

Действие гроприносина на IgG вируса Эпштейна-Барр при хронических обструктивных болезнях легких

Л.Г. Симонян, Л.Х. Хачатрян

*Гематологический центр им. Р.Еоляна
Ереванский государственный медицинский университет*

Ключевые слова: вирус Эпштейна-Барр, герпес-вирусы, хронические обструктивные болезни легких, противовирусные препараты, гроприносин, IgG

В последние годы наблюдается рост числа больных, страдающих хроническими рецидивирующими герпес-вирусными инфекциями.

Вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ) был впервые выделен из клеток лимфомы Беркитта 35 лет назад. Открытие вируса связано с исследованиями в онкологии. На сегодня установлено, что ВЭБ ассоциирован с целым рядом онкологических, в основном лимфопролиферативных, и аутоиммунных заболеваний [14, 18- 20].

ВЭБ относится к семейству герпес-вирусов, подсемейство гамма-герпес-вирусов и род лимфокриптовирусов, содержит две молекулы ДНК и способен, как и другие вирусы этой группы, пожизненно персистировать в организме человека [4, 8, 13]. Вирус Эпштейна-Барр, является лимфотропным агентом, вызывающим болезни иммунной системы с развитием синдромов лимфопролиферации и иммунной недостаточности [17]. Возбудитель обладает оппортунистическими и онкогенными свойствами [2]. ВЭБ имеет специфические антигены: капсидный (VCA), ядерный (EBNA), ранние (диффузный EAD и локализованный EAR), мембранный (MA) [13].

Уязвимое место и входные ворота инфекции — назофарингеальный эпителий. ВЭБ проникает в В-лимфоидную ткань ротоглотки, а затем происходит его распространение по всей лимфатической системе организма. Во время первичного инфицирования ВЭБ в процесс вовлекается около 20% циркулирующих В-лимфоцитов. ДНК вируса попадает в ядро клеток, при этом белки ВЭБ предоставляют инфицированным В-лимфоцитам способность непрерывно размножаться в культуре. Этот процесс, характерный для всех форм ВЭБ-инфекции, называют иммортализацией (бессмертием) В-лимфоцитов [2, 11]. В ответ на фиксацию ВЭБ на поверхности В-лимфоцитов происходит активация Т-лимфоцитов-супрессоров естественных Т-киллеров, а также включаются механизмы анти-

телзависимого Т-клеточного звена. При первичной ВЭБ-инфекции численность Т-лимфоцитов превышает количество В-лимфоцитов в 40-50 раз. Эти механизмы, с одной стороны, тормозят пролиферацию и дифференциацию В-лимфоцитов, с другой – вызывают лизис инфицированных В-лимфоцитов, чем способствуют выходу вируса в свободную циркуляцию с последующей его элиминацией гуморальными специфическими антителами [16]. После первичной инфекции ВЭБ в незначительном количестве сохраняется в организме хозяина в течение всей жизни. Цитотоксические Т-лимфоциты и НК-клетки ограничивают первичную инфекцию и держат пул “бессмертных” ВЭБ-инфицированных В-лимфоцитов под контролем. Однако если любой элемент иммунного ответа нарушен, маленький пул ВЭБ-инфицированных клеток может расшириться [15].

По данным American Thoracic Society, с 1982 года число больных хроническими обструктивными болезнями легких (ХОБЛ) к 1995 году возросло на 41,5% и составило 14 млн человек, причем в 12,5 млн случаев причиной был хронический обструктивный бронхит [1]. В настоящее время в США около 6% мужчин и 3% женщин болеют ХОБЛ, среди лиц старше 55 лет эта цифра достигает 10% [21- 23]. В США этот показатель для лиц в возрасте 65-74 лет составляет 13,6% у мужчин и 11,8% у женщин [10].

ХОБЛ характеризуется ограничением воздушного потока, которое обратимо не полностью. Ограничение воздушного потока, как правило, имеет неуклонно прогрессирующий характер и вызвано патологической реакцией легких на воздействие различных вредоносных частиц и газов [7, 12].

Имеются сообщения о том, что бактериальные инфекции являются ведущими приблизительно в 70% случаев обострения ХОБЛ, вирусные инфекции провоцируют обострения в 30% случаев [6].

Накопленный опыт применения противовирусных препаратов, в частности гроприносина (инозин пранобекс), в комплексном лечении больных с различными патологиями [3, 5, 9] позволяет говорить о том, что в такой ситуации данный препарат может явиться одним из эффективных методов терапии. Эффект обусловлен его двойным действием: противовирусным и иммуномодуляторным. Противовирусное действие обусловлено подавлением синтеза вирусной РНК посредством связывания с рибосомой клетки и изменения ее стереохимического строения, что делает невозможной репликацию полноценных РНК и ДНК соответствующих типов вирусов. Иммуномодулирующее действие проявляется усилением дифференцировки пре-Т-лимфоцитов и стимулированием дифференцировки и пролиферации Т-лимфоцитов в Т-киллеры и Т-хелперы, тем самым нормализованием соотношения между субпопуляциями хелперных и супрессорных клеток, а также стимулированием дифференцировки В-

лимфоцитов в плазматические клетки и синтеза антител, способствуя активации системы комплемента и синтезу эндогенного интерферона.

Целью настоящего исследования явились оценка эффективности применения противовирусного препарата гроприносина при ХОБЛ, а также сравнение эффектов данного препарата с традиционной медикаментозной терапией.

Материал и методы

Исследование включало 68 пациентов с ХОБЛ в возрасте от 40 до 80 лет. Больные были разделены на 3 основные группы: в I группу вошли 24 больных с хроническим обструктивным бронхитом (ХОБ), во II группу – 20 больных с эмфиземой легких (ЭЛ) и в III группу – 24 больных с бронхиальной астмой (БА). В исследование не включались пациенты с крайне тяжелым течением заболевания, а также больные с тяжелой сопутствующей патологией. По варианту терапии больные были разделены на 2 группы: больные, получавшие общепринятое терапевтическое лечение, и больные, получавшие лечение, включающее гроприносин, который является иммуномодулирующим препаратом с противовирусным действием. Гроприносин (инозин пранобекс) – 500 мг, назначался по 2 таблетки 4 раза в сутки в течение 4 недель. Контрольная группа состояла из 20 практически здоровых лиц и была сопоставима с основной группой по возрастному и половому составу.

Для определения антител IgM и IgG к капсидному антигену VCA ВЭБ использовали набор реагентов для иммуноферментативного выявления иммуноглобулинов в сыворотке (плазме) крови коммерческой диагностической тест-системы «ВектоВЭБ-VCA-IgM» и «ВектоВЭБ-VCA-IgG».

Результаты исследований были обработаны методами вариационной статистики с вычислением t-критерия достоверности Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Согласно полученным данным, почти у всех больных – 67 (99%) с ХОБЛ обнаруживается повышение концентрации IgG ВЭБ. Только у одного больного IgG был отрицательным. Причем концентрация IgG при ХОБЛ увеличивается резко ($3,318 \pm 0,72$ против нормы $0,173 \pm 0,11$ $P < 0,01$). Интересно, что после проведенного лечения с включением гроприносина у больных регистрируется некоторая нормализация концентрации IgG ($2,189 \pm 0,31$, $P < 0,01$) в плазме крови. После общепринятой медикаментозной терапии эффект менее выражен ($2,986 \pm 0,53$, $P < 0,05$) (рис.1).

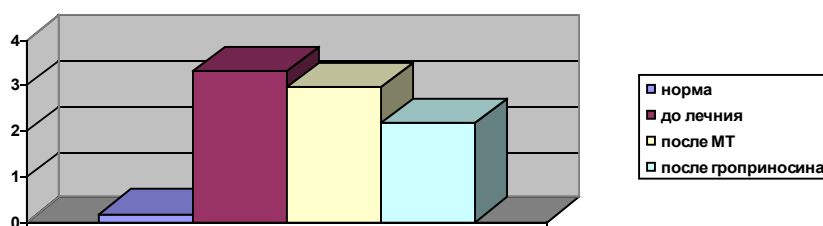


Рис. 1. Изменение IgG вируса Эпштейна-Барр в плазме крови при хронических обструктивных болезнях легких до и после различных вариантов лечения

Интересная закономерность обнаружена при исследовании IgG в зависимости от заболевания. У больных с ЭЛ наблюдалось наибольшее повышение концентрации IgG – $3,396 \pm 1,23$ по сравнению с нормой, при БА – $3,342 \pm 1,12$ и наименьшее увеличение концентрации наблюдалось при ХОБ – $3,128 \pm 0,87$. Все показатели были достоверны.

Как показали наши дальнейшие исследования, концентрация IgG повышалась пропорционально степени тяжести заболевания. После проведенной терапии наблюдалась коррекция данного показателя. После терапии с включением противовирусного препарата гроприносина концентрация IgG подверглась наибольшему изменению при БА – $1,522 \pm 0,12$, а после МТ – $2,202 \pm 0,58$ (рис.2). У больных с ЭЛ после применения медикаментозной терапии концентрация IgG оставалась на высоких цифрах – $3,102 \pm 0,87$, а у группы больных, получавших и гроприносин, эффект более выражен – $2,390 \pm 0,49$, что говорит о менее выраженном эффекте данного метода терапии у данной группы больных. При ХОБ значения IgG составляли после применения гроприносина $1,872 \pm 0,42$ и после МТ – $2,653 \pm 0,82$.

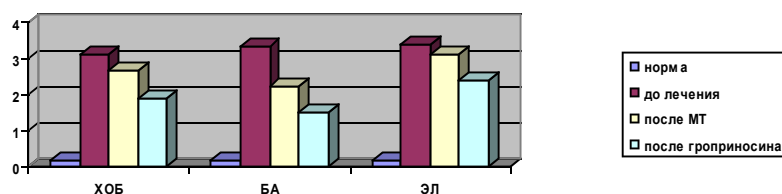


Рис. 2. Изменение IgG вируса Эпштейна-Барр в плазме крови при ХОБ, БА, ЭЛ до и после лечения

Обнаруженные данные свидетельствуют об эффективности применения противовирусного препарата у исследованных больных по сравнению с МТ. При этом наблюдается коррекция концентрации IgG ВЭБ, в то время как после традиционной медикаментозной терапии концентрация IgG остается на высоких цифрах. Вероятно, что эффект гроприносина связан с его противовирусным и иммуномодуляторным действием. При этом также происходит стимуляция дифференцировки В-лимфоцитов, что способствует активации системы комплемента и синтезу эндогенного интерферона. По нашему мнению, по степени нормализации концентрации можно судить об эффективности применяемых методов терапии при ХОБЛ. Повышенное содержание концентрации IgG может привести к хронической иммуносупрессии.

Таким образом, можно заключить, что обострение ХОБЛ сопровождается резким повышением концентрации IgG вируса Эпштейна-Барр, причем она повышается пропорционально степени тяжести заболевания, а использование противовирусного препарата гроприносина в комплексном лечении приводит к нормализации концентрации IgG.

Поступила 25.05.12

Գրոպրինոսինի ազդեցությունը Էպշտեյն-Բարր վիրուսի IgG-ի վրա թոքերի քրոնիկ օբստրուկտիվ հիվանդությունների ժամանակ

Լ.Հ. Միմնյան, Լ.Ք. Խաչատրյան

Թոքերի քրոնիկ օբստրուկտիվ հիվանդությունները առավել տարածված հիվանդություններից են: Բակտերիալ պրոցեսը կարող է բարդանալ ցանկացած վիրուսային վարակով: Էպշտեյն-Բարր վիրուսը հերպես վիրուսների խմբի առավել տարածվածներից մեկն է: Խնդրի արդիականությունը պայմանավորված է վիրուսի բարձր տարածվածությամբ ամբողջ աշխարհում, լատենտ ընթացքով և ամբողջ կյանքի ընթացքում պերսիստենցիայով: Ուսումնասիրությունները ցույց են տվել հակավիրուսային պրեպարատի՝ գրոպրինոսինի արդյունավետությունը թոքերի քրոնիկ օբստրուկտիվ հիվանդություններով հիվանդների մոտ ի համեմատ սովորաբար կիրառվող դեղորայքային բուժմանը: Դիտվում է Էպշտեյն-Բարրի IgG կոնցենտրացիայի շտկում,

այն դեպքում երբ տրադիցիոն դեղորայքային բուժումից հետո IgG կոնցենտրացիան մնում է բարձր թվերի վրա:

Կարելի է եզրակացնել, որ թոքերի քրոնիկ օբստրուկտիվ հիվանդության սրացումները ուղեկցվում են Էպշտեյն-Բարրի IgG կոնցենտրացիայի կտրուկ ավելացմամբ, ինչը համապատասխանում է հիվանդության ծանրությանը, իսկ գրոպրինոսինի օգտագործումը դեղորայքային կոմպլեքս բուժման մեջ բերում է IgG կոնցենտրացիայի կարգավորման:

Groprinosine's action on IgG Epstein-Barr virus in chronic obstructive pulmonary diseases

L.H. Simonyan, L.Kh. Khachatryan

COPD are among the most common diseases. Any viral infection may be complicated by bacterial exacerbation of the process. Epstein-Barr virus is one of the most common in a group of herpes viruses. The urgency of the problem is explained by the high degree of incidence, often latent morbidity and life-long persistence of the virus. Studies have shown the effectiveness of antiviral drug groprinosine in patients with COPD. There is observed correction of the concentration of IgG Epstein-Barr virus, whereas after conventional medical therapy is stays at high level.

It can be concluded that the aggravation of COPD is accompanied by a sharp increase in the concentration of IgG Epstein-Barr virus, and it increases in proportion to the severity of the disease, and the use of groprinosine in treatment leads to normalization of the concentration of IgG.

Литература

1. Антонов Н.С., Стулова О.Ю., Зайцева О.Ю. Эпидемиология, факторы риска, профилактика. Хроническая обструктивная болезнь легких. Под ред. А.Г. Чучалина. М., 1998, с. 66–82.
2. Гурцевич В. Э., Афанасьева Т. А. Гены латентной инфекции Эпштейна-Барр (ВЭБ) и их роль в возникновении неоплазий. Русский мед. журнал, 1998, т. 2, 1, с. 68-75.
3. Елисеева М.Ю., Мынбаев О.А., Манухин И.Б. Современные взгляды на герпетическую инфекцию. Проблемы репродукции, 2009, 1, с. 25-35.
4. Иванова В. В., Железникова Г. Ф., Шилова И. В. Иммунопатогенез инфекционной болезни у детей. Детские инфекции, 2005, т. 4, 1, с. 6-11.
5. Параманова Н.С., Волкова О.К. Проблема острых респираторных заболеваний в педиатрии. Журнал “Здоровье ребенка”, 2010, 2(23), с.25-28.
6. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Инфекционное обострение ХОБЛ. Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей. М., 2005.
7. Buist A.S., Vollmer W.M. Smoking and other risk factors. In: Murray J.F., Nadel J.A., eds. Textbook of respiratory medicine. Philadelphia: W.B. Saunders, 1994, p. 1259–1287.

8. *Cruchley A. T., Williams D. M., Niedobitek G.* Epstein-Barr virus: biology and disease. *Oral Dis.*, 1997 May; 3 Suppl 1: S153-S156.
9. *Cianciara J., Laskus T., Gabinska E., Loch T.* Isoprinosine in the treatment of chronic active hepatitis type B. *Scand. J. Infect. Dis.*, 1990, 22(6), p.645-648.
10. *Feinleib M., Rosenberg H.M., Collins J.G. et al.* Trends in COPD morbidity and mortality in the United States. *Amer. Rev. Respir. Dis.*, 1989, vol.140, 1, p.9-18.
11. *Glenda C. Faulkner, Andrew S. Krajewski and Dorothy H. Crawford* The ins and outs of EBV infection. *Trends in Microbiology*, 2000, 8: 185-189.
12. «Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease». National Institutes of Health, 2001.
13. *Jeffrey I. Cohen* The biology of Epstein-Barr virus: lessons learned from the virus and the host. *Current Opinion in Immunology*, 1999, 11: 365-370.
14. *Kawa K.* Epstein-Barr virus-associated diseases in humans. *Inf. J. Hematol.*, 2000, vol. 71, p. 108-117.
15. *Kawaguchi H., Miyashita T., Herbst H.* Epstein-Barr virus-infected T lymphocytes in Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic syndrome. *J. Clin. Invest.*, 1993, vol. 92, p. 1444-1450.
16. *Kelly G.L., Long H.M., Stylianou J., Thomas W.A. et al.* An Epstein-Barr virus anti-apoptotic protein constitutively expressed in burkitt lymphomagenesis: the Wp/BHRF1 link. *PLoS Pathog.*, 2009, 5(3), 1000341.
17. *Ladell K., Dorner M., Zauner L., Berger C., Zoucol F. et al.* Immune activation supresses initiation of litic Epstein-Barr virus infection. *Cell. Microbiol.*, 2007, 9(8), p.2055-2069.
18. *Liu Q.F., Fan Z.P., Luo X.D., Zang Y., Sun J.* Epstein-Barr virus- associated pneumonia in patients with post-transplantant lymphoproliferative disease after hematopoetic stem cell trasplantation. *Zhinghua Yi Xue Za Zhi.*, 2008, 88(44), p.3123-3126.
19. *Mak-Manus T.E., Koyl P.W., Louson J., Elborn J.S.* Epstein-Barr pneumonitis. *Olster Med.J.*, 2009, 78(2), p.137-138.
20. *Paschos K., Smith P., Anderton E., Middeldrop J.M., White R.E., Allday M.J.* Epstein-Barr virus latency in B-cells leads to epigenetic repression and CpG methylation of the tumor suppressor gene Bim. *PLoS Pathog.*, 2009, 5(6), 1000492.
21. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease ATS statement. *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1995, 152, p. 77–120.
22. *Tnom T.J.* International comparisons in COPD mortality. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1989, 140: 27–43.
23. *Xu X., Wess S.T., Rijcken B., Schoten J.P.* Smoking, changes in smoking habits and rate of decline in FEV1: new insight into gender differences. *Eur. Respir. J.*, 1994, 7: 1056–1061.