

ХАРАКТЕРИСТИКА ГУМОРАЛЬНОГО ИММУННОГО СТАТУСА У МОЛОДЫХ ЛИЦ ПРИ ТЯЖЕЛОМ ТЕЧЕНИИ ОРОФАЦИАЛЬНОЙ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ЛЕЧЕБНОЙ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ КУЛЬТУРАЛЬНОЙ ИНАКТИВИРОВАННОЙ СУХОЙ ВАКЦИНЫ «ГЕРПОВАКС»

А.А. Янцен
ЧелГМА, г. Челябинск

Выявленные особенности гуморального иммунного ответа при включении герпетической вакцины в комплексное лечение молодых пациентов с тяжелым течением орофациальной инфекции свидетельствуют об усилении механизмов (IgM, СН50), участвующих в клиренсе внеклеточно расположенных патогенов и иммунных комплексов.

Ключевые слова: герпетическая инфекция орофациальной локализации, гуморальный противогерпетический иммунитет, рецидивирующая герпетическая инфекция, гуморальный ответ, неспецифические иммуноглобулины, противогерпетическая вакцина, система комплемента.

Введение. Герпесвирусы широко распространены в человеческой популяции, способны поражать практически все органы и системы хозяина, длительно, пожизненно персистировать в его тканях, вызывая поражения различной степени тяжести [2, 4, 5, 9]. К тяжелым формам герпетической инфекции относятся случаи часто (более 6 раз в году) рецидивирующей инфекции (Н.А. Дидковский, И.К. Милашенкова и др.). Важной задачей современной иммунологии является анализ механизмов тяжелого течения вирусного заболевания, способов уклонения патогенов от иммунного контроля [3, 6, 7, 11]. Учитывая важную роль гуморального иммунитета в защите против внутриклеточных патогенов [5, 10], особое значение приобретает при тяжелой орофациальной герпетической инфекции у молодых людей изучение состояния данной ветви иммунитета [1, 8, 10, 12].

Материалы и методы. Исследование проводили на базе аллергологического отделения городской клинической больницы №2 г. Челябинска и кафедры иммунологии и аллергологии Челябинской государственной медицинской академии.

Все обследуемые пациенты (55 человек) – больные рецидивирующей герпетической инфекцией орофациальной локализации клинических проявлений, подтвержденной с помощью определения специфических противогерпетических антител класса IgG в диагностически значимых титрах у 100 % пациентов и с помощью ПЦР диагностики у 64,8 % из них. Возраст обследуемых молодых людей 18–30 лет, а рецидивы герпетической ин-

фекции составили не менее 6 эпизодов в год. Методом простой рандомизации (генератор случайных чисел) все пациенты были разделены на 2 подгруппы: А – 23 человека, которым было назначено стандартное противогерпетическое лечение (диета с повышенным содержанием в пищевых продуктах незаменимой аминокислоты – лизина, перорально ацикловир 400 мг 5 раз в сутки в течение 14 дней, амиксин 0,125 г в течение 3 дней, затем через 48 часов в течение 4 недель, начиная с 7–10-го дня рецидива герпетической инфекции, природные антиоксиданты (витамины Е, С) в течение 10–14 дней, местно ацикловир-крем 5 %-ный) [11], и В – 32 человека, которым была рекомендована комплексная терапия с включением лечебной герпетической культуральной инактивированной сухой вакцины «Герповакс». Вакцинация проводилась в стадию ремиссии, не ранее чем через 2 недели после полного исчезновения клинических проявлений орофациальной герпетической инфекции. Препарат вводили внутривенно в область внутренней поверхности предплечья, в разовой дозе 0,2 мл в течение 5 дней с интервалом 3–4 дня.

При появлении на фоне вакцинации обострения ГИ, вакцинация прекращалась и пациенты исключались из исследования. В ходе лечения из группы В были исключены первоначально 2 человека, т.к. при проведении первого этапа стандартного лечения у них не удалось достигнуть длительности ремиссии более 2 недель, что является необходимым условием для начала вакциноотерапии.

Группа В стала составлять 30 человек. В дальнейшем в процессе проведения вакцинального этапа лечения из группы В было исключено еще 3 человека, у которых появились побочные местные и общие реакции на вакцину. Группа В в финале исследования составила 27 человек. Проведена оценка показателей гуморального звена иммунитета.

Количество иммуноглобулинов классов А, М, G в сыворотке крови определяли методом радиальной иммунодиффузии в агаровом геле, предложенным G. Mancini (1965), с использованием моноспецифических сывороток и человеческих иммуноглобулинов (НПО «Диагностические системы», Н. Новгород).

Определение количества иммуноглобулинов субклассов G1-G4 проводили в сыворотке крови с помощью иммуноферментного метода с использованием тест-систем производства Вектор-Бест (г. Новосибирск). Учет результата проводился на «Multiscan plus» (Финляндия) при длине волны 450 нм. Результат выражали в мг/мл.

Определение общей гемолитической активности комплемента в сыворотке крови (CH50) по методу Л.С. Резниковой (1967) в модификации Е.Кэбот, М. Мейер (1968) по 50 %-ному гемолизу. Определение индекса avidности иммуноглобулинов класса G к ВПГ 1-го, 2-го типа в сыворотке крови проводилось с помощью тест-системы «ВектоВПГ 1,2 – IgG-avidность» методом иммуноферментного анализа. Статистическая обработка производилась с использованием пакета программ statSoft STATISTICA 6.0.

Результаты исследований. Результаты оценки гуморального иммунитета у обследуемых лиц до лечения в периоде ремиссии и обострения, а также через 1 месяц после проведенного курса стандартной и комплексной терапии представлены в табл. 1.

Анализ таблицы показывает, что уровень IgA как после стандартного, так и после комплексного лечения существенно не отличался от исходного уровня, характерного для периода ремиссии и обострения. Выявлен достоверно значимый рост иммуноглобулинов первичного иммунного ответа (IgM) в группе пациентов, получавших комплексное лечение с включением вакцинации, по сравнению с периодом ремиссии, с периодом обострения, а также в сопоставлении с группой пациентов, получавших стандартное противовирусное лечение. Возможно, вакцинные штаммы содержат какие-то антигены, отсутствующие у герпетических вирусов, персистирующих в организме обследуемых пациентов, что и приводит к подъему уровня иммуноглобулинов первичного иммунного ответа.

Общий уровень иммуноглобулинов класса G является стабильным и не отличается в сравниваемых между собой группах, что вполне ожидаемо, исходя из рецидивирующего течения вирусной

инфекции. Вместе с тем после курса комплексного лечения с включением герпетической вакцины выявлены изменения в содержании в сыворотке крови субклассов иммуноглобулинов G1, G2 и G4. В этой группе пациентов уровень иммуноглобулинов G1 оказался минимальным среди всех сравниваемых групп и был достоверно ниже, чем в периоде обострения инфекции и в сравнении с группой пациентов, получавших стандартную эрадикационную терапию. Достоверно ниже после комплексной терапии стал уровень IgG4 в сравнении с периодом обострения. В обеих группах после стандартного и комплексного лечения выявлен максимальный уровень IgG2, который после комплексной терапии отличался от периода ремиссии достоверно ($p = 0,049$), а после стандартного лечения был на уровне статистически вероятной тенденции ($p = 0,06$).

Уровень специфических антигерпетических антител класса G у обследуемых лиц до лечения, а также после проведения лечения во всех группах достигал диагностически значимой величины 1:3200 при отсутствии колебаний показателя avidности.

Существенно растет после проведенного лечения (стандартного и комплексного) уровень общей активности комплемента в сопоставлении с периодом до ремиссии и обострения. Максимум CH50 фиксируется после комплексной терапии. Активация системы комплемента может способствовать усилению опсонизирующих свойств белков комплемента, а также процессов элиминации внеклеточно расположенных антигенов.

Таким образом, особенностью иммуотропных эффектов комплексного лечения в сопоставлении со стандартным является на уровне гуморального звена иммунной системы достоверное повышение уровня иммуноглобулинов первичного иммунного ответа со снижением количества иммуноглобулинов вторичного иммунного ответа субкласса G2, а также существенный рост общей активности комплемента ($p=0,00002$). Выявленные особенности гуморального иммунного ответа при включении герпетической вакцины в комплексное лечение молодых пациентов с тяжелым течением орофациальной инфекции свидетельствуют об усилении механизмов (IgM, CH50), участвующих в клиренсе внеклеточно расположенных патогенов и иммунных комплексов.

Характер изменения уровня цитокинов после проведенного лечения представлен в табл. 2.

Из табл. 2 следует, что после проведения противовирусной стандартной терапии (группа А) достоверных изменений уровня IL-4 и INF- α у пациентов в сопоставлении с периодом ремиссии и обострения не установлено, но у них отмечена тенденция роста уровня IL-12, достигающая степени статистической достоверности в сопоставлении только со стадией ремиссии.

В группе, получавшей комплексное лечение,

Таблица 1
Характеристика гуморальных иммунных показателей у обследуемых пациентов до и после лечения

Показатель	Группа 1		Группа 2		Группа В		Группа А		P _{1-В}	P _{1-А}	P _{2-В}	P _{2-А}	P _{В-А}
	Ремиссия		Обострение		Вакцинированные		Невакцинированные						
	Me	Q25-Q75	Me	Q25-Q75	Me	Q25-Q75	Me	Q25-Q75					
IgA	1,56	1,25-2,3	1,26	1,70-1,98	1,25	1,1-2,3	1,54	0,98-2,54	0,63	0,63	0,95	0,61	0,89
IgM	1,55	0,96-2,34	1,42	1,16-1,23	2,31	1,0-3,2	1,65	1,16-1,23	0,05	0,40	0,03	0,25	0,02
IgG	12,30	10,5-12,6	12,55	9,20-11,00	11,43	10,9-12,3	12,30	11,23-12,6	0,90	0,90	0,40	0,50	0,6
IgG1	9,09	6,28-10,4	10,60	9,2-11,0	8,87	5,03-10,30	10,20	7,3-10,5	0,90	0,31	0,04	0,41	0,05
IgG2	2,9	5,68-10,2	3,80	2,3-6,01	5,30	2,14-6,47	5,30	3,85-8,14	0,049	0,06	0,50	0,33	0,68
IgG3	1,25	0,75-1,6	1,20	1,2-2,3	1,28	1,2-1,6	1,30	1,0-1,6	0,36	0,48	0,40	0,75	0,7
IgG4	0,12	0,01-0,3	0,25	0,002-0,21	0,01	0,002-0,68	0,05	0,002-0,47	0,48	0,80	0,003	0,11	0,73
Титры специфических IgG антител к ВПГ1,2	1:3200	1:600-1:3200	1:3200	1:600-1:3200	1:3200	1:600-1:3200	1:3200	1:600-1:3200	0,97	0,88	0,92	0,97	0,97
Авидность IgG антител	95,33	91,45-96,26	93,92	89,73-97,31	97,19	94,37-97,85	94,97	89,53-98,79	0,25	0,55	0,35	0,84	0,06
СН50	60,25	57,3-65,1	60,08	54,14-66,75	101,42	67,41-133,12	88,54	85,80-95,63	0,006	0,04	0,0008	0,01	0,0002

Таблица 2
Уровни IL-4 и IL-12 после стандартной и комплексной противовирусной терапии

Показатель	Группа 1		Группа 2		Группа В		Группа А		P 1-В	P 1-А	P 2-В	P 2-А	P В-А
	Ремиссия		Обострение		Комплексное лечение		Стандартное лечение						
	Me	Q25-Q75	Me	Q25-Q75	Me	Q25-Q75	Me	Q25-Q75					
IL-4	2,85	0-7,89	6,61	3,86-20,45	12,10	5,45-28,3	6,68	3,65-14,60	0,001	0,21	0,003	0,67	0,006
IL-12	56,12	71,79-149,5	79,60	59,8-97,18	71,81	55,15-121,5	105,15	80,39-159,1	0,31	0,03	0,58	0,07	0,02
ат к INF-α	0,001	0,001-0,001	4,56	2,3-12,3	0,001	0,001-0,001	0,001	0,001-0,001	0,86	0,91	0,00	0,01	0,4
INF-α	0,001	0,001-0,001	23,64	4,47-40,99	0,001	0,001-0,001	0,001	0,001-0,001	0,16	0,06	0,003	0,002	0,7

достоверно вырос уровень П4 в сопоставлении с периодом ремиссии в 5 раз и в сопоставлении со стадией обострения вдвое. Уровень П-12 достоверно не отличался после комплексного лечения ни с периодом ремиссии, ни с периодом обострения. Уровень интерферона в сравнении с периодом ремиссии существенно не изменился в этой группе, но достоверно снизился в сопоставлении с периодом обострения. И при стандартной терапии, и при комплексном лечении уровень антител к INF- α достоверно снизился с периодом обострения.

Как видно из табл. 2, достоверные различия в содержании цитокинов между группами пациентов, получавших разное лечение, установлено со стороны П-4, П-12. После комплексного лечения в сравнении со стандартной терапией вдвое вырос уровень П-4 и приблизительно в 1,5 раза снизился в крови уровень П-12. Известно, что П-4 продуцируется Тх2, участвующими в формировании и аллергического, антипаразитарного ответа, а П-12 продуцируется антиген-представляющими клетками и определяет Тх1-девиацию иммунного ответа, т.е. способствует формированию клеточного иммунного ответа.

Полученные уровни цитокинов свидетельствуют о повышающей регуляции комплексной терапии в отношении Тх2-зависимого иммунного ответа и понижающей в отношении Тх1-зависимого иммунного ответа. Изучаемые показатели интерферонов статуса у молодых лиц с тяжелой орофациальной герпетической инфекцией в группах, получавших различное лечение, не изменялись.

Таким образом, включение герпетической вакцины в комплексное лечение молодых пациентов с тяжелым рецидивирующим течением орофациальной инфекции в сопоставлении со стандартным лечением оказывает более выраженное воздействие на гуморальное звено иммунной системы через усиление продукции П-4, рост уровня иммуноглобулинов первичного иммунного ответа со снижением иммуноглобулинов вторичного иммунного ответа субкласса G1 и усиление общей активности комплемента – механизмов, имеющих ключевое значение в элиминации внеклеточно расположенных патогенов, что может способствовать продлению ремиссии в данной группе пациентов.

Литература

1. Актуальные вопросы лечения герпетической генитальной инфекции / Э.А. Байкаев, Д.В. Рюмин, И.М. Шахов, Р.С. Хрзян // *Вестник последипломного медицинского образования*. – 2005. – № 3/4. – С. 49–54.
2. Антиидиопатические антитела к вирусу простого герпеса 1 типа, нейтрализация инфекционной активности вируса / А.А. Куц, Т.А. Посева, В.И. Симонов и др. // *Вопросы вирусологии*. – 1991. – № 4. – С. 312–315.
3. Вирусы простого герпеса у человека / Л.Н. Хахалин // *Консилиум*. – 1999. – Т. 1, № 1. – С. 5–17.
4. Дидковский, Н.А. Актуальные вопросы тяжелой герпетической инфекции у взрослых / Н.А. Дидковский, И.К. Малашенкова, Ж.Ш. Сарсания // *Лечащий врач*. – 2006. – № 9. – С. 8–12.
5. Ершов, Ф.И. Противовирусные препараты / Ф.И. Ершов // *Клиническая фармакология и терапия*. – 1995. – № 4. – С. 72–78.
6. Индукторы эндогенного интерферона // *Иммуномодуляторы с противовирусной активностью: учебное пособие*. – М.: Минздравсоцразвития, 2005. – С. 25–55.
7. Круглова, А.И. Полиморфизм ДНК вируса простого герпеса типов 1 и 2 из лабораторных штаммов и клинического материала от пациентов с генитальным герпесом / А.И. Круглова, Н.П. Николаева, Ю.В. Нюхалова // *Вопросы вирусологии*. – 2004. – № 1. – С. 23–27.
8. Лабораторная диагностика герпесвирусных инфекций человека / Н.Д. Львов, А.В. Мельниченко, Д.Н. Львов, А.А. Никитина // *Вопросы вирусологии*. – 2000. – № 45(4). – С. 7–13.
9. Малашенкова, И.А. Принципы иммунокорригирующей терапии вторичных иммунодефицитов, ассоциированных с хронической вирусно-бактериальной инфекцией / И.А. Малашенкова, Н.А. Дидковский // *Русский медицинский журнал*. – 2002. – Т. 10, № 21. – С. 973–977.
10. Самгин, М.А. Простой герпес / М.А. Самгин, А.А. Халдин. – М., 2002. – 140 с.
11. Семенова, Т.Б. Принципы лечения простого герпеса / Т.Б. Семенова // *Инфекции, передающиеся половым путем*. – С. 30–34.
12. Хахалин, Л.Н. Успехи и проблемы современной терапии ГВИ / Л.Н. Хахалин // *Терапевтический архив*. – 1997. – Т. 68, № 11. – С. 81–86.

Поступила в редакцию 11 марта 2009 г.