

Влияние иммуномодулирующей терапии на содержание цитокинов в сыворотке крови у больных с орофарингеальным кандидозом

О.В. Андамова¹, Ю.В. Начаров¹, С.Н. Таргонский², О.Н. Мухина², М.Г. Шарыпова²

¹ Новосибирский государственный медицинский университет (г. Новосибирск)

² ЗАО «Вектор-Медика» (г. Новосибирск)

В работе приведены результаты исследования особенностей цитокинового статуса у больных орофарингеальным кандидозом на фоне применения иммуномодулятора Реаферон-ЕС-Липинт. Под наблюдением находилось 48 больных с орофарингеальным кандидозом. 1 группа исследования – 22 пациента, которым назначали современные антифунгальные препараты (Дифлюкан, Микофлюкан) и препараты восстанавливающие микробиоциноз кишечника (аципол, бактисубтил, линекс). 2 группа (26 человек) дополнительно к стандартной антимикотической терапии получала иммуномодулятор – Реаферон-ЕС-Липинт перорально за 30 минут до еды по 1 млн МЕ один раз в день в течение 10 дней ежедневно.

Под влиянием иммунотропной терапии по сравнению со стандартной терапией происходило более выраженное повышение содержания провоспалительных цитокинов, которые участвуют в регуляции и активации клеточного звена иммунной системы, а также цитокинов, активирующих как макрофагальную систему, так и полиморфноядерные лейкоциты. Параллельно с этим отмечалась нормализация противовоспалительного цитокина – интерлейкина-4, способного ингибировать реакцию гиперчувствительности замедленного типа.

Ключевые слова: орофарингеальный кандидоз, цитокины, иммунотропная терапия, интерферон.

Введение. Причиной стойкой грибковой инвазии является нарушение местных факторов защиты и состояние системы иммунного гомеостаза, обеспечивающего именно проективные функции макроорганизма в ответ на внедрение инфекта [3]. К настоящему времени изучено влияние многих цитокинов на резистентность к грибам рода *Candida*, установлена протективная роль провоспалительных цитокинов.

Целью настоящего исследования стало изучение особенностей цитокинового статуса у больных орофарингеальным кандидозом на фоне применения иммуномодулятора Реаферон-ЕС-Липинт.

Материалы и методы. На базе кафедры дерматовенерологии НГМУ под наблюдением находилось 48 больных (18–65 лет) с орофарингеальным кандидозом. Диагноз установлен на основании данных анамнеза, объективных и клинических исследований. Всем больным проводилась микроскопия нативного препарата, бактериологический посев, ПЦР – полимеразная цепная реакция (наличие инфекционного агента).

В 1 группу исследования вошли 22 пациента, которым назначали современные антифунгальные препараты и препараты восстанавливающие микробиоциноз кишечника (аципол, бактисубтил, линекс). При орофарингеальной форме кандидоза флуконазол (Дифлюкан, Микофлюкан) назначали взрослым по 50–100 мг 1 раз в сутки ежедневно, причем в первый день применяли удвоенную дозу, курс составлял 7–14 дней. Лечение продолжалось до достижения клинико-лабораторной ремиссии. Второй

группе (26 человек) дополнительно к стандартной антимикотической терапии назначали иммуномодулятор – Реаферон-ЕС-Липинт перорально за 30 минут до еды по 1 млн МЕ один раз в день в течение 10 дней ежедневно.

Иммунологическое обследование выполняли при установке диагноза, после проведения курса антимикотической терапии и через 3 месяца на тест-системах производства ООО «Протеиновый контур», г. Санкт-Петербург, по инструкции производителя.

Результаты. По данным иммунологического обследования (таблица 1) у всех пациентов до лечения выявлены достоверные изменения цитокинового профиля в сравнении с уровнем показателей зарегистрированных у здоровых доноров контрольной группы. У большинства обследованных выявлен вторичный иммунодефицит.

Назначение препарата Реаферон-ЕС-Липинт в составе комплексной терапии орофарингеального кандидоза приводило к достоверному повышению концентрации интерлейкинов-1 α , ФНО- α , ИЛ-4, 6, 8 и ИНФ-, в сыворотке крови в сравнении с группой пациентов, получавших только стандартное лечение.

У пациентов, получавших Реаферон-ЕС-Липинт, концентрация ИЛ-1 β была на 86% выше значений, полученных при постановке диагноза и на 83% выше значений в группе сравнения ($P < 0,05$). Через 3 месяца после начала терапии показатель был на 63% выше значений в группе сравнения ($P < 0,05$).

Концентрация ФНО- α в сыворотке крови была на 78% выше контроля, на 49% выше значений, полученных при

Таблица 1. Результаты иммунологического обследования пациентов с орофарингеальным кандидозом в зависимости от схемы терапии

Показатель пг/мл	На момент включения n=48	По завершении курса терапии		Через 3 месяца		Контроль (здоровые доноры)
		1 группа (n=22)	2 группа (n=26)	1 группа (n=22)	2 группа (n=26)	
ИЛ-1 β	37,6 \pm 2,45 ¹	38,4 \pm 3,07 ¹	70,1 \pm 4,76 ^{1,2,3}	42,3 \pm 3,24 ¹	69,1 \pm 4,51 ^{1,2,3}	59,7 \pm 9,1
ФНО- α	27,8 \pm 1,93	32,1 \pm 2,55 ¹	41,5 \pm 2,92 ^{1,2,3}	30,7 \pm 2,37 ¹	38,4 \pm 2,70 ^{1,2,3}	23,3 \pm 2,11
ИЛ-4 ниже	52,4 \pm 3,59 ¹	47,5 \pm 3,64 ¹	36,7 \pm 2,43 ^{1,2,3}	43,0 \pm 3,71 ^{1,2}	31,5 \pm 1,79 ^{2,3}	30,1 \pm 3,52
ИЛ-6	20,3 \pm 1,82 ¹	28,5 \pm 2,03 ²	37,9 \pm 2,46 ^{1,2,3}	27,9 \pm 2,26 ²	38,6 \pm 2,52 ^{1,2,3}	27,5 \pm 2,19
ИЛ-8	12,3 \pm 0,70 ¹	18,2 \pm 1,07 ²	26,6 \pm 1,47 ^{1,2,3}	17,6 \pm 1,40 ²	28,1 \pm 1,58 ^{1,2,3}	19,9 \pm 0,74
интерферон- γ	39,7 \pm 3,14 ¹	41,5 \pm 3,37 ¹	67,9 \pm 4,51 ^{1,2,3}	39,8 \pm 3,61 ¹	66,1 \pm 4,13 ^{1,2,3}	28,5 \pm 4,94

Примечание: здесь и далее 1 – значения, достоверно отличающиеся от контроля (доноры); 2 – значения, достоверно отличающиеся значения; 3 – обозначены значения, достоверно отличающиеся от значений, определенных в группе сравнения

постановке диагноза, и на 29% выше значений в группе стандартной терапии. Через 3 месяца после завершения терапии отмечалось понижение концентрации ФНО- α , значения данного показателя были на 65% выше контроля, на 38% выше значений, полученных при постановке диагноза и на 25% выше значений в группе сравнения ($P < 0,05$).

У пациентов, получавших Реаферон-ЕС-Липинт, концентрация ИЛ-4 становилась достоверно (на 30%) ниже значений, полученных при постановке диагноза, и на 23% – значений в группе сравнения. Через 3 месяца после завершения терапии этот показатель был на 40% ниже значений, полученных при постановке диагноза, и на 27% ниже значений в группе сравнения ($P < 0,05$).

Уровень ИЛ-6 при комбинированной иммунотерапии был на 38% выше контроля, на 87% выше значений, полученных при постановке диагноза, и на 33% выше значений в группе сравнения. Через 3 месяца было отмечено повышение концентрации ИЛ-6 в сыворотке крови. Этот показатель был на 40% выше контроля, на 90% выше значений, полученных при постановке диагноза и на 38% выше значений в группе стандартной терапии ($P < 0,05$).

На фоне иммунотерапии концентрация ИЛ-8 была на 34% выше контроля, в 2,2 раза выше значений, полученных при постановке диагноза, и на 46% выше значений в группе сравнения. Через 3 месяца отмечено повышение концентрации ИЛ-8 в сыворотке крови. Этот показатель был на 41% выше контроля, в 2,3 раза выше значений, полученных при постановке диагноза и на 60% выше значений в группе сравнения ($P < 0,05$).

У пациентов, получавших Реаферон-ЕС-Липинт, содержание интерферон- γ было в 2,4 раза выше контроля, на 71% выше значений, полученных при постановке диагноза, и на 64% выше значений в группе сравнения. Через 3 месяца было отмечено повышение концентрации интерферон- γ в сыворотке крови. Этот показатель был в 2,3 раза выше контроля, на 66% выше значений, полученных при постановке диагноза и на 66% выше значений в группе сравнения ($P < 0,05$).

Таким образом, в исследовании установлено, что значительно более низкие уровни ИЛ-4 в сыворотке крови у больных после проведения иммунокорректирующей терапии приводили к снятию его ингибирующего действия в отношении продукции ИЛ-1 β и ИФН- γ , концентрации которых существенно повышались после проведенного лечения, что могло привести к стимуляции клеточного звена иммунной системы [12]. На фоне применения препарата Реаферон-ЕС-Липинт уровни ФНО- α и ИФН- γ в сыворотке крови повышались в большей степени, чем у пациентов получавших только антифунгальные препараты.

Заключение. Под влиянием лимфотропной терапии по сравнению со стандартной терапией происходило более выраженное повышение содержания провоспалительных цитокинов, которые участвуют в регуляции и активации клеточного звена иммунной системы, а также цитокинов, активирующих как макрофагальную систему, так и полиморфноядерные лейкоциты. Параллельно с этим отмечалась нормализация противовоспалительного цитокина – интерлейкина-4, способного ингибировать реакцию гиперчувствительности замедленного типа, являющуюся одной из основных в противогрибковой защите.

Литература

1. Белобородов В.Б. и др. // *Consilium medicum*. – 2003. – Т.5. – №3. – С.3-7.
2. Митрофанов В.С. // *Проб. мед. микол.* – 2001. – Т.3. – № 2. – С.6-14.
3. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Кандидоз. – М.: Изд-во «Триада-X», 2000. – 472 с.
4. Сергеев А.Ю., Бурова С.А. // *Антибиотики и химиотерапия*. – 2000 – № 12. – С.30-31.
5. Шабашова Н.В. // *Проб. мед. микол.* – 1999. – Т.1. – №1. – P.18-23.
6. Vougnoux M.E. et al. // *Infect. Genet. Evol.* – 2004. – Vol. 4. – № 3. – P.243-252.
7. Brieland J. et al. // *Infect. Immun.* – 2001. – Vol.69. – № 8. – P.5046-5055.
8. Hisatsune T. et al. // *Cell. Immunol.* – 1994. – Vol.154. – P.181-192.
9. Jones P. // *Abstracts of the 13th ISHAM Congress*. – Parma, Italy, 1997. – P.297.
10. Kirkpatrick C.H. // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 1994. – № 31. – P.514-517.
11. Kullberg B.J. et al. // *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* – 1999. – Vol.26. – № 3-4. – P.299-307.
12. Mencacci A. et al. // *J. Infect. Dis.* – 2000. – Vol.181. – №2. – P.686-694.
13. Moraes-Vasconcelos D. et al. // *Clin. Exp. Immunol.* – 2001. – Vol.123. – №2. – P.247-253.
14. Tavares D. et al. // *J. Infect. Dis.* – 2000. – Vol. 182. – №1. – P.266-273.

Уже готовый иммунитет во флаконе!

Уникальная липосомальная форма интерферона для перорального приема



Реаферон-ЕС-Липинт – липосомальная форма рекомбинантного интерферона альфа-2b. Это единственный в России препарат интерферона для перорального приема.

Липосомальная капсула имеет малый размер до 250 нм и надежно защищает белок интерферона от разрушения в агрессивной среде ЖКТ, уменьшает токсичность, повышает всасывание, **вдвое увеличивает время его циркуляции в крови.***

Реаферон-ЕС-Липинт показан к применению для лечения гриппа и ОРВИ, герпетической и вирусной инфекции, урогенитальных инфекций, и кожного актиномикоза, для профилактики гриппа и ОРВИ.

- Разрешен к применению у детей
- Широкий спектр противовирусного действия
- Иммуномодулирующая активность
- Интерфериндуцирующее действие

Комплексное противовирусное и иммуномодулирующее действие в сочетании с высоким профилем безопасности особенно важно у детей в связи с незрелостью иммунного ответа.

* В сравнении со свободным интерфероном, свободным внутривенно.
Результаты ЗАО «Вектор-Медика» Рег. уд. Р N 06952191 от 10.03.2007 № 000611 от 29.03.2007.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ К ПРЕПАРАТУ.

ЭФФЕКТИВНЕЕ МАРЛЕВОЙ ПОВЯЗКИ



СОВРЕМЕННАЯ ЗАЩИТА ОТ ОРВИ И ГРИППА

Для профилактики ОРВИ и гриппа достаточно смазывать слизистую оболочку носовых ходов **2 раза в день.**

По результатам клинических исследований НИИ Гриппа РАМН для профилактики всех видов гриппа.

www.vector-medica.ru

Рег. уд. Р N 06952191 от 10.03.2007 № 000611 от 29.03.2007