

КОРРЕКЦИЯ ИММУННЫХ НАРУШЕНИЙ ПРЕПАРАТАМИ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ У БОЛЬНЫХ С СОЧЕТАНИЕМ УРОГЕНИТАЛЬНОЙ ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ И УРЕАПЛАЗМОЗА

© *Василенко А.А.*

Кафедра дерматовенерологии
Курского государственного медицинского университета, Курск

E-mail: wvas@mail.ru

У больных с сочетанием урогенитальной герпесвирусной инфекцией и уреаплазмоза выявлена супрессия клеточного звена иммунитета, снижение концентрации провоспалительных цитокинов и активация системы комплемента по классическому и альтернативному путям на системном и местном уровнях. Включение ридостина (8 мг внутримышечно через 24 часа № 4) в комплексную фармакотерапию оказалось неэффективным, применение дерината (1,5% – 5,0 внутримышечно через 24 часа № 10), в большей степени ферровира (1,5% – 5,0 внутримышечно через 12 часов № 20), оказывает выраженный иммунокорректирующий и клинические эффекты.

Ключевые слова: уреаплазмоз, герпесвирусная инфекция, иммунный статус, ридостин, деринат, ферровир.

CORRECTION OF IMMUNE DISTURBANCES BY PREPARATIONS OF NUCLEIC ACIDS AT PATIENTS WITH UROGENITAL HERPES INFECTION AND UREAPLASMOSIS

Vasilenko A.A.

Dermatovenereology Department of the Kursk State Medical University, Kursk

At patients with urogenital herpes-virus infection and ureaplasmosis at system and local levels reveals oppression of cellular link of immunity, depression of concentration of proinflammatory cytokines and activation of system of complement on classical and alternative ways. Using of Ridostin in treatment has proved to be noneffective. Application of Derinat, in a greater degree of Ferrovir, renders expressed immunocorrective and clinical effects.

Keywords: ureaplasmosis, urogenital herpes-virus infection, immune status, Ridostin, Derinat, Ferrovir.

Заболеваемость герпесом урогенитальным в последние 10 лет достигала до 80–200 случаев на 100000 населения и продолжает увеличиваться, чему способствует целый ряд неблагоприятных факторов внешней среды. Сложной проблемой остается чрезмерно высокая степень его распространения в виде асимптомных и недиагностируемых клинических форм [1, 16, 17]. При этом смешанные инфекции герпеса урогенитального с другими инфекциями, передаваемыми половым путем, выявляются у 65–70% больных и сопровождаются более выраженными нарушениями иммунного статуса, трудно поддаются коррекции, а применение только этиотропной терапии не приводит к полному клиническому выздоровлению [3, 4, 15]. Исходя из этого, для успешного лечения больных с сочетанной урогенитальной инфекцией необходимо включение в комплексную фармакотерапию, которая по существующим стандартам, направлена в основном на этиологический фактор, иммуномодулирующих препаратов [1, 12, 14].

В последние годы накопилось много работ по изучению влияния препаратов нуклеиновых кислот на показатели иммунного статуса при различных нозологиях [5, 6, 7, 8, 13]. Иммуномодулирующий эффект данной фармакологической группы иммуномодуляторов обусловлен способ-

ностью восстанавливать и активизировать перестройку иммунных сил, ген-связывающую активность иммунной системы, стимуляцию В-звена лимфоцитов, активацию Т-хелперов и др., кроме этого данная группа препаратов обладает дополнительно и противовирусной активностью [6, 7, 8, 13]. Именно данные эффекты препаратов нуклеиновых кислот необходимы пациентам с урогенитальной герпесвирусной инфекцией (УГВИ) и уреаплазмозом (УП), что послужило причиной включения ридостина, дерината и ферровира в комплексное лечение данной группы больных.

Целью данной работы явилось выявление клинико-иммунологической эффективности использования препаратов нуклеиновых кислот (ридостина, дерината и ферровира) в лечении больных с сочетанием урогенитальной герпесвирусной инфекции с уреаплазмозом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под постоянным наблюдением в течение 2004–2008 гг. на базе Курского кожно-венерологического диспансера находилось 73 пациента с УГВИ и УП обоего пола в возрасте от 20 до 45 лет. Критериями включения в исследования были: возраст 20–45 лет, верифицированный диа-

гноз УГВИ и УП, анамнез заболевания не более года, тяжесть состояния не выше среднетяжелого, отсутствие аллергической реакции на используемые препараты, согласие на проводимое исследование; исключения: возраст старше 45 лет; тяжелое состояние, дополнительные верифицированные инфекции, передаваемые половым путем, кроме УГВИ и УП, сопутствующая соматическая патология в стадии обострения и неполной ремиссии, неблагоприятный аллергологический анамнез, анамнез более 1 года, получавшие ранее иммуномодулирующую терапию, несогласие участвовать в исследовании. Контрольная группа состояла из 25 здоровых доноров-добровольцев (мужчин и женщин) того же возраста. Рандомизация больных проводилась по следующим критериям: полу, возрасту, тяжести состояния, длительности анамнеза и способам лечения.

Диагноз устанавливался на основании клинической картины и подтверждался результатами лабораторных исследований крови, содержимого везикул, соскобов слизистой половых органов, отделяемого уретры у мужчин, вагинально-цервикального секрета у женщин методами иммуноферментного анализа, прямой иммунофлюоресценции и полимеразной цепной реакции.

Всем больным проводилось традиционное комплексное лечение, включающее противовирусные препараты с метронидазолом; препараты индукторы интерферона; ферментотерапию; витаминотерапию; местное лечение и, учитывая предыдущие работы, посвященные данной проблеме, магнитно-инфракрасно-лазерное воздействие [2, 14] (осуществлялась с применением аппарата «МИЛТА-Ф-8-01» (ЗАО «НПО Космического приборостроения», ООО «Символ»), длина волны 0,85-0,95 мкм, частота следования импульсов 50 Гц, мощность излучения светодиодов 50 мВт, магнитная индукция – 20-80 мТл, доза энергетического воздействия – 0,8-1,07 Дж/см², суммарное время процедуры – 10 мин.).

При этом 54 пациентам (по 17-19 больных в каждой группе) дополнительно к традиционному лечению назначали один из препаратов нуклеиновых кислот: ридостин (8 мг внутримышечно через 24 часа № 8), деринат (1,5% – 5,0 внутримышечно через 24 часа № 10) или ферровир (1,5% – 5,0 внутримышечно через 12 часов № 20).

Лабораторные методы исследования крови проводились при первичном обращении и после окончания курса лечения (14-15 дней). При оценке гемограмм за основу брались физиологические нормы, соответствующие международной системе единиц (СИ) в клинических исследованиях [11].

В работе фенотип лимфоцитов определялся методом иммунофлюоресцентного анализа с помощью моноклональных антител (ООО

«Сорбент», г. Москва) к структурам CD3 (общие Т-лимфоциты), CD4 (Т-хелперы), CD8 (цитотоксические клетки), CD16 (NK-клетки), CD22 (В-лимфоциты), CD25 (рецептор к ИЛ-2), CD95 (индукторный фактор апоптоза), HLA-DR (поздний маркер активации) [10]. Концентрацию С3, С4, С5, фактора Н и С1-ингибитора, ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, интерферона- α (ИНФа), рецепторного антагониста ИЛ-1 (РАИЛ), ИЛ-10 в плазме крови в вагинально-цервикальном смыве у женщин и отделяемом уретры у мужчин проводилась с помощью тест-систем (ООО «Цитокин», г. Санкт-Петербург) методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Для суммарной оценки клинических симптомов был использован специальный опросник, включающий ряд вопросов, на которые пациенты отвечали. Индекс симптоматики урогенитальной герпесвирусной инфекции оценивался по сумме баллов по пунктам I-V (диапазон от 0 до 22), качество жизни – сумма баллов по пунктам VI, VII, VIII (диапазон от 0 до 11), клинический индекс – сумма индекса симптоматики и индекса качества жизни (диапазон от 0 до 33). Градация клинического индекса: незначительный – 0-8; умеренный – 9-17, выраженный – 18-33 [12].

Статистическую обработку результатов исследования проводили, используя непараметрические методы: критерии Вилкоксона-Манна и Уитни, Крускала-Уоллиса, Фридмана и непараметрический вариант критерия Ньюмена-Кейлса [9].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У больных УГВИ в сочетании с УП при первичном обращении выявлено снижение в периферической крови общего количества Т-лимфоцитов, Т-хелперов, В-лимфоцитов и цитотоксических Т-клеток/супрессоров при повышении содержания натуральных киллеров, клеток маркеров ранней активации и клеток-индукторов апоптоза.

Проведенная традиционная фармакотерапия с МИЛ-воздействием повышала в крови общее количество Т-лимфоцитов, но еще в большей степени снижала уровень CD8-лимфоцитов. Включение в лечение ридостина дополнительно к этому корригировало в периферической крови уровень CD95-лимфоцитов, назначение дерината – CD4, CD25-лимфоцитов, а использование ферровира – нормализовало содержание CD3, CD16, CD25, CD22 и CD95-лимфоцитов.

В плазме крови и в вагинально-цервикальном смыве женщин и отделяемом уретры мужчин у больных УГВИ в сочетании с УП при обращении выявлено снижение концентрации провоспали-

тельных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИНФа (за исключением концентрации ИЛ-8, концентрация которого была выше уровня доноров) и повышение содержания только в плазме крови противовоспалительного цитокина – РАИЛ (табл. 1).

Традиционное лечение позволило у пациентов данной группы корректировать (не до уровня нормы) концентрацию ИЛ-6, ИЛ-8, а в вагинально-цервикальном смыве женщин и отделяемом уретры мужчин концентрацию ИЛ-8 и ИНФа. Применение дополнительно ридостина позволило корректировать на местном и системном уровне концентрации ИЛ-8 и ИНФа, дерината – корректировать концентрацию ИЛ-6 в плазме крови, а ИЛ-1 β и ИНФа в вагинально-цервикальном смыве женщин и отделяемом уретры мужчин. Максимальной эффективностью в отношении показателей цитокинового звена иммунитета обладает ферровир, так как у пациентов с УГВИ в сочетании УП его использование нормализует в крови концентрацию ИЛ-1 β , ИНФа, РАИЛ, а на местном уровне нормализует концентрации ИНФа, ИЛ-1 β и корректирует концентрацию ИЛ-6 (табл. 1).

По изменению показателей системы комплемента в плазме крови и в вагинально-цервикальном смыве женщин и отделяемом уретры мужчин при УГВИ в сочетании с УП выявлена

ее активация как по классическому (повышение С4 компонента), так и по альтернативному путям (повышение концентрации С3 и С5-компонентов системы комплемента) с активацией механизмов ингибирования (повышение содержания в плазме крови фактора Н и С1-ингибитора) (табл. 2).

Традиционное лечение без или с ридостином у больных с сочетанной УГВИ и УП нормализует концентрацию С3-компонента системы комплемента в плазме крови, снижает (не до уровня здоровых доноров) уровень С5-компонента на системном и местном уровне, а назначение дополнительно дерината нормализует в крови концентрацию С4 и С5-компонента системы комплемента, С1-ингибитора, а на локальном уровне полностью нормализует концентрацию С5-компонента и частично концентрации С3- и С4-компонентов системы комплемента. Использование в лечении пациентов с УГВИ и УП ферровира, по сравнению с деринатом, нормализует в крови концентрации С4-компонента системы комплемента и С1-ингибитора, в вагинально-цервикальном смыве у женщин и отделяемом уретры мужчин С4-компонента системы комплемента при повышении концентрации ингибиторов – фактора Н и С1-ингибитора (табл. 2).

Таблица 1

Концентрация про- и противовоспалительных цитокинов в плазме крови и вагинально-цервикальном смыве женщин и отделяемом уретры мужчин у пациентов с УГВИ и УП на фоне проводимого лечения (M $\pm$ m)

Показатели	Единицы измерения	Здоровые доноры					
			До лечения	После ТЛ	После ТЛ + ридостин	После ТЛ + деринат	После ТЛ + ферровир
		1	2	3	4	5	6
<i>в плазме крови</i>							
ИЛ-1 β	пг/мл	48,3 $\pm$ 4,2	30,6 $\pm$ 2,8 ^{*1}	32,4 $\pm$ 3,0 ^{*1}	34,1 $\pm$ 4,0 ^{*1}	39,7 $\pm$ 2,2 ^{*1,4}	51,8 $\pm$ 5,3 ^{*2-5}
ИЛ-6	пг/мл	67,1 $\pm$ 5,9	28,4 $\pm$ 1,7 ^{*1}	36,9 $\pm$ 2,9 ^{*1,2}	40,7 $\pm$ 4,1 ^{*1,2}	56,2 $\pm$ 4,8 ^{*1-4}	58,2 $\pm$ 5,1 ^{*1-4}
ИЛ-8	пг/мл	10,1 $\pm$ 1,2	42,1 $\pm$ 4,7 ^{*1}	30,6 $\pm$ 3,0 ^{*1,2}	24,2 $\pm$ 1,8 ^{*1-3}	25,8 $\pm$ 2,1 ^{*1-3}	19,8 $\pm$ 1,9 ^{*1-5}
ИНФа	пг/мл	41,2 $\pm$ 5,1	19,8 $\pm$ 2,7 ^{*1}	20,5 $\pm$ 3,1 ^{*1}	30,7 $\pm$ 5,1 ^{*1-3}	32,8 $\pm$ 4,0 ^{*1-3}	41,8 $\pm$ 4,9 ^{*2-5}
РАИЛ	пг/мл	310,2 $\pm$ 20,9	190,4 $\pm$ 25,2 ^{*1}	217,2 $\pm$ 31,7 ^{*1}	234,7 $\pm$ 30,1 ^{*1}	314,8 $\pm$ 18,8 ^{*2-4}	341,2 $\pm$ 20,5 ^{*2-4}
ИЛ-10	пг/мл	22,5 $\pm$ 3,2	19,8 $\pm$ 1,4	20,7 $\pm$ 3,2	23,7 $\pm$ 4,0	21,8 $\pm$ 1,2	30,6 $\pm$ 2,9 ^{*1-5}
<i>в вагинально-цервикальном смыве женщин и отделяемом уретры мужчин</i>							
ИЛ-1 β	пг/мл	9,1 $\pm$ 0,9	3,4 $\pm$ 0,71 ^{*1}	3,51 $\pm$ 0,8 ^{*1}	4,1 $\pm$ 0,73 ^{*1}	7,4 $\pm$ 1,0 ^{*2-4}	10,4 $\pm$ 1,8 ^{*2-5}
ИЛ-6	пг/мл	12,8 $\pm$ 0,8	8,4 $\pm$ 1,1 ^{*1}	8,0 $\pm$ 0,93 ^{*1}	9,2 $\pm$ 1,4 ^{*1}	9,3 $\pm$ 1,2 ^{*1}	11,0 $\pm$ 0,88 ^{*1-5}
ИЛ-8	пг/мл	2,2 $\pm$ 0,11	14,6 $\pm$ 1,2 ^{*1}	10,2 $\pm$ 1,0 ^{*1-2}	8,2 $\pm$ 0,92 ^{*1-3}	8,1 $\pm$ 1,2 ^{*1-3}	4,1 $\pm$ 0,8 ^{*1-5}
ИНФа	пг/мл	39,7 $\pm$ 4,0	17,3 $\pm$ 1,2 ^{*1}	22,4 $\pm$ 1,3 ^{*1,2}	23,1 $\pm$ 1,5 ^{*1,2}	30,2 $\pm$ 2,2 ^{*2-4}	31,3 $\pm$ 2,0 ^{*2-4}
РАИЛ	пг/мл	221,5 $\pm$ 19,8	210,5 $\pm$ 12,9	231,7 $\pm$ 15,2	219,5 $\pm$ 21,5	219,7 $\pm$ 31,2	291,3 $\pm$ 30,6
ИЛ-10	пг/мл	28,1 $\pm$ 3,3	30,4 $\pm$ 4,2	29,7 $\pm$ 5,0	32,9 $\pm$ 4,2	27,2 $\pm$ 5,2	30,9 $\pm$ 4,8

Примечание (здесь и далее). Звездочкой отмечены достоверные отличия средних арифметических ($p < 0,05$); цифры рядом со звездочкой – по отношению к показателям какой группы эти различия; ТЛ – традиционное лечение.

Таблица 2

Концентрация компонентов системы комплемента в плазме крови и вагинально-цервикальном смыве женщин и отделяемом уретры мужчин у пациентов с УГВИ и УП на фоне проводимого лечения ($M \pm m$)

Пока- затели	Единицы измере- ния	Здоровые доноры	До лечения	После ТЛ	После ТЛ + ридостин	После ТЛ + деринат	После ТЛ + ферровир
			1	2	3	4	5
		в плазме крови					
C ₃	нг/мл	89,5±8,0	168,9±12,5 ^{*1}	90,2±8,9 ^{*2}	85,4±14,2 ^{*2}	86,9±15,0 ^{*2}	92,7±9,9 ^{*2}
C ₄	нг/мл	21,5±2,2	49,7±3,1 ^{*1}	51,7±4,2 ^{*1}	45,1±5,8 ^{*1}	30,6±4,0 ^{*2-4}	19,1±1,8 ^{*2-5}
C ₅	нг/мл	101,2±10,3	210,5±14,2 ^{*1}	151,4±15,6 ^{*1,2}	163,9±12,2 ^{*1,2}	117,2±8,9 ^{*2-4}	108,9±10,5 ^{*2-4}
Фактор Н	нг/мл	89,3±9,1	139,1±11,0 ^{*1}	124,5±10,8 ^{*1}	142,7±14,1 ^{*1}	150,6±12,5 ^{*1}	192,7±14,7 ^{*1-5}
C ₁ -инг.	нг/мл	625,3±100,2	942,9±81,2 ^{*1}	846,1±61,2 ^{*1}	931,7±71, ^{*1}	771,6±51,2 ^{*2-4}	593,9±41,3 ^{*2-5}
в вагинально-цервикальном смыве женщин и отделяемом уретры мужчин							
C ₃	нг/мл	13,0±2,7	29,4±3,1 ^{*1}	27,1±2,8 ^{*1}	26,0±1,9 ^{*1}	20,3±2,0 ^{*1,4}	19,5±1,7 ^{*1-4}
C ₄	нг/мл	8,0±1,2	17,1±1,3 ^{*1}	18,2±0,4 ^{*1}	16,3±2,1 ^{*1}	11,2±0,81 ^{*1-4}	8,9±0,9 ^{*2-5}
C ₅	нг/мл	21,2±3,1	40,3±3,7 ^{*1}	30,2±2,9 ^{*1,2}	31,3±3,7 ^{*1,2}	22,4±2,1 ^{*2-4}	19,7±1,2 ^{*2-4}
Фактор Н	нг/мл	17,0±2,7	18,2±3,2	19,3±2,1	16,3±3,1	17,8±2,7	25,7±2,2 ^{*1-5}
C ₁ -инг.	нг/мл	67,9±7,8	71,5±4,7	70,8±8,2	69,9±5,9	78,3±7,1	89,3±4,9 ^{*1-5}

Примечание (здесь и далее). Звездочкой отмечены достоверные отличия средних арифметических ($p < 0,05$); цифры рядом со звездочкой – по отношению к показателям какой группы эти различия; ТЛ – традиционное лечение.

Полученные результаты свидетельствуют о выраженных нарушениях иммунного статуса у больных сочетанной герпесвирусной инфекцией и уреаплазмозом, как на системном уровне, так и на местном, при этом традиционная фармакотерапия в сочетании с магнитно-инфракрасно-лазерным воздействием не оказывает выраженного иммунокорректирующего эффекта, что требует использования в фармакотерапии таких пациентов дополнительных способов фармакологической иммунокоррекции.

Имунокорректирующая эффективность использованных препаратов нуклеиновых кислот совпадает с их клинической эффективностью. У пациентов УГВИ, сочетающих и уреаплазменную инфекцию, использование традиционной схемы лечения позволяет снизить длительность субъективных ощущений до $3,6 \pm 0,2$ дня, длительность периода регресса высыпаний до $7,2 \pm 0,5$ дня, увеличить продолжительность ремиссии до $4,9 \pm 0,4$ месяца, при этом качество жизни улучшается ($5,8 \pm 0,5$ балла), индекс симптоматики и клинический индекс снижаются ($4,2 \pm 0,5$ и $10,0 \pm 0,7$ соответственно) (табл. 3).

Включение в традиционное лечение препаратов нуклеиновых кислот, за исключением ридостина, оказывает выраженный положительный клинический эффект, при этом максимальной эффективностью обладает ферровир, так как его применение более чем в 3 раза по сравнению с пациентами до лечения и в 2 раза по сравнению с традиционным лечением снижает индекс симптоматики, клинический индекс заболевания и

улучшает качество жизни ($2,5 \pm 0,3$, $2,7 \pm 0,6$ и $5,2 \pm 0,3$ соответственно) (табл. 3).

Таким образом, при сочетании УГВИ с УП происходит угнетение Т-клеточного иммунитета, дисбаланс в содержании иммунорегуляторных субпопуляций, о чем свидетельствует уменьшение общего количества Т-лимфоцитов, Т-хелперов, В-лимфоцитов при повышении количества НК-клеток, клеток маркеров ранней активации и индукторов фактора апоптоза. Длительная персистенция герпетической инфекции, вероятно, приводит к формированию иммунодефицита и функциональной недостаточности всех клеток иммунной системы, поражение которых начинается буквально в воротах инфекции – с заражения клеток Лангерганса, играющих важную роль в обеспечении барьерной функции кожи, а также с лимфоцитов, макрофагов. Оно завершается колонизацией региональных нервных узлов, при этом компенсаторные функции иммунной системы не нарушены, а клетки эпителия слизистых оболочек, являясь одновременно и входными воротами инфекции, и клетками-мишенями, обуславливают клинические проявления УГВИ. В такой ситуации происходит многократная переориентация вируса в выборе клеток-мишеней, повреждаются лимфоидные, миелоидные клетки, в результате чего развивается иммунодефицитное состояние, подготавливающее условия для генерализации инфекции, являясь благоприятным фоном для присоединения дополнительной инфекции, в том числе и уреаплазменной [15, 17].

Из этого следует, что герпес представляет собой вторичный иммунодефицит и должен рас-