

## ЕФЕКТИВНІСТЬ НУКЛЕІНОВИХ ПРЕПАРАТІВ В ІМУНОКОРРЕКЦІЇ ТА ІМУНОРЕАБІЛІТАЦІЇ ХВОРИХ РЕЦИДИВУЮЧИМИ ФОРМАМИ БЕШИХИ

І.І.Зельоний

*ДЗ "Луганський державний медичний університет"*

### Вступ

В даний час загальноприйнятою є точка зору, що рецидивуючі форми бешихи виникають на тлі різкої зміни імунобіологічної реактивності, причому самі по собі рецидиви бешихової інфекції не тільки не сприяють формуванню специфічного імунітету до *St. pyogenes*, як основного збудника бешихи, а навпаки, призводять до поглиблення вторинної імунної недостатності і посилення вираженості дефектів в системі природної антиінфекційної резистентності, що призводить до ще частіших рецидивів даного захворювання, а в результаті - до формування часто і багато разів рецидивуючої форми бешихи на тлі системного і місцевого імунodefіциту та вираженої алергізації організму хворого, у тому числі і за типом аутоалергії [15, 18]. Тому в даний час для оптимізації лікування і медичної реабілітації хворих з рецидивуючими формами бешихи за раціональне вважається призначення поряд з антибактеріальними і протизапальними препаратами також імуноактивних засобів, сприяючих корекції дефектів імунітету і природної антиінфекційної резистентності [15, 17, 18].

Не дивлячись на широкий вибір в сучасних умовах різних імуноотропних препаратів, застосовання далеко не всіх їх доцільне в лікуванні і реабілітації хворих рецидивуючими формами бешихи, оскільки багато засобів з чітко вираженим імуностимулюючим ефектом може також і стимуляцію аутоімунних реакцій (левамізол), або ж сприяти виникненню алергенних реакцій на сам препарат, вживаний з метою імунокорекції. Тому

при проведенні лікування бешихи з використанням в комплексній терапії імуноотропних засобів слід бути вкрай обачним.

В цих умовах багато дослідників і практичних лікарів віддають перевагу імуноактивним засобам природного походження, для яких характерна м'якша, "щадна" дія на організм і рідке виникнення алергічних і інших побічних реакцій на введення препаратів. Більш того, препарати природного походження у ряді випадків самі здатні проявляти протиалергічну дію. Саме до таких лікарських засобів відносяться сучасні імунокоригуючі нуклеїнові препарати [1,5]. Досвід застосування нуклеїнових препаратів при бешисі нараховує вже більше 100 років: перша відома нам публікація на цю тему вийшла ще в 1906 році [12], наступна - у 1911, тобто рівно століття тому [2].

Надалі ефективність використання нуклеїнових препаратів (дріжджова РНК, нуклеїнат натрію) при бешисі вивчена А.В. Єсиповим, який відмітив позитивну дію препаратів нуклеїнових кислот на білковий і нуклеїновий обмін у хворих бешиховим запаленням [3,4]. У 70-і роки минулого століття з'явилися також роботи загального характеру по механізмах фармакологічної дії (в експериментальних умовах) препаратів з дріжджової РНК, в яких, зокрема, разом з позитивним їх впливом на обмін речовин, відмічена низька токсичність [6].

Значний обсяг клінічних робіт по ефективності нуклеїнових препаратів і механізму їх позитивної, зокрема, імуноотропної дії вийшов в 80-і роки минулого століття [8,13,14]. При цьому встановлений позитивний вплив нуклеїнових препаратів на клітинні, особливо фагоцитарні механізми імунної реактивності, стимулюючу дію на репаративну регенерацію органів і тканин, посилення синтезу білка і нуклеїнових кислот, відкладення глікогену в печінці та ряд інших ефектів. Стосовно бешихи встановлена ефективність нуклеїнату натрію в добовому дозуванні 1,5 грама (по 0,5 г 3 рази на день) протягом 7-14 днів [13]. При цьому відмічено прискорення одуження хворих, зокрема більш швидка ліквідація місцевого осередку бешихового запалення, зменшення частоти виникнення наступних рецидивів бешихової інфекції, а також більш рідкий розвиток

гнійно-запальних ускладнень бешихи, за умови, якщо препарат призначався з перших днів захворювання спільно з антибактеріальною терапією [13,15]. Встановлено, що нуклеїнат натрію стимулює фагоцитарні реакції, підвищує продукцію лізоциму і імуноглобулінів у хворих бешихою і в цілому підсилює ефективність антибіотикотерапії бешихової інфекції [14]. Були розроблені також раціональні схеми поєднання нуклеїнату натрію з протизапальними (мефенамова кислота), стимулюючими процеси регенерації (метилурацил) і антибактеріальними (бицилін - 5, лінкоміцин) препаратами [18].

Подальша перспективність застосування нуклеїнових препаратів у хворих бешихою пов'язана із створенням нового вітчизняного препарату нуклеїнату, діючою речовиною якого є рибонуклеїнова кислота високого ступеня очищення [1]. Нуклеїнат у фармакологічному плані віднесений до групи імуномодуючих засобів, які підсилюють систему протиінфекційного захисту організму; препарат нормалізує проліферацію клітин-попередників в кістковому мозку, підсилює клітинний імунітет, покращуючи процеси кооперації лімфоцитів, підсилює фагоцитарну активність макрофагальної ланки імунної системи, підвищує активність чинників неспецифічного імунного захисту [5]. В основі фармакотерапевтичних ефектів нуклеїнату лежать механізми стимуляції метаболічних процесів в імунокомпетентних клітинах, перш за все посилення біосинтезу внутрішньоклітинних нуклеїнових кислот, специфічних протеїнів і ферментів, посилення процесів ділення стовбурових клітин кісткового мозку, прискорення регенерації в органах і тканинах, а також підвищення енергозабезпечення клітинних елементів за рахунок стимуляції синтезу АТФ [1,5,7]. З інших важливих в патогенетичному плані ефектів нуклеїнату слід зазначити зниження вираженості окислювальних процесів в клітинних біомембранах і їх стабілізація; підвищення продукції інтерферонів в організмі, особливо при їх початково ниженому рівні, внаслідок чого стимулюються ефекти противірусного захисту [1,5].

За даними З.Ю. Ткачука [9-11] нуклеїнат оказує багатопланову фармакологічну дію на організм, при чому поряд з імуномоду-

люючими ефектами, особливо стосовно фагоциторних механізмів водночас являє протизапальний ефект, що пов'язано з регулюючим впливом препарату на систему цитокінів. Саме дана обставина є найпривабливішою відносно перспективності використання нуклеїнату при лікуванні та в ході медичної реабілітації хворих на бешиху, оскільки саме при цій хворобі має місце сполучення вторинного імунодефіцита та запалення [18,19].

**Зв'язок роботи науковими програмами, планами, темами.** Стаття виконувалася відповідно до основного плану науково-дослідних робіт (НДР) Луганського державного медичного університету і являє собою фрагмент теми НДР "Імунопатогенез ускладнених і рецидивуючих форм бешихи, імунокорекція та імунореабілітація" (№ держреєстрації 0110U002396).

**Метою** роботи було вивчення імунокоригуючих властивостей вітчизняного імуноактивного препарату нуклеїнату у хворих на рецидивуючу бешиху в плані його впливу на показники функціонального стану макрофагальної фагоцитуючої системи (МФС) в ході диспансерного нагляду після перенесеного чергового рецидива бешихового запалення.

#### **Матеріали та методи дослідження**

Обстеженні 68 хворих на рецидивуючу бешиху які перенесли черговий рецидив бешихового запалення, та в яких на момент виписки із стаціонару зберегалися ознаки вторинного імунодефіциту. Серед обстежених було 26 чоловіків (38,2%) та 42 жінки (61,8%) віком 28-59 років. Локалізація бешихового запалення в гострому періоді хвороби у всіх обстежених була на нижніх кінцівках, рецидив мав переважно середньотяжкий перебіг. З фонових факторів, що сприяли розвитку рецидивів бешихи, виявлено наявність хронічної лімфовенозної недостатності (26 осіб, 38,2%), мікозу стоп (39 хворих, 57,4%), лімфостазів (22 пацієнта, 32,4%), ожиріння II - III ст.(28 хворих; 41,2%), цукрового діабету 2-го типу (12 осіб, 17,6%).

Усі хворі, що знаходилися під наглядом, були розподілені на дві групи - основну (33 особи) та зіставлення (35 пацієнтів), рандомізовані за віком, статтю, частотою рецидивування бешихи за останній календарний рік, наявністю та характером супутньої патології.

В ході диспансерного нагляду в обох групах проводилася санація стоп при наявності мікозів, а також загальноприйнята терапія ЦД та лімфовенозної недостатності (цукрознижуючі ліки, венорутон та інші). Крім того, пацієнти основної групи додатково отримували нуклеїнат по 0,5 г (2 капсули) 3 рази на добу після вживання їжі протягом 25-30 діб поспіль.

Функціональний стан МФС в обстеженнях пацієнтів оцінювали за показниками фагоцитарної активності моноцитів (ФАМ) периферійній крові, яку аналізували за допомогою оригінального чашечкового методу [16] в динаміці - до початку проведення курсу медичної реабілітації та після його завершення.

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження здійснювали на персональному комп'ютері Intel Pentium Core 2 Duo 2,33 за допомогою одно-та багатфакторного дисперсійного аналізу з використанням пакетів ліцензійних програм Microsoft Office Core 2 Microsoft Excel Stadia 6,1/ програма Statistica 6,0; при цьому врахували основні принципи використання статистичних методів у клінічних випробуваннях лікарських препаратів [19].

#### Отримані результати та їх обговорення

При проведенні імунологічного дослідження обстежених хворих на бешиху в періоді після завершення чергового рецидиву було встановлено наявність чітко виражених зсувів з боку проаналізованих показників ФАМ (табл.1).

Таблиця 1

#### Показники ФАМ в обстежених хворих до початку проведення медичної реабілітації (M±m)

Показники ФАМ	Норма	Групи обстежених хворих		P <sup>2</sup>
		Основна (n=33)	Зіставлення (n=35)	
ФІ %	26,6 ± 1,2	16,3 ± 1,3 P <sup>1</sup> < 0,01	16,9 ± 1,3 P <sup>1</sup> < 0,01	> 0,1
ФЧ	4,0 ± 0,09	2,8 ± 0,08 P <sup>1</sup> < 0,01	2,9 ± 0,1 P <sup>1</sup> < 0,01	> 0,1
ІА %	14,8 ± 0,3	11,6 ± 0,15 P <sup>1</sup> < 0,05	11,9 ± 0,12 P <sup>1</sup> < 0,05	> 0,1
ІІІ %	25,1 ± 1,4	15,6 ± 1,3 P <sup>1</sup> < 0,001	15,8 ± 1,2 P <sup>1</sup> < 0,001	> 0,1

Примітки: в табл. 1 та 2 P<sup>1</sup> відображає вірогідність різниці стосовно відповідного показника норми; P<sup>2</sup> - вірогідність розбіжності між аналогічними показниками у хворих основної групи та групи зіставлення.

При аналізі показників ФАМ до початку проведення медичної реабілітації встановлено, що в обох групах обстежених хворих на рецидивуючу бешиху - основної та зіставлення відмічено вірогідне зниження цих показників стосовно норми. Так ФІ був зменшеним в основній групі в середньому у 1,63 рази (P < 0,01) та в групі зіставлення - в 1,57 рази (P < 0,01); ФЧ - у 1,43 рази (P < 0,01); та 1,38 рази (P < 0,01) відповідно; ІА - в 1,28 рзи (P < 0,05) та 1,24 рази (P < 0,05); ІІІ - в 1,6 рази (P < 0,001) та 1,59 рази (P < 0,001) відповідно.

При цьому не було встановлено суттєвих розбіжностей між проаналізованими показниками ФАМ в основній групі та групі зіставлення (P > 0,1), що свідчить про їхню однотиповість не лише в клінічному, а також в імунологічному плані.

При проведенні повторного імунологічного обстеження після завершення медичної реабілітації було встановлено, що у хворих основної групи, яка отримувала нуклеїнат, мало місце в більшості випадків відновлення показників ФАМ (табл.2).

Таблиця 2

#### Показники ФАМ в обстежених хворих після завершення медичної реабілітації (M±m)

Показники ФАМ	Норма	Групи обстежених хворих		P <sup>2</sup>
		Основна (n=33)	Зіставлення (n=35)	
ФІ %	26,6 ± 1,6	25,2 ± 1,3 P <sup>1</sup> > 0,1	19,4 ± 1,4 P <sup>1</sup> < 0,05	< 0,5
ФЧ	4,0 ± 0,09	3,9 ± 0,01 P <sup>1</sup> > 0,1	3,2 ± 0,12 P <sup>1</sup> < 0,05	< 0,5
ІА %	14,8 ± 0,3	14,6 ± 0,25 P <sup>1</sup> > 0,1	12,8 ± 0,15 P <sup>1</sup> < 0,05	= 0,05
ІІІ %	25,1 ± 1,4	24,9 ± 1,3 P <sup>1</sup> > 0,1	18,8 ± 1,2 P <sup>1</sup> < 0,05	< 0,5

З таблиці 2 видно, що в ході медичної реабілітації у хворих основної групи, яка отримувала нуклеїнат, ФІ збільшився у середньому в 1,55 рази стосовно вихідного рівня досяг показника (25,2 ± 1,3) %, що відповідало межах норми (P > 0,1). ФЧ у хворих основної групи в ході медичної реабілітації збільшився у середньому в 1,39 рази та становив 3,9 ± 0,01, тобто відповідав нормі (P > 0,1). ІА в ході медичної реабілітації

збільшився в середньому в 1,26 рази у пацієнтів основної групи та досяг значення  $(14,6 \pm 0,25)\%$ , що знаходилося в межах норми ( $P > 0,1$ ). ІП у хворих основної групи в ході медичної реабілітації підвищився до  $(24,9 \pm 1,3)\%$ , тобто у середньому в 1,6 рази відносно вихідного значення даного показника, та також нормалізувався ( $P > 0,1$ ). Таким чином, у пацієнтів основної групи, які отримували в ході медичної реабілітації нуклеїнат, відмічалася практично повна нормалізація вивчених показників ФАМ.

У хворих групи зіставлення, яка отримувала лише загальноприйняті засоби, також мала місце позитивна динаміка вивчених показників ФАМ, але суттєво менш виражена. Дійсно, в ході медичної реабілітації в цій групі ФІ збільшився лише в 1,15 рази, та залишався в 1,37 рази нижче норми ( $P < 0,05$ ) та в 1,29 рази менш від відповідного показника у хворих основної групи ( $P < 0,05$ ). ФЧ у хворих групи зіставлення в ході медичної реабілітації підвищилося у середньому в 1,1 рази та залишилося в 1,25 рази менш норми ( $P < 0,05$ ) та в 1,22 рази нижче відповідно показника у хворих основної групи ( $P < 0,05$ ). ІА в групі зіставлення підвищився в ході медичної реабілітації в 1,08 рази та залишався в 1,16 рази нижче норми ( $P < 0,05$ ) та в 1,14 рази менше відповідного показника у хворих основної групи ( $P = 0,05$ ). ІП в групі зіставлення на момент завершення медичної реабілітації складав  $(18,8 \pm 1,2\%)$ , що було в 1,34 рази нижче норми ( $P < 0,05$ ) та в 1,32 рази нижче відповідного показника у хворих основної групи ( $P < 0,05$ ). Отже, лише загальноприйняті засоби медичної реабілітації не забезпечили відновлення показників ФАМ у хворих на рецидивуючу бешиху.

Виходячи з отриманих даних, можна вважати, що використання відчизняного імуноактивного препарату нуклеїнату в комплексі заходів медичної реабілітації у хворих на рецидивуючу бешиху патогенетично обґрунтовано.

#### Висновки

1. У хворих на рецидивуючу бешиху після завершення загальноприйнятого лікування чергового рецидиву в більшості випадків залишаються явища вторинного імунодефіциту, зокрема зниження функціональної активності МФС, про що свідчать зниження показників ФАМ.

2. Призначення таким хворим в ході медичної реабілітації сучасного вітчизняного препарату нуклеїнату сприяє відновленню показників ФАМ, що надає підставу вважати його використання патогенетично обґрунтованим.

3. Перспективою подальших досліджень доцільно вважати виявлення тривалості збереження досягнутого імунопозитивного ефекту після введення нуклеїнату хворим з рецидивами бешихи.

#### Література

1. Андріюг Л.В. Від нуклеїнових кислот до препарату нуклеїнат / Л.В. Андріюг // *Здоров'я України*. - 2007. - №17 (174). - С.54-55.
2. Блюменау Е.Б. Лечебное значение нуклеиновокислого натра при розе / Е.Б. Блюменау // *Врачебная газета*. - 1911. - № 45. - С.1440-1445.
3. Есипов А.В. Нуклеиновый обмен у больных розей, леченных пенициллином, преднизолоном, пентокеилом и нуклеиновой кислотой: автореф.дис...канд.мед.наук / А.В. Есипов. - Пермь, 1971. - 16с.
4. Есипов А.В. Применение препаратов нуклеиновых кислот и их производных при розистом воспалении / А.В. Есипов // *Врачебное дело*. - 1972. - № 3. - С.137-138.
5. Земсков А.М. Иммунокорректирующие нуклеиновые препараты и их клиническое применение / А.М.Земсков, В.Г. Передерий, В.М.Земсков. - Київ : Здоров'я, 1994. - 232 с.
6. Лапик А.С. Общее действие и токсичность препаратов рибонуклеиновых кислот (РНК) / А.С. Лапик, Н.А. Матиенко // *Фармакология и токсикология*. - 1970. - № 1. - С. 94-95.
7. Нуклеїнат. Інструкція до клінічного застосування / Затверджена Наказом № 573 МОЗ України від 18.08.2006р.
8. Рычнев В.Е. Стимуляторы регенерации в терапии вирусного гепатита и других заболеваний печени / В.Е. Рычнев, В.М. Фролов. - Воронеж: изд-во ВГУ, 1984. - 120 с.
9. Ткачук З.Ю. Вплив препаратів нуклеїнових кислот на агрегацію тромбоцитів *in vitro* / З.Ю.Ткачук // *Доповіді Національної Академії наук України*. - 2008. - № 8. - С.164-168.

10. Ткачук З.Ю. Вивчення протизапальної дії препаратів нуклеїнових кіслот на моделі агрегації тромбоцитів *in vitro* / З.Ю.Ткачук, Л.В. Ткачук // Вісник фармакології та медицини. - 2010. - № 5. - С.44-48.

11. Ткачук З.Ю. Патогенетичне обґрунтування використання нуклеїнату при лікуванні хворих на герпетичну інфекцію з частими рецидивами / З.Ю.Ткачук, В.М. Фролов, О.С. Прилуцький // Сучасні екологічні проблеми України. - Луганськ, 2010. - С.119-121.

12. Федулов И.И. Химическая структура энзима дрожжей. Терапия рожи энзимом / И.И. Федулов // Врачебная газета. - 1906. - № 9. - С. 29-31.

13. Фролов В.М. Опыт клинического применения нуклеината натрия в комплексной терапии больных розжеей / В.М. Фролов, В.Е. Рычнев, Н.А. Пересадин // Врачебное дело. - 1983. - № 10. - С.102-106.

14. Фролов В.М. Влияние нуклеината натрия на эффективность антибиотикотерапии рожи / В.М. Фролов, В.Е. Рычнев, Н.А. Пересадин // Антибиотики. - 1984. - № 2. - С.132-135.

15. Фролов В.М. Патогенез и диагностика розжистой инфекции / В.М. Фролов, В.Е. Рычнев. - Воронеж : изд-во ВГУ, 1986. -160 с.

16. Фролов В.М. Определение фагоцитарной активности моноцитов периферической крови у больных / В.М. Фролов, Н.А. Пересадин, Л.А. Гаврилова // Лабораторное дело. - 1990. - № 9. - С. 27-29.

17. Фролов В.М. Лечение и профилактика рецидивирующей рожи / В.М. Фролов, И.И. Зеленый // Журнал практического врача. - 1997. - № 1. - С.25-27.

18. Черкасов В.Л. Розжа / В.Л. Черкасов, В.М. Фролов. - [2-е изд.]. - М. : изд-во ММА им.И.М. Сеченова, 1993. - 216 с.

19. Юнкеров В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев. - [2-е изд.]. - СПб.: ВмедА, 2005. - 292 с.

## Резюме

**Зельоний І.І.** Ефективність нуклеїнових препаратів в імунорекції та імунореабілітації хворих рецидивуючими формами бешихи.

У хворих на рецидивуючу бешиху після завершення лікування зберігаються прояви вторинного імунодефіцитного стану, зокрема, депресія показників фагоцитарної активності моноцитів (ФАМ). Застосування сучасного імуноактивного препарату нуклеїнату сприяло відновленню показників ФАМ. Це свідчить про патогенетичну обґрунтованість включення нуклеїнату до комплексу засобів медичної реабілітації у хворих на рецидивуючу бешиху з метою імунорекції.

**Ключові слова:** рецидивуюча бешиха, фагоцитарна активність моноцитів, нуклеїнат, імунорекція.

## Резюме

**Зеленый И.И.** Эффективность нуклеиновых препаратов в иммунокоррекции и иммунореабилитации больных рецидивирующими формами рожи.

У больных рецидивирующей розжеей после завершения лечения сохраняются проявления вторичного иммунодефицитного состояния, в частности, депрессия показателей фагоцитарной активности моноцитов (ФАМ). Применение современного иммуноактивного препарата нуклеината способствовало восстановлению показателей ФАМ. Это свидетельствует о патогенетической обоснованности включения нуклеината в комплекс средств медицинской реабилитации у больных рецидивирующей розжеей с целью иммунокоррекции.

**Ключевые слова:** рецидивирующая розжа, фагоцитарная активность моноцитов, нуклеинат, иммунокоррекция.

## Summary

**Zelyonii I.I.** The efficiency of nucleic drugs and immune correction immunorehabilitation patients with relapsing forms of erysipelas.

In patients with relapsing erysipelas after treatment of the remaining manifestations of secondary immunodeficiency states, particularly depression of phagocytic activity of monocytes indicators (FAM). The use of modern drug immunoactive nukleinas helped improve the performance FAM. This suggests a pathogenetic rationale for the inclusion of a nukleinas like a drugs for medical rehabilitation in patients with relapsing erysipelas to immune correction.

**Key words:** relapsing erysipelas, phagocytic activity of monocytes, nukleinas, immunocorrection.

**Рецензенти:** д.мед.н., проф.М.О.Пересадин  
д.мед.н., проф.В.І.Бондарев