

УДК 616.98:579.862.1-085.37

ЛІПКОВСЬКА І.В., КОПЧА Ю.В., КОПЧА В.С.
Одеський обласний протитоксоплазмозний центр
Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

СУЧАСНА ІМУНОТРОПНА ТЕРАПІЯ ХВОРИХ НА БЕШИХУ

Резюме. При обстеженні 38 хворих на бешиху встановлено, що це захворювання супроводжується розвитком вторинного імунодефіциту за відносним гіперсупресорним типом. Використання у комплексній терапії таких хворих алокіну-альфа (6 підшкірних ін'єкцій препарату в дозі 1 мг через один день) сприяє не тільки скороченню клінічних проявів недуги, а й суттєвій корекції супутніх імунних порушень, а також забезпечує найбільш сприятливі віддалені результати, дозволяючи уникнути рецидивів хвороби.

Ключові слова: бешиха, імунітет, лікування, алокін-альфа.

Відомо, що бешиха — це захворювання, яке часто дає рецидиви, що спричинюють повторні випадки тимчасової втрати працездатності. Лімфостаз, що формується при рецидивах бешихи, може спричинити косметичні дефекти (якщо бешиха локалізується на обличчі) та навіть інвалідизацію (якщо формується слоновість у разі розвитку бешихи на ногах). Ушкодження на шкірі внаслідок бешихи у поєднанні з лімфостазом і місцевим порушенням кровообігу можуть бути воротами для проникнення гнійної флори, подальшого розвитку місцевих абсцесів, флегмон або навіть генералізованого процесу (сепсису). Тому особливого значення набуває не тільки своєчасне розпізнавання цього захворювання, але й адекватне сучасне лікування, що допомагає позбавити хворого від ускладнень та рецидивів [1].

Етіотропна терапія бешихи сьогодні регламентована, однак досі немає чітких рекомендацій стосовно використання багатьох патогенетичних середників, передусім імунотропних препаратів. Водночас, оскільки бешиха є інфекційно-алергічним захворюванням, засобом, здатним коригувати наявні імунні зрушення при цій патології, очевидно, належатиме дуже важлива роль. Актуальність цього напряму у підвищенні ефективності терапії хворих на бешиху визначається ще й тим, що тяжкість патологічного процесу, розвиток ускладнень або формування загрозливих для життя станів також значною мірою зумовлені глибиною порушень імунної реакції організму і зниженням його неспецифічної резистентності. До числа таких порушень належать розлади реакції цитокінового ряду.

Останніми роками відкриття цитокінів і вивчення їх ролі в патогенезі широкого кола захворювань визначили пріоритети їх дослідження при різній патології, у тому числі при інфекційних захворюваннях. У клінічній практиці дослідження цитокінового статусу дозволяє оцінити перебіг процесу і прогнозувати наслідок хвороби при багатьох інфекціях, об'єктивно оцінити ефективність терапії, особливо при використанні іму-

номодулювальних та імунокоригувальних засобів. Цитокіни також відображають індивідуальну первинну реакцію на етіотропний агент [2–5].

Цитокіни є групою поліпептидних медіаторів, що беруть участь у формуванні й регуляції захисних реакцій організму, вони залучені фактично в кожен ланку імунітету [5, 6].

Діагностична значущість оцінки рівня цитокінів полягає в констатації самого факту його підвищення або зниження в конкретного хворого, причому для оцінки тяжкості та прогнозування перебігу недуги доцільно визначати концентрацію як про-, так і проти-запальних цитокінів у динаміці патології.

Серед прозапальних цитокінів найважливіше значення мають фактор некрозу пухлини альфа, інтерлейкін-1 (ІЛ-1), -6, -8 та -12, яким протистоять проти-запальні цитокіни — ІЛ-4, -10, -11, -13. Вважають, що медикаменти, здатні відновлювати баланс між про- і протизапальними цитокінами, матимуть суттєве значення в лікуванні багатьох захворювань [7, 8].

При такій бактерійній інфекції з алергічним компонентом, як бешиха, цитокіновий дисбаланс очікуваний, тож його корекція матиме вагоме значення для досягнення максимального терапевтичного ефекту.

Нашу увагу привернув принципово новий імуно-тропний препарат алокін-альфа (реєстраційне посвідчення № UA/8668/01/01 від 23.09.2013 р.). Його діючою речовиною є цитокіноподібний пептид алоферон. Препарат запатентований в Україні, Росії, США, Японії, Південній Кореї і країнах Євросоюзу, випускається на потужностях виробництва «Біофарма» (м. Київ)

Адреса для листування з авторами:
Ліпковська І.В.
E-mail: infecdis@ukr.net

© Ліпковська І.В., Копча Ю.В., Копча В.С., 2015
© «Актуальна інфектологія», 2015
© Заславський О.Ю., 2015

за ліцензією фармацевтичної компанії «Геолік Фарм Маркетинг Груп» (GFMG).

В основу створення алокіну-альфа лягла еволюційно відшліфована комахами здатність алоферонів (олігопептиди імунної системи комах) «забороняти» виключення цитокінів [9].

На відміну від відомих імунотропних препаратів алокін-альфа виступає кофактором, дозволяючи лейкоцитам ефективно реагувати на вірусний чи бактерійний антиген. Це дає можливість сфокусувати дію препарату в місці розмноження збудника й уникнути надлишкової реакції лейкоцитів за межами вогнища інфекції [10].

Мета роботи — аналіз імунного статусу хворих на рецидивуючу бешиху та підвищення ефективності їх лікування шляхом включення до загальноприйнятої схеми зазначеного імунотропного препарату алокін-альфа.

Матеріал і методи

У дослідження було включено 38 хворих (15 чоловіків і 23 жінки) на еритематозну форму бешихи середнього ступеня тяжкості. Вік хворих коливався від 44 до 63 років. Першу (дослідну) групу становили 18 осіб, які на фоні традиційного лікування додатково отримували 6 підшкірних ін'єкцій алокіну-альфа в дозі 1 мг через один день. До 2-ї (конт-рольної) групи увійшло 20 пацієнтів, яким проводили тільки загальноприйнятую етіотропну (бета-лактаміні препарати у середньотерапевтичних дозах) та патогенетичну терапію (дезінтоксикаційні середники, дезагреганти, нестероїдні протизапальні, антигістамінні та вітамінні препарати). Будь-якого місцевого лікування хворим не призначали.

Групи були рандомізовані за статтю, віком, клінічними характеристиками. Діагностику здійснювали на підставі традиційних загальноклінічних і лабораторних методів дослідження.

У більшості осіб дослідної (61,1 %) і контрольної груп (65,0 %) бешиха була первинною. В 1/3 пацієнтів порівнюваних груп захворювання було рецидивним. Найрідше відзначали повторні випадки захворювання — по 1 випадку (5,6 і 5,0 % відповідно).

Окрім комплексного клінічного обстеження, пацієнтам здійснювали імунологічне дослідження: визначали циркулюючі імунні комплекси (ЦІК); уміст імуноглобулінів класів А, М, G — біохімічним методом за Vadin, Konsslet у модифікації Е.Г. Лоренко і Н.П. Кравченко, субпопуляцій лімфоцитів, рівні інтерлейкінів-8, -10, а також класів імуноглобулінів.

Усі числові показники оцінювали з урахуванням значень 30 здорових донорів й обробляли статистично. Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою програмного комплексу Windows, Word і Excel, Statistica 6.0 з використанням методу варіаційної статистики з визначенням вірогідності за допомогою непараметричного методу Вілкоксона для незалежних сукупностей або дисперсійний аналіз Краскела — Уолліса. Для порівняння двох незалежних груп використовували U-критерій Манна — Уїтні.

Результати досліджень та їх обговорення

У результаті досліджень було встановлено, що в обох спостережуваних групах були фоніві захворювання та ті, що сприяють бешисі (у 83,3 і 80,0 % осіб 1-ї і 2-ї груп відповідно), у числі останніх найчастіше фігурували мікози стоп і нігтів, а також хронічна венозна недостатність. Найчастіше запальний процес (55,6 і 70,0 %) розвивався на ногах. Рідше локалізацією запального вогнища були шкірні покриви обличчя (38,9 і 25,0 %) і грудей (5,6 і 5,0 %).

Після проведеного курсу лікування позитивна динаміка спостерігалася в обох групах пацієнтів, але найзначнішою вона була у групі, що отримувала, крім стандартної терапії, ще й алокін-альфа.

У процесі лікування в пацієнтів досліджуваної групи відзначено зниження загальної температури тіла до нормальних показників уже на 3-тю — 4-ту добу, тоді як у контрольній групі до цього дня ще відзначався субфебрилітет — $37,6 \pm 0,6$ °C. На 5-ту добу захворювання температура тіла досягала нормальних показників у пацієнтів обох порівнюваних груп. Темп зникнення симптомів інтоксикації корелював з динамікою зниження температури, при нормалізації якої, як правило, зникали й загальнотоксичні прояви захворювання. Проте у хворих, які отримували алокін-альфа, на 2–3 дні раніше зникали локальні клінічні симптоми: значно зменшилися набряк і гіперемія тканин у ділянці уражень, зникали регіональний лімфаденіт і лімфангіт.

У гострому періоді хвороби виявлено значні зміни показників імунограми (табл. 1). Загальна кількість Т-лімфоцитів і Т-хелперів була знижена ($P < 0,05$), а от рівень Т-супресорів вірогідно зростав, досягаючи у представників 1-ї групи рівня $22,45 \pm 2,22$ %, а 2-ї — $21,92 \pm 2,36$ %, у нормі — $14,60 \pm 0,80$ % ($P < 0,05$). Це свідчить про розвиток при бешисі вторинного імунодефіцитного стану за відносним гіперсупресорним типом.

Відзначено затримку й порушення в диференційованих лімфоцитів. Так, частота виявлення нульових і неповних Т-клітин у хворих обох груп суттєво перевищувала значення здорових осіб ($P < 0,05$). Однак знизився рівень субпопуляції активних Т-клітин ($P < 0,05$), що свідчить про зміну функціональної активності лімфоцитів на початку імунної відповіді.

Кількість D-клітин, загального IgA, лізоциму і середні показники імунорегуляторного індексу (ІРІ) у зазначений період суттєво не змінювалися. Рівень В-клітин у всіх хворих був істотно меншим ($P < 0,05$). ІРІ коливався від 1,72 до 2,70, дорівнюючи в середньому у пацієнтів 1-ї групи $2,24 \pm 0,36$, а 2-ї — $2,10 \pm 0,45$.

У період ранньої реконвалесценції (12–14-та доба хвороби) у представників 1-ї групи нормалізувалися значення усіх досліджуваних показників клітинного і гуморального імунітету.

Однак у реконвалесцентів 2-ї групи, які отримували тільки традиційне лікування, вміст нульових лімфоцитів утримувався на рівні $36,08 \pm 3,18$ %, суттєво перевищуючи норму — $20,40 \pm 1,60$ % ($P < 0,05$). Рівень Т-супресорів у представників контрольної групи також залишався іс-

Таблиця 1. Динаміка показників імунного статусу хворих на бешиху (M ± m)

Показник	Контроль (здорові особи), n = 30	Група хворих			
		Перша (традиційне лікування + алокін-альфа), n = 18		Друга (тільки традиційне лікування), n = 20	
		Гострий період	Реконвалесценція	Гострий період	Реконвалесценція
Лімфоцити, %					
0	20,40 ± 1,60	42,00 ± 2,20*	26,49 ± 2,69**	42,45 ± 2,50*	36,08 ± 3,18*
T-загальні	53,65 ± 1,43	48,03 ± 3,34	50,31 ± 2,19	45,24 ± 3,70*	47,90 ± 2,45*
T-неповні	13,20 ± 1,20	19,34 ± 2,25*	16,46 ± 2,23	21,35 ± 2,18*	18,19 ± 2,33
T-активні	24,24 ± 0,65	18,20 ± 1,52*	22,19 ± 1,81	17,10 ± 1,42*	20,66 ± 1,70*, **
Хелпери	38,10 ± 2,40	26,70 ± 6,30*	30,58 ± 3,66	26,50 ± 5,35*	28,23 ± 4,69*
Супресори	14,60 ± 0,80	22,45 ± 2,22*	15,80 ± 1,75**	21,92 ± 2,36*	18,73 ± 1,79*
D	2,20 ± 0,20	1,78 ± 0,36	1,40 ± 0,42	1,51 ± 0,44	1,84 ± 0,36
B	12,80 ± 1,20	7,14 ± 1,57*	10,30 ± 1,20	8,05 ± 1,50*	9,22 ± 1,32*
ІЛ-8, пг/мл	14,38 ± 5,66	43,51 ± 10,47*	20,32 ± 4,95**	41,88 ± 12,03*	29,80 ± 5,20*
ІЛ-10, пг/мл	0,118 ± 0,033	0,027 ± 0,011*	0,103 ± 0,029**	0,035 ± 0,016*	0,047 ± 0,020*
IgA, г/л	1,05 ± 0,05	0,81 ± 0,16	0,97 ± 0,26	0,68 ± 0,19	1,05 ± 0,12
IgM, г/л	2,24 ± 0,06	3,86 ± 0,25*	3,19 ± 0,70	3,16 ± 0,40*	3,22 ± 0,49*
IgG, г/л	3,36 ± 0,13	4,50 ± 0,45*	3,83 ± 0,68	5,14 ± 0,44*	3,57 ± 0,79
ЦІК, од.	56,3 ± 2,1	115,0 ± 25,5*	77,7 ± 19,0	119,3 ± 31,5*	99,1 ± 20,2*

Примітки: * – вірогідна (P < 0,05) різниця порівняно з показником у здорових осіб за критерієм Манна – Уїтні; ** – вірогідна різниця порівняно з відповідним показником до лікування (P < 0,05).

тотно підвищеним навіть на 10–14-ту добу хвороби — 18,73 ± 1,79 % (P < 0,05).

Важливо, що при традиційній терапії хворих на бешиху без використання алокіну-альфа у період ранньої реконвалесценції концентрація T-загальних, T-активних лімфоцитів, T-хелперів і B-клітин, хоч і мала тенденцію до зростання, однак не досягала рівня здорових осіб (P < 0,05).

У розпал хвороби рівень ІЛ-8 очікувано утричі перевищував нормальний показник, а значення ІЛ-10 у 3,5–4 рази було нижчим від рівня у здорових людей.

На фоні комбінованої терапії з використанням алокіну-альфа встановили значнішу корекцію рівнів досліджуваних цитокінів порівняно з традиційним лікуванням. Так, кількість прозапального цитокіну ІЛ-8 статистично суттєво знизилась, практично досягнувши нормальних значень: від 43,51 ± 10,47 пг/мл до 20,32 ± 4,95 пг/мл (P < 0,05), а протизапального ІЛ-10 зросла — від 0,027 ± 0,011 пг/мл до 0,103 ± 0,029 пг/мл. У пацієнтів, які отримували лише традиційне лікування, вміст досліджуваних цитокінів статистично суттєво не змінювався. Це свідчить про повноцінну корекцію встановленого дисбалансу про-і протизапальних цитокінів на фоні доповнення традиційного лікування цитокіноподібним препаратом алокін-альфа. Відновлення порушеного балансу досліджуваних цитокінів веде до адекватної продукції ІЛ-8 та ІЛ-10, а значить, до швидкого ослаблення і стійкого вгамовування запального процесу. Важливо, що вплив лікування на імунні показники збігається з клінічним ефектом.

Змін рівня ІgA в усіх реконвалесцентів не виявили, а вміст ІgM і ІgG був помірно підвищеним, причому в реконвалесцентів 2-ї групи рівень ІgM залишався та-

ким протягом усієї хвороби (P < 0,05). Оскільки ІgM є основою первинної імунної відповіді і захищеності від бактерійних інфекцій, то їх гіперпродукування при бешисі є закономірним.

Зростання рівня ІgG, очевидно, пов'язане з безпосереднім їх функціональним призначенням як головних виконавців антитоксичного імунітету, що має суттєве значення при бешисі.

У гострому періоді вміст ЦІК значно перевищував рівень їх у здорових осіб (P < 0,05). Але в період реконвалесценції середня концентрація їх знижувалась, однак у представників 2-ї групи так і не наблизилась до нормальних значень.

Отже, можна припустити, що відзначені особливості імунного статусу хворих на бешиху зумовлені не тільки проникненням інфекційного агента, але й є результатом його глибокого імуномодулювального ефекту.

У свою чергу, включення до комплексної терапії хворих на бешиху алокіну-альфа сприяє не тільки скороченню клінічних проявів хвороби, але й суттєвій корекції супутніх імунних порушень.

Проведене дослідження вказує на те, що віддані результати були найсприятливішими саме у дослідній групі хворих, оскільки протягом 1–2 років після використання алокіну-альфа в жодного з цих пацієнтів не спостерігали випадків повторної чи рецидивної бешихи. У той же час 2 представники контрольної групи, які лікувалися без використання цього препарату, навіть попри те, що отримували сезонну біцилінопрофілактику, у цей проміжок часу були госпіталізовані повторно у зв'язку з розвитком рецидивів бешихи.

На нашу думку, варто погодитися з міркуванням інших дослідників, згідно з яким кінцевим етапом реакції цитокинового ряду є участь у специфічній імунній відповіді [11].

Вплив алокіну-альфа на продукцію специфічних протівірусних та антибактерійних антитіл еквівалентний дії лікувальних вакцин. Проте, на відміну від останніх, алокін-альфа суттєво не впливає на продукцію реакінових антитіл (імуноглобулінів) класу IgE та не підсилює реакцію гіперчутливості негайного типу.

Таким чином, наше спостереження дозволяє стверджувати, що використання у комплексній терапії хворих на бешиху алокіну-альфа забезпечує суттєвий позитивний терапевтичний та імуномодулювальний ефекти, а також дозволяє досягти найбільш сприятливих віддалених наслідків.

Висновки

1. При бешисі розвивається вторинний імунодефіцит за відносним гіперсупресорним типом, зумовлений значним зниженням загальної кількості активних Т-клітин і Т-хелперів, а також зростанням числа Т-супресорів, нульових і неповних Т-лімфоцитів.

2. Відзначені закономірності імунного статусу хворих вказують на формування під час розвитку бешихи імунного дисбалансу, що є, очевидно, важливим патогенетичним чинником при цій патології.

3. Використання у комплексній терапії хворих на бешиху алокіну-альфа сприяє не тільки скороченню клінічних проявів хвороби, але й суттєвій корекції супутніх імунних порушень, а також забезпечує найбільш сприятливі віддалені результати, дозволяючи уникнути рецидивів хвороби.

4. У пацієнтів із бешихою динаміка цитокінів залежить від варіанта лікування — при застосуванні комбінованої терапії відзначається нормалізація ІЛ-8 та ІЛ-10. Рівень цитокінів доцільно вивчати в осіб із рецидивною формою бешихи з метою підбору оптимальної лікувальної схеми й для запобігання необгрунтованому перевантаженню медикаментами.

Список літератури

1. Возіанова Ж.І. Інфекційні і паразитарні хвороби: У 3 т. — К.: Здоров'я, 2002. — Т. 2. — 658 с.
2. Практическая значимость анализа цитокинового профиля при ряде инфекционных заболеваний / Ю.Г. Питулина, И.В. Криворучко, В.В. Шенцова и др. // Актуальна інфектологія. — 2014. — № 1(2). — С. 40-44.
3. Кириллова Т.В. Показатели цитокинового профиля у больных лимфомами / Т.В. Кириллова // БМИК. — 2013. — № 3. — С. 525.
4. Меркоданова Ю.А. Цитокиновый профиль мочи при различных этиопатогенетических вариантах хронического пиелонефрита у детей / Ю.А. Меркоданова, И.А. Утиц // Саратовский научно-медицинский журнал. — 2011. — № 4. — С. 901-904.
5. Симбирцев А.С. Цитокины — новая система регуляции защитных реакций организма / А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. — 2002. — № 1. — С. 9-17.
6. Нагоев Б.С. О роли цитокинов в регуляции иммунной системы при инфекционных заболеваниях / Б.С. Нагоев, М.Х. Нагоева, Э.А. Камбачокова // Инфекционные болезни. — 2011. — Т. 9, прил. № 1. — С. 260.
7. Belz G.T. Regulating inflammatory diseases. Life in the balance: killer T-cell self control fends off lethal influenza? / G.T. Belz // Immunology and Cell Biology. — 2009. — № 87. — P. 364-365.
8. Predominance of Th2 cytokines, CXC chemokines and innate immunity mediators at the mucosal level during severe respiratory syncytial virus infection in children / J.F. Bermejo-Martin, M.C. Garcia-Arevalo, R.O. de Lejarazu et al. // Eur. Cytokine Netw. — 2007. — Vol. 18, № 3. — P. 162-167.
9. Antiviral and antitumor peptides from insects / S.I. Chernysh, S.I. Kim, G. Bekker et al. // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. — 2012. — V. 99(20). — P. 12628-12632.
10. Ершов Ф.И. Лекарственные средства, применяемые при вирусных заболеваниях: Руководство для врачей / Ф.И. Ершов, М.Г. Романцов. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 363 с.
11. Дуда А.К. Применение противовирусного препарата нового поколения Аллокин-альфа в терапии социально значимых вирусных инфекций / А.К. Дуда, Л.П. Коцюбайло, Н.В. Окруженков // Актуальна інфектологія. — 2014. — № 4(5). — С. 16-24.

Отримано 27.07.15 ■

Липковская И.В., Копча Ю.В., Копча В.С.
Одесский областной противотоксоплазмозный центр
Тернопольский государственный медицинский
университет им. И.Я. Горбачевского

СОВРЕМЕННАЯ ИММУНОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ РОЖЕЙ

Резюме. При обследовании 38 больных рожей установлено, что это заболевание сопровождается развитием вторичного иммунодефицита по относительному гипертупрессорному типу. Использование в комплексной терапии таких больных аллокина-альфа (6 подкожных инъекций препарата в дозе 1 мг через один день) способствует не только сокращению клинических проявлений болезни, но и существенной коррекции сопутствующих иммунных нарушений, а также обеспечивает наиболее благоприятные отдаленные исходы, позволяя избежать рецидивов болезни.

Ключевые слова: рожа, иммунитет, лечение, аллокин-альфа.

Lipkovska I.V., Kopcha Yu.V., Kopcha V.S.
Odesa Regional Antitoxoplasmosis Center, Odesa
Ternopil State Medical University
named after I.Ya. Horbachevskyi, Ternopil, Ukraine

MODERN IMMUNOTROPIC THERAPY OF PATIENTS WITH ERYSIPELAS

Summary. When examining 38 patients with erysipelas, it was found that this disease is associated with the development of secondary immunodeficiency by the relative hypersuppressive type. The use in the treatment of these patients of allokina-alfa (6 subcutaneous injections of the drug at a dose of 1 mg a day) contributes not only to the reduction of clinical manifestations of disease, but also to the substantial correction of concomitant immune disorders, as well as provides the most favorable long-term results, allowing you to avoid recurrences of the disease.

Key words: erysipelas, immunity, treatment, allokina-alfa.