

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РЕКОМБИНАНТНОГО ИНТЕРФЕРОНА $\alpha 2\beta$ -ВИФЕРОНА ПРИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

ФГУ «Российский центр функциональной хирургической гастроэнтерологии Росздрава», г. Краснодар

В настоящее время широкое использование интерферонов (ИФН) при различных формах патологии [6, 7, 17] возможно благодаря удачно сочетающимся этиотропным и многогранным иммунотропным эффектам ИФН, в основном иммуномодулирующего характера [4, 8, 16]. Универсальность ИФН (противоопухолевое, вирусоцидное и антибактериальное действие) делает его важнейшим фактором защиты организма. В начале 70-х годов в медицинскую практику были внедрены природные интерфероны. В целях исключения в качестве сырья донорской крови разработаны способы получения ИФН генно-инженерным путем. Наряду с высокой клинической эффективностью ИФН при их применении часто наблюдаются побочные эффекты в виде гриппоподобного синдрома, артралгии, депрессивных состояний, диареи. У 30% больных при длительном применении больших доз рекомбинантных ИФН образовывались нейтрализующие антивирусную активность ИФН антитела, что сопровождалось развитием резистентности к рекомбинантным ИФН. Один из основных подходов к применению ИФН в клинической практике – необходимость сочетания ИФН с препаратами антиоксидантного действия [1, 8]. В России был создан препарат рекомбинантный ИФН $\alpha 2\beta$ в сочетании с антиоксидантами (витаминами Е и С), усиливающими противовирусное действие ИФН в 14 раз [18]. На основе изучения фармакокинетики препарата [2] был разработан ректальный способ введения ИФН (виферона), позволяющий достичь более высокой концентрации ИФН и более длительного его нахождения

в крови, чем при парентеральных методах введения [7]. Комплексное действие виферона обуславливает множественность эффектов препарата: снижение уровня циркулирующего «раннего» ИФН, усиление синтеза ИФН γ ; увеличение количества и функциональной активности Т-клеточного звена иммунитета, нормализация показателей гуморального иммунитета, отсутствие присущих ИФН побочных эффектов; отсутствие образования антител, нейтрализующих антивирусную активность рекомбинантных ИФН; оптимальная фармакокинетика [6]. В настоящее время виферон получил широкое распространение при лечении различных воспалительных заболеваний [7, 9].

В связи с доказанной ролью вирусной инфекции в патогенезе язвообразования (цитомегаловирусной, герпетической) в слизистой оболочке (СО) желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), подтверждаемой иммуногистохимическими и морфологическими методами исследования биоптатов СО [15, 19], патогенетически обоснованным является включение виферона в комплексную терапию язвенной болезни (ЯБ).

Впервые в гастроэнтерологии виферон был использован К. И. Бжассо, И. В. Нестеровой, С. К. Нагузе (1999) в комплексном лечении хронических гастродуоденитов у детей с позитивным клинико-иммунологическим эффектом, выражающимся в нормализации показателей клеточного звена и системы нейтрофильных гранулоцитов (НГ), сокращении сроков выхода в ремиссию, удлинении сроков ремиссии и сокращении количества рецидивов в год.

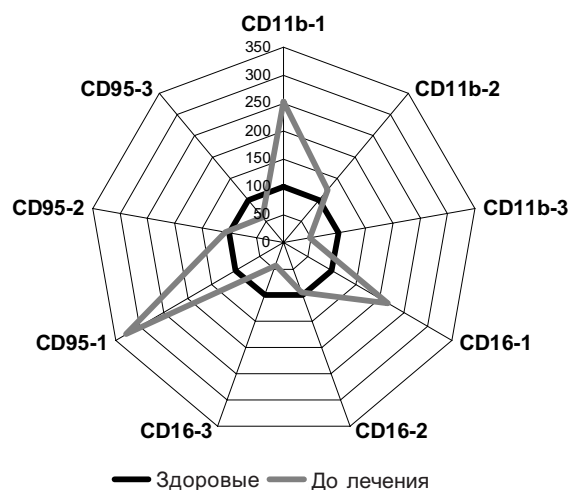


Рис. 1. Особенности фенотипа нейтрофильных гранулоцитов больных ЯБ ДПК, осложненной стенозом (% от контроля):

1, 2, 3 – подгруппы пациентов с соответственно повышенным,

неизменным и сниженным количеством НГ, несущих рецепторы CD11b, CD16, CD95

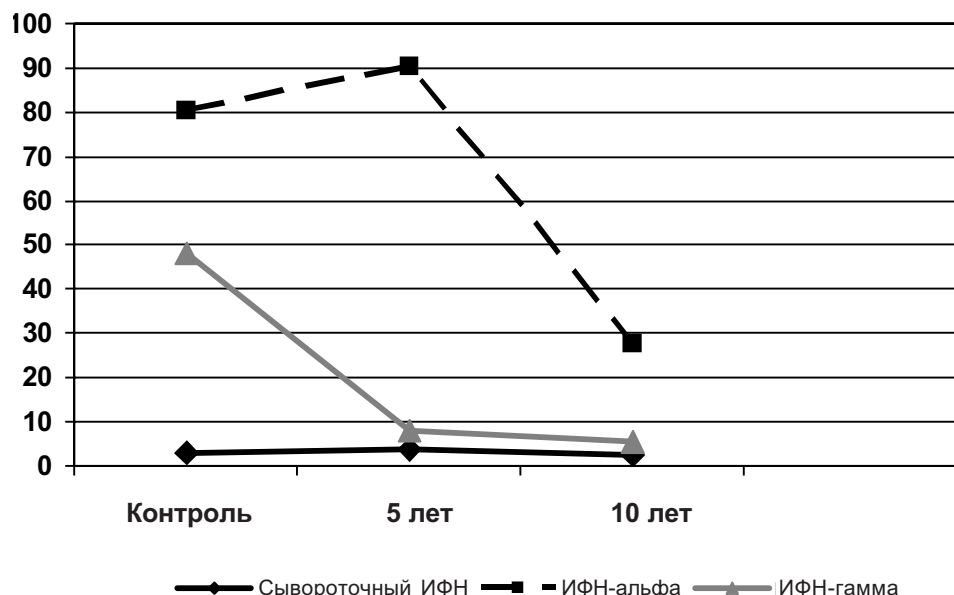


Рис. 2. Особенности системы интерферонов больных ЯБ ДПК, осложненной стенозом, в зависимости от давности язвенного анамнеза

Целью нашего исследования явилось изучение влияния виферона на иммунную систему (ИС) пациентов с осложненной ЯБ в послеоперационном периоде и после эрадикационной терапии.

Методы исследования

Иммунологическими методами обследовано 73 пациента обоего пола в возрасте от 19 до 60 лет с ЯБ ДПК, осложненной стенозом, вне фазы обострения и 23 здоровых донора, включающими: тестирование клеточного иммунитета и рецепторного аппарата НГ непрямой иммунофлуоресцентным методом; оценка фагоцитарной активности НГ с установлением степени завершенности; оценка активности кислородзависимых микробицидных систем НГ по спонтанному и стимулированному NBT-тесту; гуморального иммунитета методом Манчини; титрование ИФН в пробах сыворотки и культуральной жидкости микрометодом; цитокиновый профиль (ИЛ-1 α , ИЛ-8, ФНО α , ИФН α , ИФН γ , гранулоцитарный колониестимулирующий фактор- ГКСФ) и количественное определение специфических антител класса IgG к *Helicobacter pylori* (Hr) в сыворотке крови больных иммуноферментным методом.

Обследование больных ЯБ проводилось трижды: до оперативного вмешательства, через 7 дней после РДП и через 4 недели после проведенного лечения. Количественное определение специфических антител к Hr в сыворотке крови и гистологический контроль гастро-биоптатов слизистой оболочки желудка (СОЖ) с оценкой степени Hr-контаминации и выраженности воспалительных изменений в СОЖ при эндоскопическом исследовании проводили до оперативного вмешательства и через 4 недели после проведенного лечения. Все обследуемые были разделены на группы:

- группа до лечения – пациенты, которым в последующем проведена радикальная дуоденопластика (РДП), n=73.

Все послеоперационные больные разделились на следующие группы:

- группа традиционного лечения, n=16 – пациенты, получавшие терапию в раннем послеоперационном периоде с 1-го по 7-й день (обозначенную нами как ТТ-1) Н-2 блокаторами (фамотидин 20 мг в/в 2 раза в день,

курс 7 дней), антибактериальными препаратами (клафран 1 г в/в 4 раза в день, курс 7 дней), синтетическими опиоидами (даларгин 2 мг в/м 4 раза в день, курс 7 дней), антикоагулянтами (гепарин 2000 ЕД п/к 6 раз в день, 7 дней под контролем коагулограммы), антихолинэстеразными препаратами (прозерин 0,5 мг 2 раза в день п/к, 3 дня); и далее – после выписки из стационара – с 8-го по 30-й день получавшие традиционную антихеликобактерную терапию (обозначенную нами как ТТ-2) амоксициллином (1 г 2 раза в день, курс 7 дней), трихополом (500 мг 2 раза в день, курс 7 дней), омепразолом (20 мг 2 раза в день, курс 7 дней), далее омепразолом (20 мг однократно, курс 4 недели);

- группа иммунотерапии, n=34 – пациенты, получавшие традиционную терапию и иммунотерапию вифероном в дозе 2 000 000 МЕ ректально ежедневно в течение 7 дней в раннем послеоперационном периоде. Терапия вифероном предвляла антихеликобактерную терапию, обозначенную нами как ТТ-2.

Анализ состояния иммунной системы пациентов, страдающих ЯБ ДПК, осложненной стенозом, выявил следующие особенности: дефицит Т-клеточного звена, фагоцитарной и микробицидной активности НГ [5, 13]; разнонаправленные изменения количества НГ, экспрессирующих CD11b-, CD16-, CD95-рецепторы в зависимости от выраженности интраоперационных гистологических признаков воспаления и рубцовой трансформации дуоденальной стенки (рис. 1); дефицит индуцированной продукции ИФН γ у пациентов с язвенным анамнезом до 5 лет (1-я подгруппа) и дефицит индуцированной продукции ИФН α при усугублении депрессии выработки ИФН γ у больных с давностью язвенного анамнеза свыше 10 лет (2-я подгруппа) (рис. 2); разнонаправленные изменения цитокинового профиля в зависимости от особенностей моторики гастро-дуоденального комплекса и эндоскопических признаков воспалительных изменений гастродуоденальной зоны (рис. 3); позитивный уровень специфических IgG антител к Hr при наличии хронического гастрита с незначительным преобладанием воспаления в антральном отделе, высокой степенью активности и контаминацией Hr у 100% больных (при морфологической оценке СОЖ) [10, 11, 12, 14].

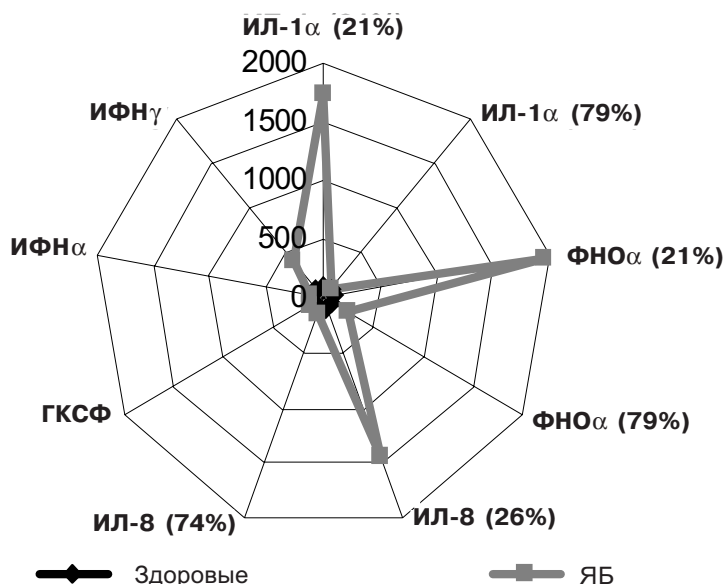


Рис. 3. Особенности профиля цитокинов сыворотки крови больных ЯБ ДПК, осложненной стенозом (% от контроля)

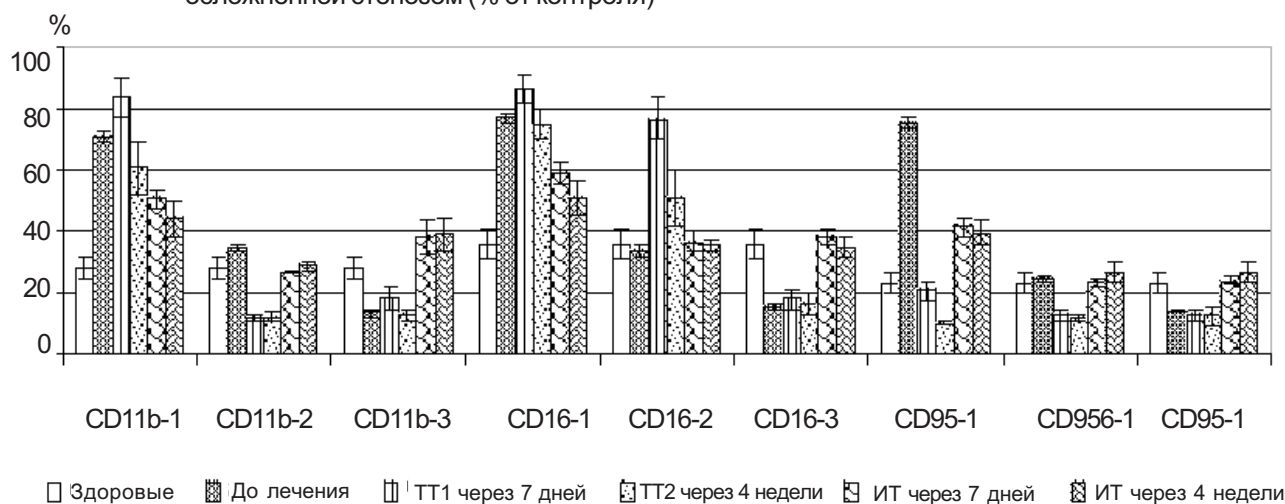


Рис. 4. Фенотип нейтрофильных гранулоцитов больных ЯБ ДПК, осложненной стенозом, в зависимости от проводимой терапии:
1, 2, 3 – подгруппы больных

В результате включения виферона в терапию раннего послеоперационного периода выявлено восстановление показателей клеточного звена, тогда как в группе традиционной терапии не отмечено влияния проводимого лечения на депрессированные значения через 7 дней после РДП и усугубление их дефицита через 4 недели после лечения [5].

Нами установлено (рис. 4) отсутствие влияния традиционной терапии на сниженные либо повышенные показатели экспрессируемых нейтрофильными гранулоцитами рецепторов, а также активирующее либо депрессирующее действие на неизменные значения. В то же время в группе иммунотерапии нами отмечено восстановление фенотипа нейтрофильных гранулоцитов либо тенденция к восстановлению измененных показателей, отражающие модулирующий эффект виферона через 7 дней после операции и протективный эффект через 4 недели после лечения, о чем свидетельствуют значения, достоверно отличающиеся от групп ТТ-1 и ТТ-2 [11].

Анализ состояния системы интерферонов пациентов в процессе иммунотерапии (рис. 5) выявил модулирующий эффект виферона в ранний послеоперационный период, отражающий неизменный относительно контроля уровень ИФНα 1-й подгруппы через 7 дней после РДП и восстановление его до уровня здоровых во 2-й подгруппе. В то же время уровень ИФНγ имел лишь тенденцию к восстановлению, но достоверно повышался по сравнению с предоперационным уровнем в 1-й и 2-й подгруппах. Отдаленные результаты проводимой иммунотерапии через 4 недели после РДП, оцениваемые у пациентов 2-й подгруппы, с более выраженными дефектами интерферонового статуса, выявили протективный эффект виферона, отражающий достоверное повышение индуцированной продукции ИФНα почти в 2 раза по сравнению с предоперационным уровнем и снижение его в 1,5 раза по сравнению с послеоперационным уровнем, в то время как уровень индуцированного ИФНγ был ниже контрольных значений, но находился на уровне

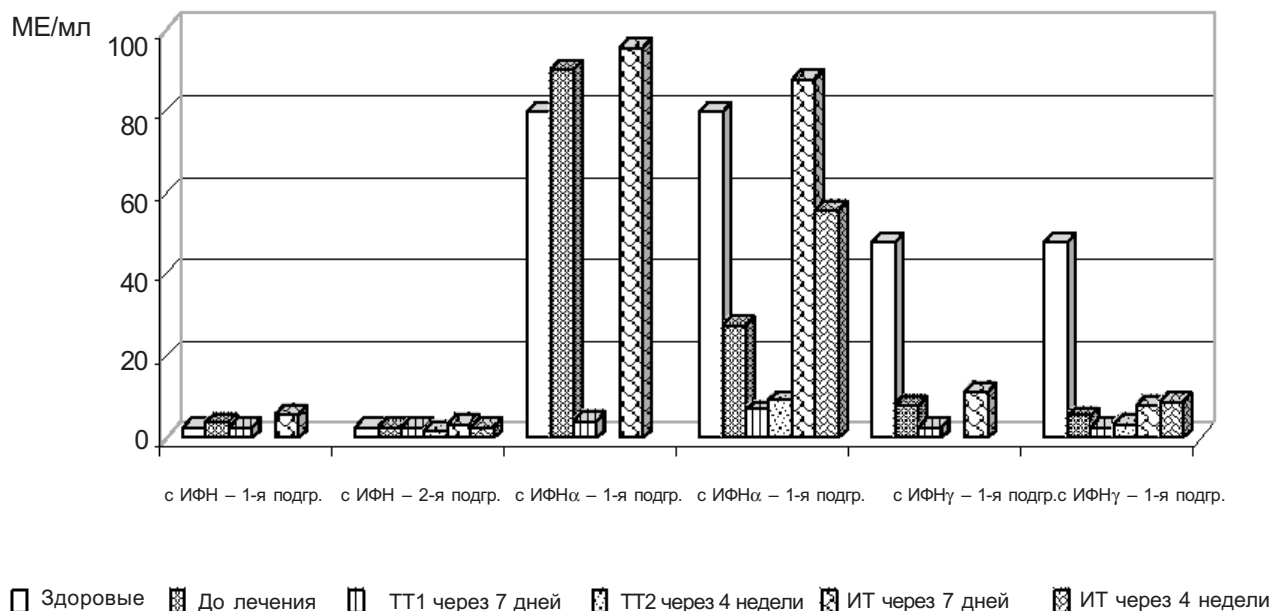


Рис. 5. Показатели интерферонового статуса больных ЯБ ДПК, осложненной стенозом, в зависимости от длительности язвенного анамнеза и проводимой терапии

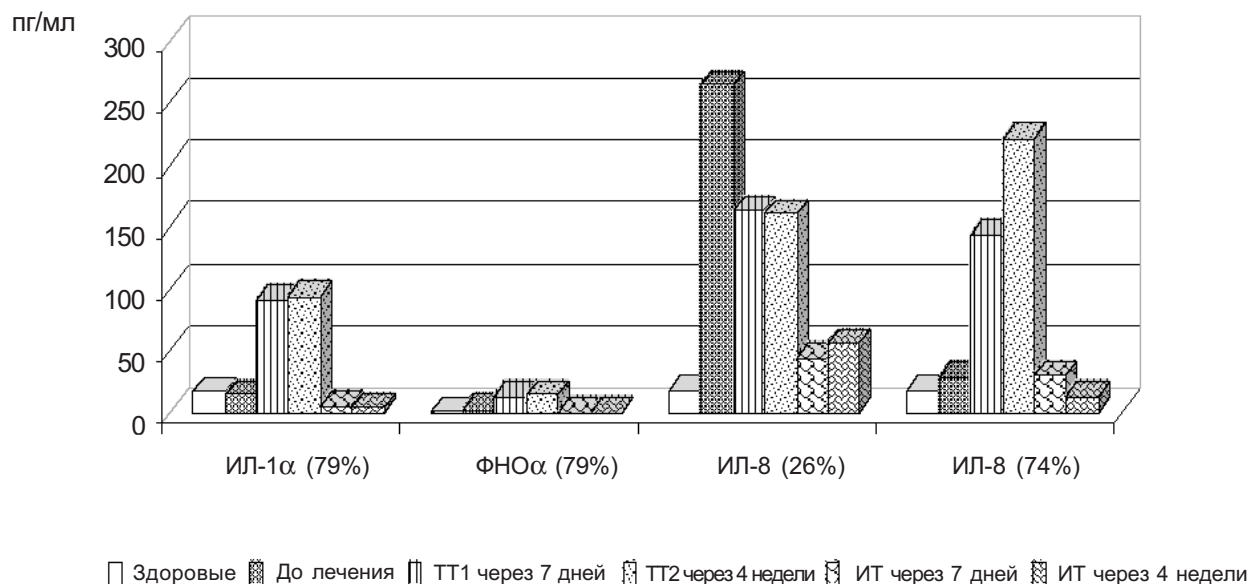


Рис. 6. Цитокиновый профиль больных ЯБ ДПК, осложненной стенозом, в зависимости от проводимой терапии

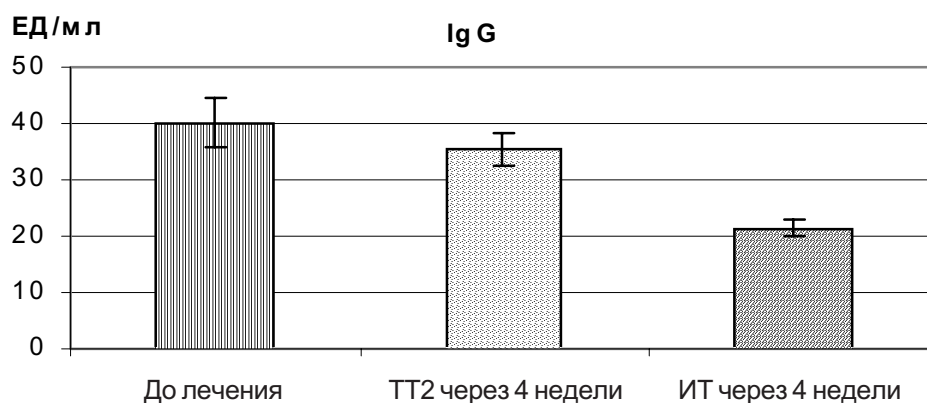


Рис. 7. Уровень специфических IgG антител к *Hp* у больных ЯБ ДПК, осложненной стенозом, в зависимости от проводимой терапии

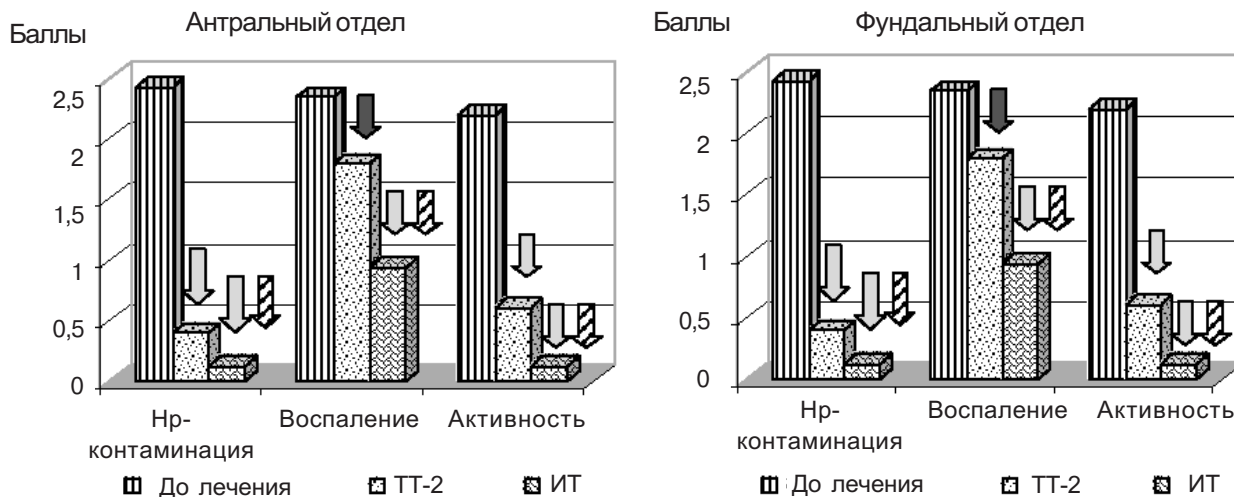


Рис. 8. Уровень Нр-контаминации, хронического воспаления и активности воспаления СО гастробиоптатов желудка больных ЯБ ДПК, осложненной стенозом, в зависимости от лечения (в баллах):

- ↓ – достоверность отличий от уровня до лечения ($p < 0,001$);
- ⇓ – достоверность отличий от уровня до лечения ($p < 0,05$);
- ▨ – достоверность отличий в группах ТТ2 и ИТ ($p < 0,05$)

данных, полученных нами через 7 дней, т. е. перед выпиской из стационара. Полученные нами результаты лечения в группе традиционной терапии отражают снижение неизменных показателей и усугубление дефицита депрессированных значений ИФН через 7 дней после оперативного вмешательства. Наряду с этим антихеликобактерная терапия (ТТ-2) не восстанавливает угнетенную выработку ИФН [10].

Сравнительный анализ уровня сывороточных цитокинов в зависимости от проводимой терапии [5] показал, что традиционная терапия в раннем послеоперационном периоде (ТТ-1) и через 4 недели (ТТ-2) повышает неизменный уровень ИЛ-1 α , ФНО α и ИЛ-8 и недостоверно снижает повышенную у 26% больных концентрацию ИЛ-8. Тогда как виферон обладает протективным эффектом в отношении ИЛ-1 α , ФНО α и ИЛ-8, нивелируя активационное действие традиционной терапии (ТТ-1 и ТТ-2), а также иммуномодулирующим эффектом в отношении повышенного у 26% больных уровня ИЛ-8, проявляющимся в снижении его концентрации до контрольных значений (рис. 6).

Оценка эффективности влияния иммунотерапии на скорость элиминации Нр выявила потенцирующий эффект виферона на эрадикационную активность антихеликобактерной терапии, проявляющийся в снижении концентрации IgG антител на 23% относительно предоперационного уровня к 4 неделям по окончании лечения (рис. 7), подтверждаемом достоверным уменьшением уровня контаминации Нр, степени воспаления и активности относительно предоперационного уровня и относительно значений при традиционной терапии (рис. 8). Элиминация Нр наблюдается в 88–91% случаев (патент RU 2277931 С 1, 2006). В то же время традиционная эрадикационная терапия через 4 недели снижала концентрацию специфических IgG антител к Нр лишь на 7%. При этом элиминация Нр наблюдается в 66,67% случаев [5, 14].

Таким образом, введение виферона в комплексное лечение ЯБ оказывает иммуномодулирующее воздействие в ранний послеоперационный период, вос-

станавливая до контроля количество дефектных CD3+, CD4+ лимфоцитов, позитивно модулируя рецепторный фенотип НГ, фагоцитарную и оксидазную системы НГ, индуцированную продукцию ИФН α и γ , сывороточных цитокинов. При традиционном ведении пациентов после РДП не происходит регрессии негативных эффектов операционного стресса, выявляемых при диагностике состояния иммунной системы. Проведение курса виферона продемонстрировало выраженный протективный эффект через 4 недели после лечения, проявляющийся в нивелировании негативных эффектов эрадикационной терапии на ИС, что отражалось в сохранении вышеперечисленных параметров на уровне контрольных значений. Виферон потенцирует эрадикационную активность антихеликобактерной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

- Ананенко А. А. Процессы перекисного окисления липидов при экспериментальной вирусной инфекции и влияние на них альфа-токоферола // Вопр. мед. химии. 1988. № 34. С. 86–89.
- Бабаянц А. А., Малиновская В. В., Мешкова Е. Н. Фармакокинетика интерферона при ректальном введении // Вопр. вирусол. 1986. № 1. С. 83–84.
- Бжассо К. И., Нестерова И. В., Нагузе С. К. Динамика функционального состояния нейтрофильных гранулоцитов у детей, больных хроническим гастродуоденитом // Russian Journal of Immunology. 1999. Vol. 4. № 1. P. 41.
- Ершов Ф. И. Система интерферона в норме и при патологии. М.: Медицина, 1996. 229 с.
- Капранова Н. П. Рекомбинантный интерферон $\alpha 2\beta$ в комплексной терапии больных с осложненной язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки: Дис. канд. мед. наук, Краснодар, 2005. 183 с.
- Кешишян Е. С. Применение генно-инженерного альфа 2-интерферона – виферона в комплексной терапии тяжелых форм инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденных детей: Тез. докл. нац. конгр. «Человек и лекарство». М., 1995. С. 162.
- Малиновская В. В. Новый комплексный препарат виферон и его применение в иммунореабилитации в педиатрической и акушерской практике // International J. on Immunorehabilitation. 1998. № 10. P. 76–84.

8. Малиновская В. В. Особенности системы интерферона в онтогенезе // Система интерферона в норме и при патологии. 1996. С. 117–134.
9. Нестерова И. В., Ковалева С. В. Виферон в программной иммунореабилитации часто и длительно болеющих детей // Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2002. № 2. С. 65–69.
10. Нестерова И. В., Малиновская В. В., Роменская В. А., Капранова Н. П. и др. Дефекты системы интерферонов при осложненной язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и возможности их коррекции вифероном // International J. on immunorehabilitation. Вып. «Физиология и патология иммунной системы». Февраль 2004. Том 6. № 1. С. 9–13.
11. Нестерова И. В., Роменская В. А., Капранова Н. П. и др. Иммуномодулирующая терапия вифероном в коррекции нарушений мембранного потенциала нейтрофильных гранулоцитов при осложненной язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Цитокины и воспаление. 2005. № 1. С. 47–51.
12. Нестерова И. В., Симбирцев А. С., Роменская В. А., Швыдченко И. Н., Капранова Н. П., Ломтатидзе Л. В., Фомичева Е. В., Рожкова Г. Г. Уровень сывороточных цитокинов при осложненном течении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Russian Journal of Immunology. 2003. Vol. 8. № 2–3. Р. 135–140.
13. Нестерова И. В., Роменская В. А., Швыдченко И. Н., Капранова Н. П., Фомичева Е. В. Иммунологические аспекты патогенеза и лечения язвенной болезни. London: изд-во USA/UK Edition Appleton, Краснодар. 2005. 249 с.
14. Нестерова И. В., Капранова Н. П., Роменская В. А. Эффективность рекомбинантного интерферона $\alpha 2\beta$ при эрадикации *Helicobacter pylori* у пациентов с осложненной язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки // Русский медицинский журнал. 2006. Т. 14. № 2 (254). С. 100–103.
15. Темникова Н. В. Клинико-иммунологические и морфологические особенности течения хронического гастрита и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки: Автореферат дис. канд. мед. наук. Ростов-на-Дону, 2000. 17 с.
16. Borden E. G., Rosenzweig I. B., Byrne G. I. Interferons: from virus inhibition to modulator of amino acid and lipid metabolism. Interferon Res. 1987. Vol. 7. P. 591.
17. Cay M. H., Wyllie R. Therapeutic applications of alpha interferon for chronic viral hepatitis patients // Clinic Pediatrics. 1995. № 34. С. 372–379.

18. Malinovskaya V. V. Interferon $\alpha 2\beta$ antiviral action modulation with the help of antioxidant action preparations // International Conference on Interferons Biology and Clinical Applications. 77, 1998.
19. Simon G., Lorbach S. Intestinal flora in the health and disease. Gastroenterology. 1989. Vol. 1 (86). P. 179–193.

N. P. KAPRANOVA

EXPERIENCE OF USE BY RECOMBINANT INTERFERON $\alpha 2\beta$ (VIFERON®) AT A ULCEROUS DISEASE

Universality of interferons, many-sided immunotropic effects makes its major factor of protection of an organism. The purpose of our research was studying influence by recombinant interferon $\alpha 2\beta$ viferon on immune system in patients with the complicated duodenal ulcer during the early postoperative period after radical duodenoplasty and in 4 weeks after eradication therapies. Introduction by viferon in complex treatment of a duodenal ulcer renders modulating effect during the early postoperative period, restoring up to the control quantity defective CD3 +, CD4 + lymphocytes, positively modulating a receptor phenotype of neutrophil granulocytes, phagocytosis and microbicidal systems neutrophil granulocytes, induced production of interferons α and γ , serum cytokines; and also the expressed protective effect in 4 weeks after the treatment, shown in levelling negative effects of eradication therapy on immune system that was reflected in preservation above the listed parameters in a level of control values. Viferon enforces effect of eradication.

Key words: complicated duodenal ulcer, neutrophil granulocytes, interferons α and γ , serum cytokines, viferon, eradication therapy.

V. A. РОМЕНСКАЯ

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ЦИТОКИНАМИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Центр клинической и экспериментальной иммунологии, ФГУ «РЦФХГ Росздрава», г. Краснодар

Роль иммунных механизмов в патогенезе язвенной болезни (ЯБ) актуальна в современной гастроэнтерологии. Формирование язвенного дефекта сопровождается массивным апоптозом эпителиальных клеток, развитием острого воспаления: полнокровия сосудов, гиперемии, отека, фибриноидного некроза, инфильтрации слизистой оболочки нейтрофилами, плазматическими клетками, пролиферации фибробластов. Указанные процессы индуцируются целым рядом факторов: инфицирование *H. pylori*, нарушение функциональной активности иммунной системы, которые приводят к снижению устойчивости слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки и к усилению агрессивных факторов язвообразования. Работы, посвященные иммунологическим аспектам ЯБ, поражают обилием фактического материала и разноречивостью выявляемых изменений. Выраженность клинических проявлений у больных, страдающих ЯБ, тесно связана с глубиной и комбинирован-

ностью поражения различных звеньев иммунной системы [3, 7, 8, 10, 13, 16].

В настоящее время в клинике основных заболеваний человека неоспоримо важное место занимают цитокины. Цитокины являются продуктами очень многих клеток различных тканей и органов и вырабатываются клетками в процессе их жизнедеятельности в ответ на внешние воздействия на клетки и организм в целом. Каждый цитокин помимо своего основного, физиологически целенаправленного эффекта обладает способностью влиять на другие, неродственные клеточные элементы и производить регуляторный эффект на их специфическую физиологическую активность. Работами различных ученых был внесен значительный вклад в проблемные аспекты диагностической значимости оценки цитокинов и определения их роли в патогенезе ЯБ [2, 5, 14, 17, 18]. Данные литературы и собственные исследования указывают на индивидуальные колебания в содержании цитокинов