

ДИНАМИКА ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ОПОЯСЫВАЮЩЕГО ЛИШАЯ ИММУНОМАКСА И ФЕРРОВИРА

**Ю.А. РОГОВА
Л.В. СИЛИНА
В.Я. ПРОВОТОРОВ**

*Курский
государственный
медицинский
университет*

e-mail:rogovayu@yandex.ru

Под нашим наблюдением находились 120 больных опоясывающим лишаем, получавших различные виды терапии: стандартную терапию (ацикловир), и, наряду со стандартной, иммуномакс и ферровир. Полученные данные свидетельствуют о позитивном влиянии иммуномодуляторов на клиническое течение опоясывающего лишая и иммунные механизмы защиты организма, что позволяет считать их использование целесообразным в комплексной терапии этой инфекции.

Ключевые слова: иммуномодуляторы, иммуномакс, ферровир, иммунный статус, опоясывающий лишай.

Опоясывающий герпес является одним из распространенных заболеваний кожи, для которого в последнее время характерен неуклонный рост заболеваемости. Лечение пациентов, страдающих опоясывающим герпесом, продолжает оставаться актуальной проблемой медицины, несмотря на постоянно пополняющийся арсенал специфических и неспецифических противогерпетических препаратов. В современной медицине выделяют три основных аспекта терапии герпетической инфекции: применение противовирусных химиопрепаратов, иммунотерапия или комбинация этих методов [1, 3, 5]. Естественным является применение многими авторами различных иммуномодуляторов и адаптогенов растительного происхождения. Известно, что важным звеном в системе иммунологической защиты организма являются интерфероны. Субстратом терапевтического эффекта индукторов интерферонов являются системы образования эндогенного интерферона организма. Помимо этиотропного действия индукторы интерферона обладают иммуномодулирующим свойством, что определяет их эффективность в отношении широкого круга заболеваний [2, 6, 7].

Таким образом, поиск в ряду соединений природного и синтетического происхождения новых эффективных индукторов интерферонов является актуальной задачей.

Целью нашей работы является изучение целесообразности включения иммуномакса и ферровира в комплексное лечение опоясывающего лишая на основании клинических и лабораторных критериев эффективности терапии.

Материалы и методы исследования. Под нашим наблюдением находились 120 пациентов, страдающих опоясывающим герпесом различной локализации. Клиническое обследование и лечение больных опоясывающим лишаем осуществлялось на базе областного государственного учреждения здравоохранения (ОГУЗ) "Курская областная клиническая инфекционная больница имени Н.А. Семашко" и в отделении платных услуг ОГУЗ "Курский областной клинический кожно-венерологический диспансер" в период 2006-2010 гг.

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Мужчины и женщины в возрасте от 41 до 60 лет.
2. Отсутствие обострений соматических заболеваний на момент обследования.
3. Отсутствие онкологических заболеваний, заболеваний крови, сахарного диабета.
4. Наличие эритематозных, эрозивных, эрозивно-язвенных поражений кожи.
5. Среднетяжелое течение заболевания.

В ходе исследования пациенты были рандомизированы на три группы методом случайной выборки, которые были сопоставимы по полу, возрасту, площади поражения кожи и срокам обращения за медицинской помощью. Мужчин было 63, женщин 57. Нами были исключены лица старше 60 лет по причине несопоставимости у них показателей состояния иммунной системы с лицами более молодого возраста и абсолют-



ного преобладания в этой популяции хронических соматических заболеваний, длительно протекающих, требующих постоянного фармакологического лечения и искажающих необходимые нам результаты. Лица молодого возраста также не входили в группу исследования по причине высокой активности иммунитета.

1 группу составили 40 больных, получавших стандартную терапию – ацикловир в дозе 400 мг 5 раз в сутки внутрь.

Ацикловир является синтетическим аналогом пуриновых нуклеозидов. Обладает противовирусным, противогерпетическим действием. Ацикловира трифосфат взаимодействует с вирусной ДНК-полимеразой, включается в цепочку вирусной ДНК, вызывает обрыв цепи и блокирует дальнейшую репликацию вирусной ДНК без повреждения клеток хозяина.

Во 2-ой группе были 40 больных, получавших стандартную терапию (ацикловир) и иммуномакс курсом из 6 инъекций, по 200 ЕД внутримышечно, один раз в день;

Иммуномакс (ООО «Иммафарма», Москва) является иммуномодулирующим препаратом растительного происхождения для парентерального введения. Иммуномакс усиливает механизмы иммунной защиты при вирусных и бактериальных инфекциях. Препарат также активизирует образование антител против чужеродных агентов.

3 группу составили 40 пациентов, получавший стандартную терапию (ацикловир) и ферровир в течение 5 дней по 5 мл препарата 1 раз в сутки внутримышечно.

Ферровир (ЗАО ФП «Техномедсервис», Россия) – противовирусный и иммуностимулирующий препарат для применения в комплексной и мототерапии острых и хронических инфекционных заболеваний, вызываемых различными РНК- и ДНК-содержащими вирусами.

Ацикловир назначался с момента первичного обращения, иммуномакс и ферровир – после нормализации температуры тела (через 5-7 дней с момента клинических проявлений и кожных высыпаний).

Пациенты обращались за медицинской помощью в первые 3-4 дня от начала заболевания. Диагноз устанавливался на основании: жалоб пациентов на возникшие высыпания на коже, анамнеза заболевания, объективных данных – появление на коже и слизистых единичных или сгруппированных везикул на гиперемизированном отечном фоне. В дальнейшем диагноз подтверждался положительными реакциями ИФА и ПЦР сыворотки крови. Все пациенты проходили полное клинико-физиологическое обследование, которое включало жалобы, анамнез жизни и заболевания, данные клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования. Все пациенты давали письменное информированное согласие на участие в исследовании и публикацию результатов диагностики и лечения при сохранении конфиденциальной информации о самом пациенте.

Наиболее частая локализация герпетических высыпаний наблюдалась по ходу межреберных нервов – у 46 пациентов (38%), у 35- по ходу плечевого сплетения (28,9%), в проекции лицевого и тройничного нерва – у 30 человек (24,8%), поражение в области поясничного сплетения отмечалось у 10 пациентов (8,3%). У 9 пациентов (7,4%) отмечалось эрозивно-язвенное поражение кожи, эритематозное – у 23 (19,0%), эрозивное – у 89 пациентов (73,5%).

Лечение больных опоясывающим лишаем проводили в соответствии со стандартом № 383 от 31 мая 2007 года. Пациенты получали противовирусную терапию (ацикловир), нестероидные противовоспалительные средства (диклофенак), дезинтоксикационную терапию. Также 8 больным с целью купирования выраженного болевого синдрома назначался лидокаин 5% местно – до 3 пластырей в день (в соответствии с рекомендациями по лечению постгерпетической невралгии, принятыми на 9-м конгрессе Европейской федерации неврологических обществ в 2005 году).

Местное лечение проводилось нами поэтапно: мазь «Ацикловир» - в первые часы появления высыпаний; растворы анилиновых красителей (растворы Кастеллани, бриллиантовой зелени) - при везикулезной сыпи; паста Лассара – в стадии корок. В среднем, длительность применения наружных лекарственных форм составляла от 10 до 12 дней (в зависимости от возраста больных, площади высыпаний). Глубокие эрозивно-язвенные поражения (с вовлечением в процесс дермы) эволюционировали дольше и требовали применения эпителизирующих мазей (солкосерил, актовегин).

Наблюдение за пациентами проводили с выполнением полного объема параклинических и клинических исследований: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови. Все пациенты осмотрены терапевтом и невропатологом.

Количественная оценка уровня содержания IgA, IgM, IgG в сыворотке крови проводилась иммунотурбидиметрическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе «Виталаб Флексор Е» (Нидерланды) с помощью набора реагентов фирмы «Биосистемс» (Испания). Иммуноглобулины классов А, М, G относятся к гуморальным факторам иммунитета. Карта гуморального иммунитета довольно индивидуальна, тем не менее, пределы нормальных физиологических концентраций достаточно хорошо очерчены. Прежде чем измерять концентрацию иммуноглобулинов у пациентов, мы определили границы их норм в сыворотке здоровых доноров. Нормальные значения иммуноглобулинов по данным тест-системы колебались в пределах: IgA - 70-400 мг/дл, Ig M - 40-230 мг/дл, IgG – 700-1600мг/дл.

Фенотип лимфоцитов определяли методом иммунофлюоресцентного анализа с помощью моноклональных антител (ООО «Сорбент», г. Москва) к структурам CD₄ (Т-хелперы), CD₈ (цитотоксические клетки) и CD₁₆ (NK-клетки). Определение ИЛ-4, ФНО- α , ИНФ- γ проводили методом трехфазного иммуноферментного анализа с использованием спектрофотометра вертикального сканирования «Тесан» (Австрия) наборами фирмы «Вектор Бест».

Статистический анализ проведен с использованием общепринятых для данного исследования методик и современного программного обеспечения. Статистический материал был сгруппирован, рассчитаны средние (M) и относительные величины (p) и ошибки репрезентативности показателей ($\pm m$). Для подтверждения статистически значимой достоверности различия показателей при сравнения результатов лечения в основной и контрольной группах исследования, а также для оценки эффективности лечения в динамике был вычислен коэффициент Стьюдента (t). Статистически значимыми считали различия с $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Все пациенты хорошо переносили лечение препаратами иммуномакс и ферровир, ни в одном случае не наблюдалось побочных реакций. В группах пациентов, получавших иммуномодулирующую терапию отмечен положительный терапевтический эффект. Уменьшение отечности, болезненности, инфильтрации, эпителизация эрозивных дефектов наступали на 4-6 дней раньше, чем у пациентов со стандартной терапией ($p < 0,01$).

Параллельно клиническому улучшению констатировано восстановление показателей как клеточного, так и гуморального иммунитета. Нами изучена динамика иммунологических показателей в наблюдаемых группах больных на фоне традиционной терапии и лечения, модифицированного иммуномаксом и ферровиром.

Проведенное комплексное иммунологическое исследование больных опоясывающим лишаем выявило наличие дисфункции иммунной системы, проявляющееся во всех звеньях системы иммунитета со стороны численности иммунорегуляторных клеток, показателей гуморального звена иммунитета, а также продукции цитокинов.

Определение уровней основных классов иммуноглобулинов в сыворотке крови показало, что средние значения содержания IgA у больных опоясывающим герпесом были достоверно снижены, а IgG – повышены по сравнению с контролем. После курса лечения иммуномодуляторами уровни их повысились в группах пациентов, получавших в составе комплексной терапии иммуномакс и ферровир ($p < 0,05$).

По сравнению с группой контроля у больных до начала лечения были достоверно повышены уровни ИЛ-4, ФНО- α , а процент иммунокомпетентных клеток CD₄ и CD₈ снижен. После окончания курса лечения иммуномодуляторами достоверно снизились показатели указанных цитокинов, повысился процент CD₄ и CD₁₆ лимфоцитов и иммунорегуляторный индекс. Сывороточный уровень интерферона- γ в остром периоде был увеличен в группе больных со стандартной терапией, но у больных, получавших иммуномодуляторы, он был достоверно выше ($p > 0,05$). Анализ содержания цитокинов в сыворотке крови больных опоясывающим лишаем до и после лечения показал положительные изменения в цитокиновом профиле больных, происходящие под влиянием иммуномакса и ферровира. Полученные данные представлены в таблице.

Таблица 1

**Динамика иммунологических показателей у больных
опоясывающим лишаем, $M \pm m$**

Показатели	Группы больных			Контроль- ные пока- затели
	Стандартная терапия	Стандартная терапия + иммуно- макс	Стандартная те- рапия +ферровир	
Ig A, мг/дл	$\frac{140 \pm 25}{181 \pm 32}$	$\frac{145 \pm 27^*}{271 \pm 64^*}$	$\frac{143 \pm 27^*}{283 \pm 61^*}$	70-400
Ig M, мг/дл	$\frac{105 \pm 21}{112 \pm 23}$	$\frac{106 \pm 19^*}{156 \pm 28^*}$	$\frac{104 \pm 20^*}{160 \pm 30^*}$	40-230
Ig G, мг/дл	$\frac{1023 \pm 151}{1098 \pm 157}$	$\frac{1032 \pm 166^*}{1282 \pm 183^*}$	$\frac{1030 \pm 184^*}{1291 \pm 185^*}$	700-1600
ФНО- α , пг/мл	$\frac{5,14 \pm 0,73^*}{3,6 \pm 0,56^*}$	$\frac{5,27 \pm 0,71^*}{2,26 \pm 0,42^*}$	$\frac{5,54 \pm 0,70^*}{2,33 \pm 0,40^*}$	0-5,9
ИЛ-4, пг/мл	$\frac{12,67 \pm 0,99^*}{8,12 \pm 0,74^*}$	$\frac{12,03 \pm 1,04^*}{6,05 \pm 0,70^*}$	$\frac{12,77 \pm 0,95^*}{5,94 \pm 0,64^*}$	0-13
интерферон- γ , пг/мл	$\frac{12,54 \pm 1,01}{10,15 \pm 0,85}$	$\frac{12,99 \pm 1,08^*}{18,73 \pm 1,48^*}$	$\frac{12,20 \pm 1,10^*}{17,54 \pm 1,34^*}$	0-10
CD ₄ (%)	$\frac{20,05 \pm 1,2^*}{25,10 \pm 1,36^*}$	$\frac{20,02 \pm 1,25^*}{38,77 \pm 2,11^*}$	$\frac{21,09 \pm 1,30^*}{36,11 \pm 2,00^*}$	-
CD ₈ (%)	$\frac{17,43 \pm 1,09}{20,21 \pm 1,28}$	$\frac{16,90 \pm 1,11^*}{25,63 \pm 1,20^*}$	$\frac{17,06 \pm 1,14^*}{25,44 \pm 1,18^*}$	-
CD ₁₆ (%)	$\frac{12,07 \pm 1,16}{13,15 \pm 1,18}$	$\frac{12,16 \pm 1,18^*}{16,15 \pm 1,27^*}$	$\frac{11,93 \pm 1,14^*}{15,38 \pm 1,23^*}$	-
Иммунорегу- ляторный индекс	$\frac{1,15 \pm 0,04}{1,24 \pm 0,05}$	$\frac{1,18 \pm 0,04^*}{1,51 \pm 0,07^*}$	$\frac{1,17 \pm 0,05^*}{1,42 \pm 0,07^*}$	-

Примечание: * - p – 0,05–0,01- достоверность различий между показателями (по вертикали). Числитель - показатели до назначения иммуномодуляторов, знаменатель – через 2 дня после курса терапии.

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о наличии у ферровира и иммуномакса свойств индуктора интерферона- γ . Наши результаты согласуются с экспериментальными и клиническими данными о наличии у препарата как противовирусной активности, так и способности повышать неспецифическую резистентность организма в отношении широкого круга инфекционных агентов[4]. После курса иммунорекоррекции возрастает число основных иммунорегуляторных клеток и натуральных киллеров, что особенно актуально, так как состояние Т-клеточного звена иммунитета является определяющим в выздоровлении от вирусной инфекции.

Таким образом, динамика показателей цитокинов и иммунологических показателей крови на фоне эффективного лечения иммуномаксом и ферровиром характеризует механизмы иммунокорректирующего и противовоспалительного действия данных препаратов при лечении опоясывающего герпеса.

Полученные предварительные данные, свидетельствующие о позитивном влиянии иммуномакса и ферровира на клиническое течение опоясывающего лишая и иммунные механизмы защиты организма, позволяют считать целесообразным их использование в комплексной терапии этой инфекции.

Список литературы

1. Волкова, Л.В. Современные аспекты лечения и профилактики постгерпетической невралгии / Л.И. Волкова // Вестник фармации. - 2009. - №6. - С.34-37.
2. Давыдов, А.И. Современные концепции в лечении больных генитальным герпесом/ А.И. Давыдов, П.В. Буданов, К.Р. Бахтияров// Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2008. - т.7. - №4. - С.35-39.
3. Лобзин, Ю.В. Избранные вопросы терапии инфекционных больных: руководство для врачей / Ю.В. Лобзин. - СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2005. - 912с.
4. Носик, Д.Н. Ферровир: опыт применения в экспериментальной и лечебной практике / Д.Н. Носик, Э.Н. Каплина. - М.: Научная книга, 2005. - 79с.
5. Скрипкин, Ю.К. Новые подходы в лечении герпесвирусной инфекции / Скрипкин Ю.К., Матушевская Е.В., Сабирова Л.М. - М., 2006. - 43с.
6. VZV-инфекция: лечение и профилактика постгерпетической невралгии /Скрипкин Ю.К., Матушевская Е.В., Негматов Б.И., Литвин А.А. // Современные проблемы дерматологии, иммунологии и врачебной косметологии. - 2009. Т. 45, №1. - С.16-20.
7. John, W. Varicella-Zoster Virus: Atypical Presentations and Unusual Complications / W. John, Jr Gnann // Journ. of Infectious Diseases. - 2006. - Vol.186. - P.91 - 98.

THE DYNAMIC OF IMMUNOLOGICAL INDEXES IN COMPLEX THERAPY OF HERPES ZOSTER WITH IMMUNOMAX AND FERROVIR

Y.A. ROGOVA
L.V. SILINA
V.Y. PROVOTOROV

*Kursk State
Medical University*

e-mail:rogovayu@yandex.ru

We have observed 120 patients with Herpes Zoster with different kinds of treatment: standard therapy – aciclovir, aciclovir and immunomax, aciclovir plus ferrovir. Received data confirm positive immunomodulators influence on immunity. That's why using of immunomodulators in complex therapy of this infection is expedient.

Key words: immunomodulators, immunomax, ferrovir, immune status, herpes zoster.