

Перспективные направления применения рекомбинантного интерлейкина-2 в комплексной терапии герпетической инфекции

Б.Г. Коган¹, О.Е. Олейник²

¹Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев

²Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

Заболевания, вызванные герпесвирусами (ГВ), остаются социально значимыми и в наше время. Высокая инфицированность вирусами семейства *Herpesviridae* достигает до 70–100% детского и взрослого населения планеты. Благодаря пантропизму к клеткам организма клиническое проявление представлено самыми разнообразными нозологическими формами, включая летальные исходы, особенно у лиц с иммунной недостаточностью [1–3]. Среди заболеваний челюстно-лицевой области, слизистой оболочки полости рта (СОПР) и урогенитального тракта основное значение имеют острый и рецидивирующий герпес [3–6].

Современные схемы лечения базируются на использовании противовирусных препаратов – аномальных нуклеозидов [1, 7, 8]. Их фармакологическая активность обусловлена терминацией синтеза ДНК и ингибированием вирусной ДНК-полимеразы. Таким образом, противовирусные препараты действуют только в стадии репликации ГВ. Необходимость пролонгированного назначения обуславливает ряд неблагоприятных факторов, ограничивающих их применение, – развитие резистентности, токсичность [9]. Отсутствие иммунокорректирующего эффекта у данной группы препаратов, появление ассоциированных форм ГВ, изменяющих традиционное течение инфекции, мотивирует разработку и внедрение в практическую медицину новых высокоэффективных методов лечения с высокой противорецидивной направленностью [3, 8]. Исследования механизмов взаимодействия вируса и организма-хозяина, вирусной мимикрии дают возможность по-новому понять иммунопатогенез герпесвирусных инфекций (ГИ) и позволяют определить наиболее значимые звенья врожденного и адаптивного иммунитета, действуя на которые можно изменить клиническое течение с благоприятным прогнозом для здоровья человека.

Современная терапия использует иммуотропные препараты с противовирусной активностью в период репликации вирусов. Благодаря их воздействию на клеточное звено врожденного иммунитета, например, усиливая активность дендритных клеток (ДК), натуральных киллеров (НК), индуцируется или возмещается недостающая продукция интерлейкина-2 (ИЛ-2) и интерферонов (ИФН), прежде всего γ -ИФН. Это подтверждается исследованиями последних лет, благодаря которым ИЛ-2 отводится доминирующая роль в поддержании самых ранних стадий иммунного ответа. При этом образуется иммунный синапс между ДК и НК, благодаря которому происходит взаимный обмен цитокиновыми сигналами: интерлейкиновый (ИЛ-2) исходит от ДК и способствует активации НК, а γ -ИФН, секретлируемый активированными НК, поддерживает ДК [10, 11].

Цитокин ИЛ-2 осуществляет регуляцию аутокринным и паракринным путем клеток-мишеней, несущих на своих мембранах рецепторы к ИЛ-2 – R-IL-2 (CD3+CD25+), и способен поддерживать межклеточные контакты и пролиферацию на ранних этапах иммунного ответа ДК, НК, а на поздних –

T-хелперов I и II типов, цитотоксических лимфоцитов, В-лимфоцитов, моноцитов. При связывании ИЛ-2 с мембранным высокоаффинным R-IL-2 комплекс интернализируется (поглощается) клеткой, в результате чего внутрь ядра передается сигнал, а через 4 ч в ядре обнаруживается изменение экспрессии более 70 генов, которые кодируют клеточные рецепторы, медиаторы и цитокины, факторы, регулирующие метаболизм, биосинтез и клеточный цикл [12]. В результате чего клетка активируется, пролиферирует и дифференцирует.

В свете изложенного выше современным и перспективным в комплексной терапии ГИ будет использование рекомбинантного ИЛ-2 – Биолейкина корпорации «Артериум».

Цель исследования – повышение эффективности лечения ГИ путем разработки и внедрения патогенетически обоснованных лечебных комплексов с учетом вида возбудителя и состояния иммунной системы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Аналитические – для определения заданий и направлений решения проблемы; клинические, цитологические, вирусологические, микробиологические, иммунологические (I–III уровень), иммунохимические – для верификации диагноза, изучения особенностей клинического течения и патогенеза ГИ челюстно-лицевой области, СОПР и урогенитального тракта у пациентов и определение эффективности лечения; статистические – для оценки обоснованности и достоверности полученных результатов.

В ходе исследования под клинико-лабораторным наблюдением в городском Центре профилактики и лечения заболеваний СОПР и пародонта и Александровской клинической больнице г. Киева находились 43 пациента с ГИ СОПР и урогенитального тракта, в том числе 14 с моно- и 29 – с ассоциированной формой заболевания. Длительность заболевания составила 3–10 лет, частота рецидивов 6 и более раз в год, у некоторых пациентов – без ремиссий. В состав группы сравнения вошли 35 пациентов первой группы здоровья, в анамнезе которых нет достоверных сведений о перенесенной ГИ. В статье представлен фрагмент научно-исследовательской работы.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате лабораторного этапа верификации у 33% пациентов диагностирована моноформа рецидивирующего герпеса СОПР и урогенитального тракта, а у 67% – ассоциированная форма заболевания. У пациентов с моноформой заболевания в 48% случаев подтверждена этиологическая роль вируса Эпштейна–Барр, в 41% случаев – герпеса 6-го типа, в 11% случаев – простого герпеса. У пациентов с ассоциированной формой патологии подтверждена этиологическая роль комплекса ГВ. В качестве ассоциантов с наибольшей вероятностью встречаются: Эпштейна–Барр вирус, вирус про-

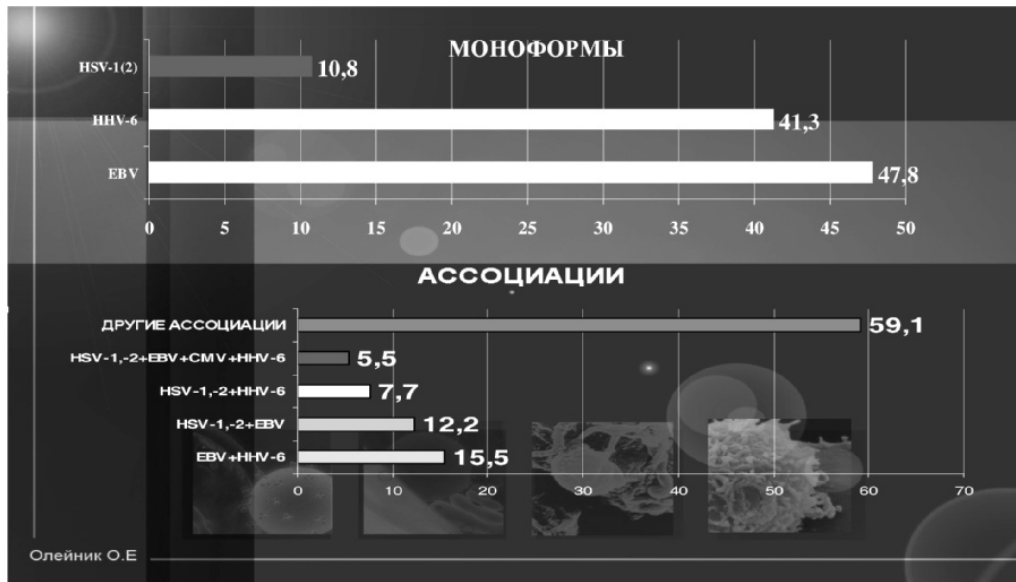


Рис.1. Частота возникновения моно- и ассоциированной форм рецидивирующего герпеса

стого герпеса и герпеса 6-го типа. У 40% пациентов в состав ассоциантов включены 3 и более вирусов герпеса (рис. 1).

Проявления вторичной иммунной недостаточности у пациентов с данной патологией затронули все звенья иммунитета. Клеточное звено: снижение общей популяции лимфоцитов CD3+, цитотоксических CD3/56+, NK CD16/56+, Т-хелперов, супрессоров цитотоксических, В-лимфоцитов, реакция бластной трансформации с митогеном. Активность фагоцитов у пациентов с рецидивирующим герпесом угнетена из-за уменьшения их поглотительной активности, снижения функционального резерва редокс-потенциала за счет НСТ-стимулированного на фоне повышенной спонтанной бактерицидности (рис. 2). Состояние гуморального звена иммунитета характеризуется дисиммуноглобулинемией на фоне дефицита в сыворотке крови содержания IgG, IgA, IgM, секреторным имму-

нодефицитом; возрастания концентрации циркулирующих иммунных комплексов, эозинофильных гранулоцитов в периферической крови, за счет сенсибилизирующего воздействия ассоциаций возбудителей и цитотоксических реакций (рис. 3).

Основываясь на результатах анализа клинических, вирусологических, иммунологических исследований, была обоснована тактика лечебных мероприятий, направленная на уменьшение выраженности клинических симптомов и снижение вероятности рецидивов.

Для определения эффективности лечения пациенты были распределены на 2 группы (основная и контрольная), каждая из которых – еще на 2 подгруппы (по моно- и ассоциированной форме заболевания).

На каждом этапе лечения решали определенный комплекс задач, учитывая биологические свойства ГВ (способ-

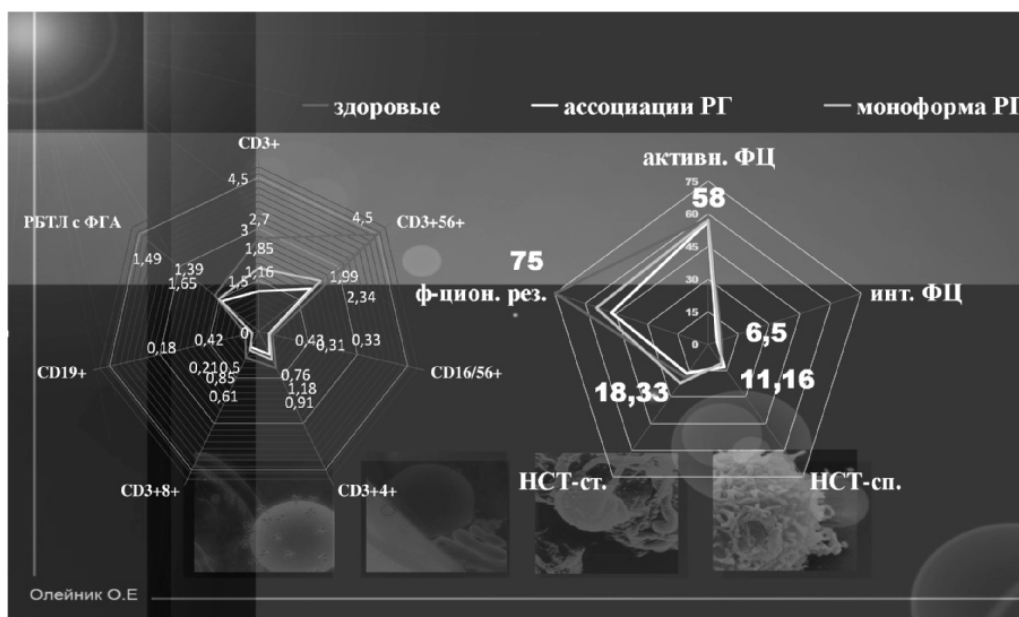


Рис. 2. Показатели клеточного и фагоцитарного звеньев иммунитета

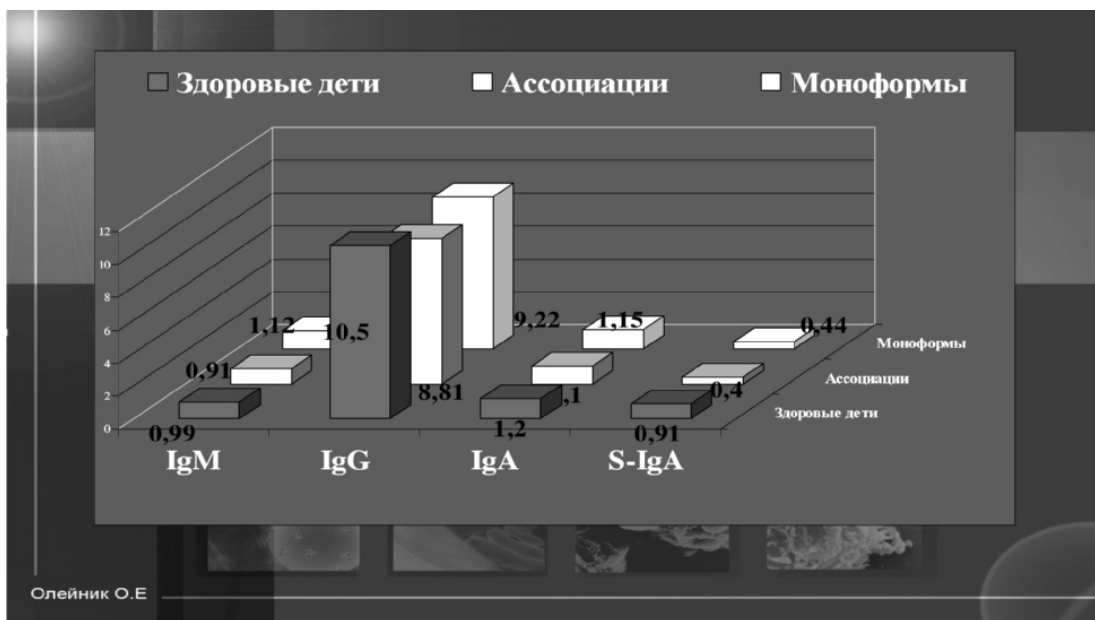


Рис. 3. Показатели гуморального звена иммунитета

ность к персистенции, молекулярной мимикрии и модуляции), что обуславливает значительный период заболевания, динамику нарушений иммунной регуляции и системы антиинфекционной резистентности, вовлечение в патологический процесс других органов и систем с формированием феномена полиморбизма. При определении задач каждого лечебного этапа учитывали динамику и значимость выявленных нарушений гомеостаза и опирались на общепринятые принципы реабилитации пациентов с хроническими рецидивирующими заболеваниями.

Пациентам основной лечебной группы (ОЛГ) с моноформой рецидивирующего герпеса полости рта назначали: в период обострения – аномальный нуклеозид II поколения (Вальтровир), цитокиновый иммуномодулятор рекомби-

нантный ИЛ-2 (Биолейкин), специфический иммуноглобулин для внутримышечного введения; в период реконвалесценции – аномальный нуклеозид II поколения (Вальтровир) пролонгированной схемой, иммуномодулятор эндогенного интерферонотенеза (Нуклеинат); на этапе реабилитации – препарат на основе бактериальных лизатов.

Пациентам ОЛГ с ассоциированной формой заболевания дополнительно назначали: в период обострения – аномальный нуклеозид II поколения (Вальтровир), цитокиновый иммуномодулятор рекомбинантный ИЛ-2 (Биолейкин), иммуноглобулин для внутривенного введения; в период реконвалесценции – иммуномодулятор эндогенного интерферонотенеза (Нуклеинат); на этапе реабилитации – препарат на основе бактериальных лизатов. Выбор противовирусных пре-

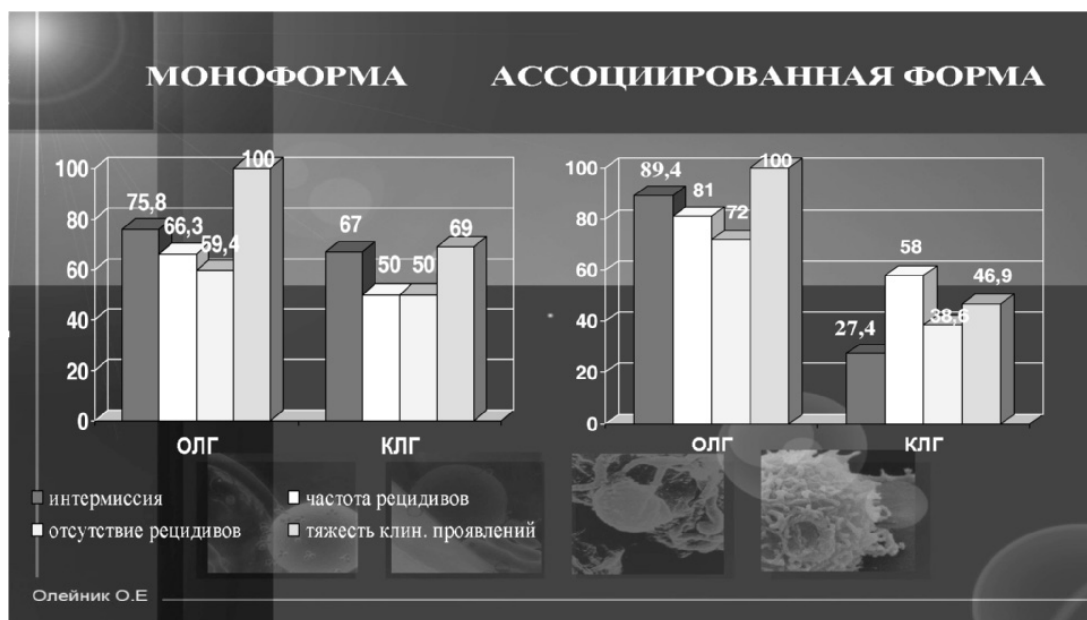


Рис. 4. Клиническая эффективность лечения

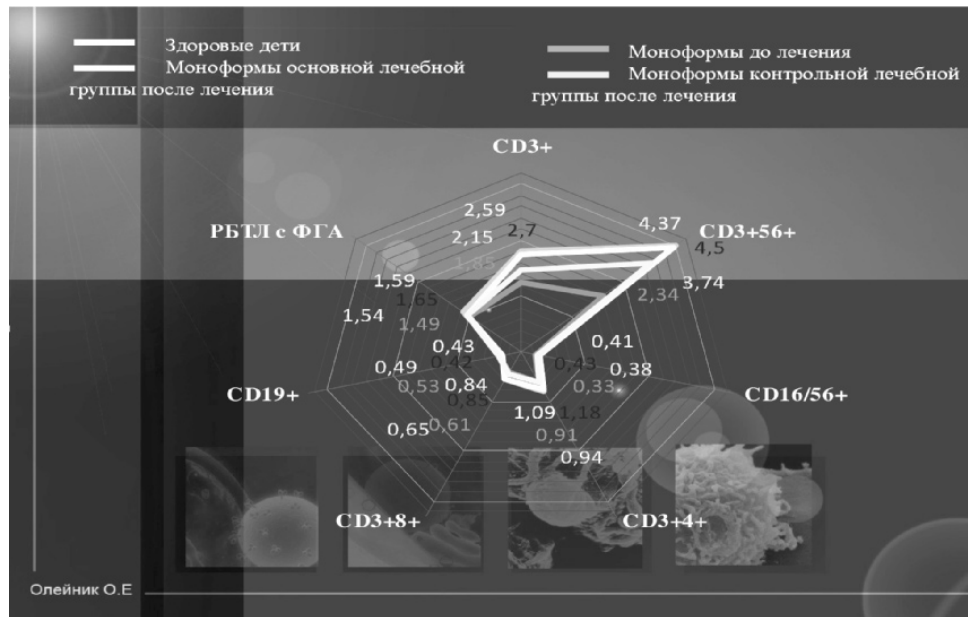


Рис. 5. Иммунологическая эффективность лечения детей в ОЛГ с моноформой заболевания относительно групп сравнения

паратов зависел от типа вирусов герпеса и состава вирусных ассоциаций. Продолжительность использования лечебно-профилактического комплекса зависела от результатов клинико-лабораторного мониторинга, характера и продолжительности иммунокорректирующей терапии и определялась вместе с врачами иммунологами, инфекционистами.

Нами было предложено использование ПЛ-2 (Биолейкина) как сочетания локального и системного применения: сублингвально, интраназально, интравагинально (250 000 МЕ в 15–20 мл воды для инъекции; подкожно 250 000 МЕ 1 раз/3 сут № 3).

Пациентам контрольной лечебной группы (КЛГ) с моноформой рецидивирующего герпеса полости рта назначали: в период обострения – аномальный нуклеозид I поколения

(Герпевир); в период реконвалесценции – аномальный нуклеозид I поколения (Герпевир) пролонгированной схемой, иммуномодулятор эндогенного интерферонеза; на этапе реабилитации – препарат на основе бактериальных лизатов.

Пациентам КЛГ с ассоциированной формой заболевания дополнительно назначали: в период обострения – аномальный нуклеозид I поколения (Герпевир), цитокиновый иммуномодулятор рекомбинантный $\alpha 2\beta$ -ИФН; в период реконвалесценции – иммуномодулятор эндогенного интерферонеза; на этапе реабилитации – препарат на основе бактериальных лизатов.

Сравнение результатов исследований в основной и контрольной группах с моноформой рецидивирующего герпеса подтверждает достоверно более высокую положи-

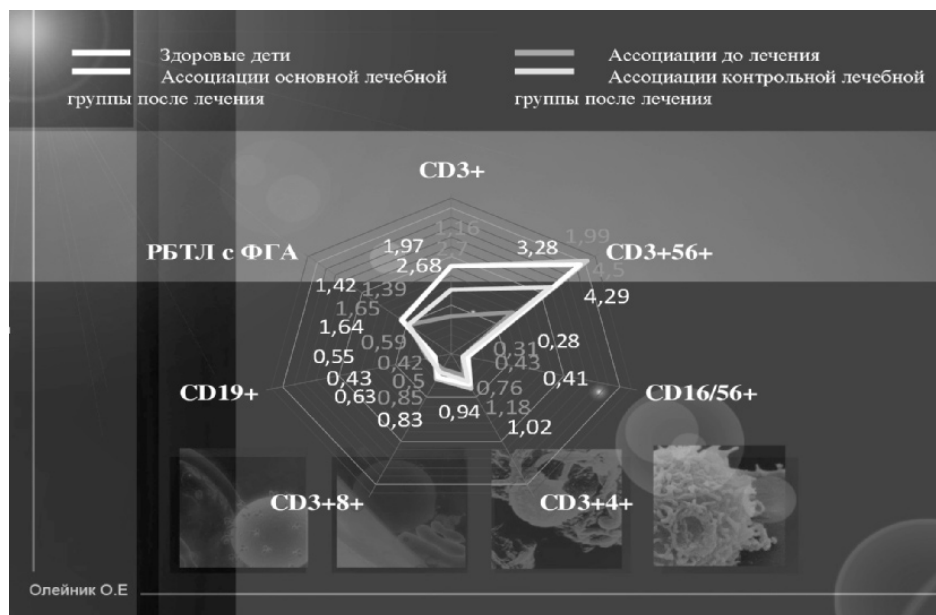


Рис. 6. Иммунологическая эффективность лечения детей ОЛГ с ассоциированной формой заболевания относительно групп сравнения

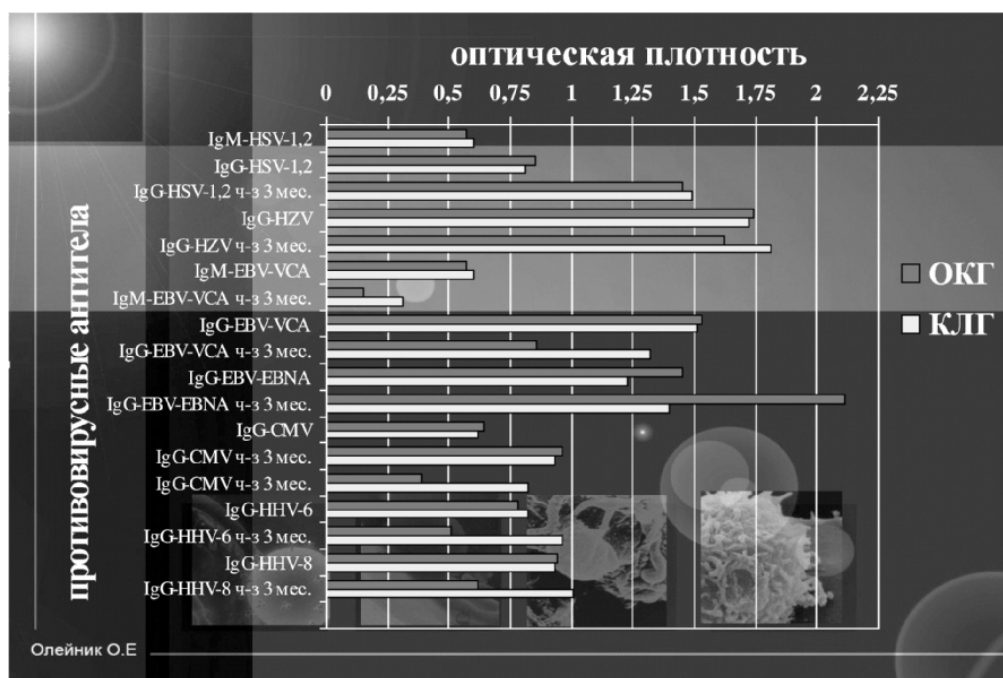


Рис. 7. Динамика серологического профиля верификации на фоне этиопатогенетической терапии

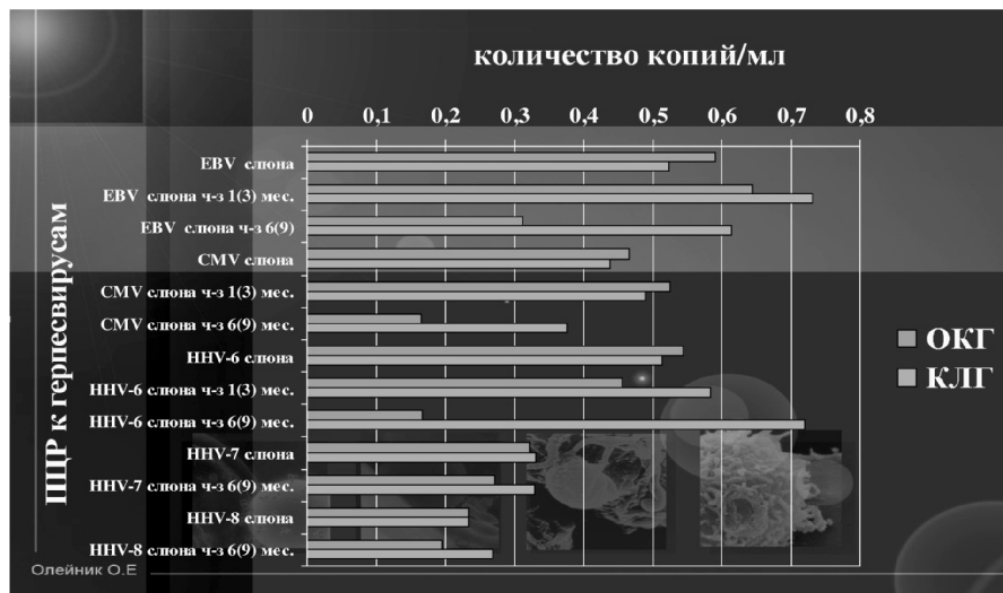


Рис. 8. Динамика иммунобиологического профиля верификации на фоне этиопатогенетической терапии

тельную динамику у пациентов основной группы, которая проявлялась: 1) увеличением межрецидивного промежутка; 2) уменьшением тяжести клинических проявлений; 3) уменьшением частоты рецидивов, при этом у 60% пациентов в течение 3 мес наблюдения рецидивов заболевания не наблюдалось.

У 89% пациентов основной группы с ассоциированной формой рецидивирующего герпеса полости рта по сравнению с контрольной выявлено достоверное увеличение межрецидивного промежутка; у 81,0% – уменьшение частоты рецидива, у 72,0% пациентов на протяжении 3 мес наблюдения рецидивов заболевания не наблюдалось (рис. 4).

У пациентов ОЛГ с моноформой инфекции в результате проведенного лечения наблюдалась позитивная динамика иммунного ответа. Иммуномодулирующая эффективность предложенных комплексов была достоверно выше относительно групп сравнения (рис. 5).

Аналогичные тенденции наблюдались и у пациентов ОЛГ с ассоциированной формой рецидивирующего герпеса полости рта (рис. 6).

Позитивные клинические результаты были подтверждены данными лабораторного мониторинга через 3 мес после окончания этиопатогенетической терапии. Наблюдалось постепенное уменьшение содержания в сыворотке крови спе-

цифических противовирусных антител IgG ко всем ГВ. При этом у пациентов ОЛГ динамика снижения была в 1,5–3 раза ($p < 0,05$) выше по сравнению с КЛГ (рис. 7).

У пациентов ОЛГ наблюдалась стойкая положительная динамика иммунобиологического профиля верификации методом ПЦР-анализа ротовой жидкости и соскоба из урогенитального тракта. У пациентов группы сравнения после проведенного лечения наблюдалось снижение количества ДНК вирусов Эпштейна–Барр и цитомегаловируса. В то же время уровень ДНК к герпесам 6-, 7-, 8-го типов не снижался (рис. 8).

ВЫВОДЫ

В исследовании предложено новое решение актуальной научно-практической задачи современной медицины: повышение эффективности лечения пациентов с герпетической инфекцией слизистой оболочки полости рта и урогенитального тракта путем обоснования внедрения лечебно-профилактических комплексов в зависимости от видов возбудителей и состояния иммунной системы. Продемонстрирован синергизм взаимодействия Биолейкина в комплексе с противовирусной и иммунокорректирующей терапией при его использовании локально на слизистые оболочки и системно. Применение препаратов корпорации «Артериум» (Вальтравир, Биолейкин, Нуклеинат, Герпевир таблетки и мазь) в комплексной программе этапного лечения герпесвирусной инфекции является эффективным, не проявляет побочных эффектов, предотвращает полипрагмазию, дает возможность использования в комплексе с другими противовирусными препаратами (совместимость), имеет комплаентность, финансовую экономичность (по сравнению с лечением оригинальным валацикловиrom).

Перспективні напрямки застосування рекомбінантного інтерлейкіну-2 у комплексній терапії герпетичної інфекції Б.Г. Коган, О.Є. Олійник

Продемонстровано синергізм взаємодії Біолейкіну в комплексі з противірусною та імунокоригувальною терапією при його використанні локально на слизові оболонки і системно в лікуванні герпетичної інфекції.

Ключові слова: герпесвірусна інфекція, рецидив, інтерлейкін-2, Біолейкін, лікування.

Promising areas of application of the recombinant interleukin-2 in complex therapy of herpetic infections B.G. Kogan, O.E Oliinyk

Demonstrated synergism interaction Bioleukin combined with antiviral and immunotherapy while using it locally on mucous membranes and system in the treatment of herpes infection.

Key words: herpes virus infection, backset, interleukine, Bioleukine.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дранник Г.М. ТОРСН-інфекції: герпес / Г.М. Дранник, О.В. Свідро // *Клінічна імунологія, алергологія, інфектологія*. – 2006. – № 1 (02). – С. 68–72.
2. Исаков В.А. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей / В.А. Исаков, Е.И. Архипова, Д.В. Исаков. – С.-П.: СпецЛит, 2006, 302 с.
3. Бекетова Г.В. Комплексна терапія рецидивуючого герпесу верхніх відділів травного каналу / Г.В. Бекетова, Н.О. Савичук // *Перинатологія та педіатрія*. – 2002. – № 2. – С. 36–38.
4. Савичук Н.О. Розповсюдженість захворювань слизової оболонки порожнини рота у дітей / Н.О. Савичук, В.І. Рейф, Л.М. Потапенко // *Педіатрія, акушерство і гінекологія*. – 1998. – № 3. – С. 36–39.
5. Мавров И.И. Герпес-вирусная инфекция: глобальная проблема здравоохранения / И.И. Мавров // *Дерматология та венерология*. – 2007. – № 1 (35). – С. 3–8.
6. Айзятупов Р.Ф. Вирусные заболевания кожи и слизистых оболочек (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика) / Р.Ф. Айзятупов – К., 2003. – 128 с.
7. Европейские стандарты диагностики и лечения заболеваний, передаваемых половым путем / М.: Медлит. – 2004. – 272 с.
8. Дранник Г.М. Химиотерапия герпетических инфекций / Г.М. Дранник, Е.В. Свідро // *Therapia. Український медичний вісник*, 2008. – № 2. – С. 16–19.
9. Крамарев С.О. Застосування довенних імуноглобулінів у дітей / С.О. Крамарев, О.В. Виговська // *Сучасні інфекції*, 2008. – № 1. – С. 102–107. – [Електронна версія] Режим доступа к журн.: http://biofarm.kiev.ua/ukr/articles/2009/06/12/zastovsuvannya_dovenn_121.html
10. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и алергология: пособие для студентов, врачей-интернов, иммунологов, алергологов, врачей лечебного профиля всех специальностей. – 3-е изд., доп. / Г.Н. Дранник. – К.: ООО Полиграф плюс, 2006. – 482 с.
11. Серебряная Н.Б. Новые подходы к терапии герпесвирусной инфекции: пособие для врачей / Серебряная Н.Б., Егорова В.Н. – С.-П.: Новая альтернативная полиграфия, 2007. – 28 с.
12. Carol B. and Kendall A.S. DNA array analysis of interleukin-2 regulated immediately genes // *Med. Immunol.* – 2002. – Vol. 1. – P. 1–14.