощо.

2. Призначення нуклексу в клінічному плані сприяє скороченню тривалості рецидиву ГГ в середньому в 1,8 рази та становить $3,5 \pm 0,3$ дні, в той час як на тлі стандартної терапії тривалість рецидиву складала $6,2 \pm 0,6$ дні (P<0,05).

3. Початкові показники ІФН статусу у обстежених хворих на ГГ характеризувалися істотним зниженням концентрації СІФ в середньому в 2,9 рази і пригнічення інтерферогенезу, про що свідчить значне зменшення вмісту як α-, так і γ-ІФН у крові хворих (в 1,29 та 1,49 рази відповідно).

4. Включення до комплексу лікування ГГ імуноактивного препарату нуклексу сприяє відновленню інтерферонового статусу хворих, що характеризується тенденцією до нормалізації рівня сироваткового ІФН і вмісту в крові як α-, так і γ-ІФН значення котрих через 1 місяць від початку лікування досягали нижньої межі норми.

4. Виходячи з отриманих даних, можна вважати патогенетично обґрунтованим та клінічно перспективним застосування нуклексу в комплексній терапії хворих на ГГ.

5. Перспективою подальших досліджень, можна вважати більш детальне вивчення механізмів фарма-

кологічної дії нуклексу у хворих на ГГ, зокрема можливий вплив даного препарату на показники клітинного імунітету.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Айзтулов Р.Ф. Вирусные заболевания кожи и слизистых оболочек: этиология, патогенез, диагностика, лечение, профилактика / Р.Ф. Айзтулов. – К.: Билиц-принт, 2003. – 45 с.
2. Александровский А.В. Роль измененный клеточного и гуморального звеньев иммунитета в развитии герпесвирусной инфекции / А.В. Александровский, Н.И. Кулашов // Проблемы беременности. – 2001. – № 4. – С. 60-61.
3. Дранник Г.М. TORCH-інфекції: герпес // Клінічна імунологія, алергологія, інфектологія. – 2006. – №1 (02). – С.68-72.
4. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и алергология / Г.Н. Дранник. – [4-е изд.]. – Киев, Полиграф Палос, 2010. – 552 с.
5. Иммунокорригирующие нуклеиновые препараты и их клиническое применение / А.М. Земсков, В.Г. Передерий, В.М. Земсков, Н.Г. Бычкова. - Киев: Здоров'я, 1994. – 232 с. 7 Ш.
6. Исаков В.А. Современная терапия герпесвирусных инфекций: руководство для врачей / В.А. Исаков, М.М. Сафронова, Ю.В. Аспель. – СПб-М.: СОТИС, 2004. – 168 с.
7. Микрометод определения интерферонового статуса человека в пробах цельной крови / И.В. Дзюблик, Л.Д. Кривохатская, Е.П. Трофименко, Е.В. Ковалюк // Лабор. диагностика. – 2001. – №1. – С. 34-37.
8. Нуклекс: инструкция для медичного застосування препарату / Затверджена 01.09. 2010 р. Наказом МОЗ України № 752. 9 Ш
9. Ткачук З.Ю. Вивчення мембраностабілізуючої та протизапальної дії дріжджової РНК in vivo та in vitro / З.Ю. Ткачук, В.В. Ткачук, Л.В. Ткачук // Біополімери і клітина. – 2006. – №2. – С. 109-116. 24Ш
10. Ткачук З.Ю. Вивчення протизапальної дії препаратів нуклеїнових кислот на моделі агрегації тромбоцитів / З.Ю. Ткачук, Л.В. Ткачук, В.В. Ткачук // Вісн. фармакології та фармації. – 2010. – №5. – С. 44-48. 26Ш
11. Ткачук З.Ю. Спосіб лікування запальних захворювань та пов'язаних з ним розладів та спосіб покращення рівня показників крові з використанням очищеної дріжджової РНК. Патент на винахід № 66416. Булетень № 5, 2004. 23Ш
12. Фролов В.М., Соцька Я.А., Круглова О.В., Ткачук З.Ю. Оцінка ефективності нуклексу в лікуванні хворих на хронічний вірусний гепатит С // Український медичний альманах. - 2012. - Том 15, № 1. – С. 157-164.
13. Хаитов Р.М. Современные иммуномодуляторы. Классификация. Механизм действия / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин. – М.: ФАРМАРУС ПРИНТ, 2005. – 27 с.
14. Юнкеров В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев. – [2-е изд., доп.]. – СПб.: ВМедА, 2005. – 292 с.
15. Genital Shedding of Herpes Simplex Virus Among Symptomatic and Asymptomatic Persons With HSV-2 Infection // E. Tronstein, C. Johnston, M.-L. Huang [et al.] // The Journal of the American Medical Association. – 2011. – №305 (14). – P. 1441.
16. Klepacki A. A case of primary genital herpes in a young women / A. Klepacki, E. Sulik, B. Chodyncka // J. EADV. – 2003. – Vol. 17, Sup. 3. – P. 414.
17. Patel R. Genital herpes in Europe / R. Patel // J. EADV. – 2002. – Vol. 16, Sup. 1. – P. 8-10.
18. 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.A. Weiss, J. LeGoff [et al.] // J. Sex. Transm. Infect. – 2011. – №87(5). – P. 406-411.
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. 3496-503.

Надійшла 14.02.2012 р.
Рецензент: проф. В.І.Лузін