

**Применение ридостина для лечения
вирусных и бактериальных инфекций
и перспективы его использования
при заболеваниях неинфекционной
природы**

Министерство здравоохранения РФ
Сибирское отделение Российской академии медицинских наук
(СО РАМН)
Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии
"Вектор"
(ГНЦ ВБ "Вектор")
Научно-исследовательский конструкторско-технологический
институт биологически активных веществ
(НИКТИ БАВ ГНЦ ВБ "Вектор")
Межрегиональная ассоциация "Сибирское соглашение"
Межрегиональная ассоциация "Здравоохранение Сибири"

Применение ридостина для лечения
вирусных и бактериальных инфекций
и перспективы его использования
при заболеваниях неинфекционной
природы

Сборник материалов "Круглого стола" научной конференции

Бердск
1998 г.

УДК 578.245.2:616.9

Сб.мат-ов "Круглого стола" науч.конф./Минздрав РФ. Сиб.отд-ние РАМН. ГНЦ ВБ "Вектор". НИКТИ БАВ ГНЦ ВБ "Вектор". Межрегион.ассоциации "Сиб.соглашение". Межрегион.ассоциации. "Здравоохранение Сибири". - Бердск. 1998.-С.

Излагаются материалы "Круглого стола" "Применение ридостина для лечения вирусных и бактериальных инфекций и перспективы его использования при заболеваниях неинфекционной природы" в рамках научной конференции "Проблемы инфекционной патологии в регионах Сибири, Дальнего Востока и Крайнего Севера (г.Новосибирск, 10-11 апреля 1998 г.)

В сборник вошли материалы научных и медицинских учреждений России, обобщающие опыт применения ридостина в медицинской практике при лечении герпетических, урогенитальных, в т.ч. хламидийных инфекций, а также других инфекционных и неинфекционных заболеваний (гриппа, сахарного диабета, рассеянного склероза, клещевого энцефалита, воспалительных состояний).

Знакомство с материалами сборника может оказать помощь в работе научным сотрудникам и практическим врачам.

Под редакцией: д.б.н. В.И.Масычевой
д.м.н. М.И.Лосевой

Ответственные
за выпуск: Алексенцева Е.А., Белкина А.О., Каратыгина О.А.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы в России отмечается постоянный рост инфекционных заболеваний. Эта тенденция заставляет специалистов искать различные пути борьбы с инфекциями.

Основным направлением в предотвращении распространения инфекционных заболеваний в течение ряда десятилетий является вакцинация населения. Однако проводимые мероприятия не всегда достигают цели. Так, например, при высоком проценте привитых против гриппа отмечается снижение среднегодовых показателей заболеваемости лишь на 10 - 20 % против ожидаемого уровня. Как показывает опыт, профилактика инфекционных заболеваний с помощью вакцинации может быть успешной в том случае, если возбудитель не подвержен антигенной изменчивости. Огромный спектр инфекционных возбудителей различной природы, выраженная их изменчивость, высокий процент смешанных инфекций создают большие сложности в разработке специфических средств защиты. Поэтому в последние годы внимание обращается на средства, влияющие на статус системы неспецифической резистентности. Известно, что от состояния этой системы зависит эффективность лечения и профилактики многих сложных заболеваний, в том числе и инфекционной природы. Разработка способов активации механизмов резистентности к инфекционным агентам включает создание новых препаратов, схем их применения и сочетание с известными фармакологическими средствами. К числу таких биокорректоров могут быть отнесены индукторы интерферона, цитокины, ростовые факторы. Достижения и био- и генной инженерии, современной биотехнологии позволили получать принципиально новые средства для нужд здравоохранения.

В течение ряда лет в Государственном научном центре вирусологии и биотехнологии «Вектор» (п.г.т.Кольцово Новосибирской области, г.Бердск Новосибирской области) проводятся работы по созданию средств стимуляции неспецифической резистентности. Одним из таких препаратов является индуктор интерферона на основе двуспиральной РНК микробиологического происхождения - ридостин. В настоящее время препарат разрешен для лечения разных видов герпеса (простой, опоясывающий, генитальный), инфекционных урогенитальных заболеваний (в частности, хламидиоз) и как иммуностимулятор.

Ридостин внесен в «Реестр лекарственных средств России», имеет регистрационный номер 95/43/5, утверждены «Временная фармакопейная статья 42-2457-94», «Инструкция по применению ридостина (09.02.95)», получена лицензия на его производство, хранение, реализацию (№64/233/96 от 20.06.96, «Перечень № 5»), ридостин включен в «Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств...» (код ОКП 933770). Получен патент РФ (№2083221) на препарат «Индуктор интерферона ридостин».

В настоящее время накапливаются данные об эффективности препарата ридостин при лечении различных заболеваний, исследуются механизмы действия, оценивается состояние иммунной системы, цитокинового статуса. В данном сборнике представлены результаты клинического применения ридостина при лечении заболеваний инфекционной и неинфекционной природы.

I. ИТОГИ РАЗРАБОТКИ ПРЕПАРАТА РИДОСТИН

Е.Д.Даниленко, В.И.Масычева
ИНДУКТОР ИНТЕРФЕРОНА РИДОСТИН. РЕЗУЛЬТАТЫ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИЗУЧЕНИЯ.

Научно-исследовательский конструкторско-технологический институт биологически активных веществ ГНЦ ВБ «Вектор», г. Бердск Новосибирской области

В настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что неспецифическая защитная реакция является ранним стереотипным ответом организма на изменение гомеостаза, и от степени ее интенсивности и завершенности в значительной степени зависит устойчивость организма.

Понимание этой закономерности привело в начале 70-х годов к возникновению на редкость притягательной идеи создания лекарственных средств с универсальными противовирусными свойствами. Чрезвычайно плодотворным как в теоретическом, так и практическом смысле явилось выяснение ключевых механизмов индукции интерферона и важной роли, которую играют в этом процессе двуспиральные РНК (дсРНК). Это открытие послужило толчком для начала работ по созданию противовирусных препаратов на основе двуспиральных рибонуклеиновых комплексов.

Кооперация специалистов разных научно-исследовательских институтов (НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского, г.Москва, НИИ молекулярной биологии, пгт.Кольцово Новосибирской области, НИКТИ БАВ ГНЦ ВБ «Вектор», г.Бердск Новосибирской области) позволила провести необходимые биологические испытания и среди широкого спектра синтетических и природных двуспиральных нуклеиновых комплексов выявить препараты, которые обладали наименее выраженными побочными эффектами при высокой интерферониндуцирующей и противовирусной эффективности. Одним из них является препарат двуспиральных РНК, полученный из киллерного штамма дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*.

Выпускаемая в настоящее время лекарственная форма препарата дрожжевой дсРНК - ридостина относится к классу умеренно токсичных соединений. На пяти видах животных, включая обезьян, была показана хорошая переносимость препарата, отсутствие у него сенсibiliзирующих, мутагенных, кумулятивных и местно-раздражающих свойств. Данные, полученные при изучении фармакокинетики ридостина на белых беспородных

мышцах, свидетельствуют о его быстром всасывании и деградации под действием тканевых и сывороточных нуклеаз. Установлено, что около 70% введенного препарата выводится в течение первых четырех часов после его внутримышечного введения.

Особенностью биологического действия ридостина является его способность усиливать синтез интерферонов разных типов, причем способность клеток к интенсивной продукции этих белков сохранялась, по меньшей мере, в течение суток после воздействия (Носик Н.Н. и др., 1982; Дужак А.Б. и др., 1985; Веревкина К.Н. и др., 1989).

Было показано, что инъекция ридостина мышам в интерферон-индуцирующей дозе приводила к активации всего комплекса факторов, обеспечивающих противовирусную резистентность организма: развитию пирогенной реакции, повышению синтетической активности клеток коры надпочечников, активации фагоцитирующих клеток крови и перитонеального экссудата, что сопровождалось усилением их переваривающей и секреторной способности (Веревкина К.Н. и др., 1989). Максимальной интенсивности описанные изменения достигали через 3-6 часов после введения, что позволяет считать этот период критическим для формирования состояния повышенной устойчивости к воздействию инвазивных агентов.

Повышение противовирусной устойчивости под действием ридостина было продемонстрировано в многочисленных экспериментах на клеточных культурах и в системе *in vivo*, с использованием разных видов животных и широкого спектра вирусов. Эффективность защиты при однократном введении индуктора интерферона варьировала от 40 до 100%, в зависимости от вирусной модели и объекта исследования (Носик Н.Н. и др., 1984; Кнороз М.Ю. и др., 1985; Булычев Л.Е. и др., 1995). Работы по изучению особенностей противовирусного действия ридостина, совершенствованию схем его применения продолжают и в настоящее время (Сергеев А.Н и др., 1997).

Исследованиями последних лет была продемонстрирована возможность активации интерферогенеза и повышения функциональной активности клеток макрофагальной фагоцитирующей системы экспериментальных животных при местном применении ридостина в виде мази (Масычева В.И. и др., 1997).

Однако следует отметить, что спектр биологических эффектов ридостина не ограничивается лишь его ролью как противовирусного агента. Экспериментальное исследование показало, что препарат способен модулировать активность клеток иммунной системы и влиять на развитие специфического иммунного ответа организма.

Установлено, что введение препарата в интерферониндуцирующих дозах вызывает увеличение числа антителообразующих клеток селезенки мышей и повышение титров гемолизинов в сыворотке крови (Разворотнев В.А. и др., 1987), а также усиливает интенсивность реакции ГЗТ. В специальной серии экспериментов было показано, что стимуляция клеточного иммунного ответа

обусловлена подавлением под действием ридостина активности Т-супрессоров (Фадина В.А., Разворотнев В.А., 1988).

Одним из возможных механизмов реализации эффектов препарата на клетки иммунной системы, по-видимому, может быть его влияние на цитокиновую систему организма. Показано, что ридостин не только усиливает синтез всех типов интерферона, но и повышает в крови уровень интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-6), а также фактора некроза опухоли альфа (Калиберов С.А. и др., 1995; Бондарь И.А. и др., 1996).

В ходе экспериментальных работ, проведенных в ВНЦ безопасности биологически активных веществ (г. Купавна), были получены убедительные данные, свидетельствующие о повышении под действием ридостина способности организма к элиминации трансформированных клеток.

Было показано, что однократная инъекция препарата приводила к снижению количества аденом в легких, индуцированных введением уретана. У мышей, обработанных метилхолантреном, введение индуктора интерферона в два раза снижало частоту возникновения опухоли либо удлиняло латентный период ее появления и продолжительность жизни мышей-опухоленосителей (Логина Н.С., 1990).

Развитие опухолевого процесса у животных с карциномой легких Льюис на фоне введения ридостина характеризовалось снижением частоты прививаемости опухоли (на 40-50%), образования и скорости роста метастатических колоний в легких мышей (в 4 раза, по сравнению с контролем) (Логина Н.С. и др., 1990). Не исключено, что одним из механизмов снижения пролиферативных потенций опухолевых клеток и замедления процесса инвазии в зоне роста опухоли может быть обнаруженное нами регуляторное воздействие ридостина на функцию макрофагов и Т-лимфоцитов.

На морских свинках с экспериментальным аллергическим энцефаломиелитом, который используется в качестве модели рассеянного склероза человека, было показано, что введение ридостина приводило к удлинению латентного периода заболевания, отодвигало сроки начала гибели и снижало процент погибших животных (Даниленко Е.Д. и др., 1994). Эти данные свидетельствуют о перспективности использования препарата для терапии ряда аутоиммунных заболеваний.

Таким образом, результаты экспериментального исследования свидетельствуют о том, что ридостин оказывает стимулирующее воздействие на компоненты системы неспецифической и специфической устойчивости организма, результатом чего является повышение его невосприимчивости к действию патогенных агентов различной природы. Одним из механизмов этого процесса, по-видимому, является изменение под действием препарата баланса цитокинов.

В настоящее время ридостин широко применяется в медицинской практике для профилактики и лечения различных инфекционных заболеваний. Показана его высокая эффективность при лечении больных, страдающих

рецидивирующим герпесом, заболеваниями, вызванными хламидийными инфекциями, а также перспективность его использования в качестве средства экстренной профилактики при клещевом энцефалите.

Однако накопленные в последние годы экспериментальные данные относительно иммуномодулирующих, противоопухолевых, антиметастатических свойств препарата позволяют предполагать, что использование ридостина может быть целесообразно также в терапии заболеваний неинфекционной природы (онкологических, аутоиммунных, иммунодефицитных), хотя вопросы расширения сферы применения ридостина, выбор оптимальных схем его использования требуют дальнейшего изучения.

В.И. Масычева*, Ф.И. Ершов, В.В. Малиновская
РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОЙ АПРОБАЦИИ ИНДУКТОРА
ИНТЕРФЕРОНА РИДОСТИН.

*Научно-исследовательский конструкторско-технологический институт биологически активных веществ ГНЦ ВБ «Вектор», г. Бердск Новосибирской области, Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, г. Москва.

В связи со стабильным ростом инфекционных заболеваний проблема поиска эффективных лечебно-профилактических средств по-прежнему остается актуальной. Потребность в таких средствах определяется широким распространением заболеваний различными формами герпеса, хламидиоза, гриппа, ОРВЗ, гепатитов и т.д. В России хроническими формами герпетической инфекции страдает 22 млн. человек. Число госпитализированных с герпесвирусными инфекциями достигает 2,5 млн. в год. Частота заболеваемости урогенитальными хламидиозами в России превышает 1,5 млн. новых случаев ежегодно.

В последние годы все большую значимость приобретают средства стимуляции неспецифической системы резистентности, повышающие устойчивость к инфекционным агентам путем включения эндогенного механизма защиты макроорганизма. К их числу относятся индукторы интерферона. Очевидно, что перспективными для клинических целей могут быть те из них, которые обеспечивают продукцию эндогенного интерферона в организме человека, не проявляют кумулятивных свойств, не обладают мутагенным, канцерогенным действием. Интенсивные исследования биологов и клиницистов позволили создать ряд новых высокоэффективных препаратов на основе индукторов интерферона различного происхождения (амиксин, неовир, циклоферон, ридостин, ларифан и т.д.). Современный этап их применения в клинической практике можно охарактеризовать как стадию накопления сведений, необходимых для уточнения схем лечения и профилактики, изучения механизмов действия на организм человека, определения перечня показаний и противопоказаний. Разрабатываемые как

противовирусные средства, они уже находят применение при бактериальных, грибковых инфекциях, онко- и иммунопатологиях.

К числу новых отечественных препаратов на основе индуктора интерферона относится ридостин, действующим началом которого является двуспиральная рибонуклеиновая кислота пекарских дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*. В ходе клинических испытаний на добровольцах было показано, что введение ридостина приводит к повышению титров α -интерферона в сыворотке крови в течение первых 6 часов у 93% испытуемых до $8-64$ ИЕ/0,1 мл сыворотки. Через сутки повышенный уровень цитокина сохранился у 9 человек (60%), у остальных - соответствовал исходному значению. Действие ридостина проявлялось также и в повышении продукции лейкоцитами крови интерферонов - α и γ . Также, как и в случае сывороточного интерферона, уровень продукции интерферона- α в целом по группе увеличивался уже через 3 часа с 180 ± 18 ИЕ/0,1 мл до 347 ± 19 ИЕ/0,1 мл и оставался повышенным в течение суток, достигая 758 ± 35 ИЕ/0,1 мл. Индивидуальный анализ позволил выявить 2 группы лиц среди испытуемых, у которых способность клеток крови к продукции цитокина через 6 часов после введения ридостина была диаметрально противоположной, хотя исходные значения по группам практически не различались. У 40% испытуемых с исходным уровнем 213 ± 14 ИЕ/0,1 мл она стабильно нарастала в течение 6 часов после введения и сохранялась на том же уровне через 24 часа, превышая исходные значения более, чем в 6 раз. У 9 испытуемых (60%) ответная реакция на введение ридостина носила двухфазный характер, что выражалось в незначительном повышении продукции интерферона лейкоцитами через 3 часа и снижении в 2 раза по сравнению с исходным значением к 6 часам. Спустя 18 часов после этого срока титры интерферона возросли до 366 ± 28 ИЕ/0,1 мл, т.е. превысили исходный уровень в 2 раза. Что касается γ -интерферона, то обнаружено повышение титров цитокина в 2 раза через 6 и 24 часа после инъекции ридостина. Полученные результаты о характере интерферогенного действия позволили отнести ридостин к индукторам "раннего типа". При исследовании влияния ридостина на соотношение субпопуляций Т-лимфоцитов (Т-хелперы/Т-супрессоры) выявлен иммуномодулирующий характер воздействия препарата, что проявлялось в нормализации этого показателя у лиц как с исходно сниженным, так и повышенным значением. Эти данные свидетельствуют о том, что ридостин стимулирует интерферогенез, оказывает влияние на Т-клеточный иммунитет. Клинические наблюдения за состоянием добровольцев позволили обнаружить кратковременное повышение температуры тела у 3 из 26 испытуемых. Однако последующие введения препарата не сопровождалась этой реакцией. Биохимический мониторинг не выявил влияния на основные показатели гомеостаза в течение всего периода наблюдения. Колебания гематологических показателей находились в пределах нормы. У 3 из 26 человек имело место увеличение время свертывания крови, снижение протромбиновой и фибринолитической активности. Нормализация

этих показателей наступала к 5 дню после инъекции ридостина. Выявленные изменения у части пациентов, на наш взгляд, следует рассматривать как результат влияния ридостина на синтез интерлейкина-1 β и производных арахидоновой кислоты, особенно простагландинов группы E, имеющих отношение к развитию указанных выше реакций. В Центральном научно-исследовательском кожно-венерологическом институте были проведены испытания ридостина у больных, страдающих урогенитальными заболеваниями, и сделано заключение об эффективности и целесообразности использования препарата при рецидивирующем простатите, урогенитальном хламидиозе, болезни Рейтера, негонорейном уретрите.

С 1995 года препарат ридостин разрешен для лечения разных видов герпеса (простой, опоясывающий, генитальный), инфекционных урогенитальных заболеваний (в частности, хламидиоз) и как иммуностимулятор.

Анализ данных, полученных в разных клиниках РФ с 1995 по 1997 год, свидетельствует о его высокой антивирусной, иммуномодулирующей активности. Была показана высокая эффективность ридостина при лечении ридостином 485 больных, страдающих герпетическими заболеваниями и урогенитальными хламидиозами (таблица).

Таблица

Эффективность применения ридостина и циклоферона при разных инфекционных заболеваниях

Заболевание	Ридостин	Циклоферон
Герпесные инфекции	92,8 %	81,5 %
Урогенитальные хламидиозы	98,5 %	62,0 %

Критерием эффективности лечения ридостином урогенитальных хламидиозов служило отсутствие возбудителя при контрольном анализе. Из представленных данных видно, что ридостин проявляет более выраженное противоинфекционное действие, чем другой индуктор интерферона - циклоферон. Высокой эффективностью отличалось и лечение 785 больных смешанными урогенитальными инфекциями (сочетание хламидиоза, уреаплазмоза, микоплазмоза, герпеса, цитомегаловируса). Излечение наступило у 68,6% пациентов, 93% ответили нормализацией иммунного и интерферонового статуса. Побочных эффектов не отмечалось ни в одном случае, переносимость препарата хорошая.

Таким образом, по представленным результатам, полученным как в ходе клинических испытаний, так и широкого применения в различных клиниках видно, что препарат ридостин обладает выраженной интерферон-индуцирующей, иммуномодулирующей противоинфекционной активностью при лечении заболеваний, для которых Фармакологическим комитетом РФ рекомендовано его использование. Эти данные также подтверждают и

адекватность выбранной схемы лечения (дозы, кратность и способ введения) что чрезвычайно важно для успешного лечения больных и разработки подходов к профилактике и лечению ряда других заболеваний.

II. ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕПАРАТА РИДОСТИН В ЛЕЧЕНИИ ГЕРПЕТИЧЕСКИХ И УРОГЕНИТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

В.Г.Анастасьева, Н.В.Анастасьева

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ РИДОСТИНА В ЛЕЧЕНИИ БЕРЕМЕННЫХ С УРОГЕНИТАЛЬНЫМ ХЛАМИДИОЗОМ

Новосибирский государственный медицинский институт (Кафедра акушерства
и гинекологии лечебного факультета)

В последние годы отмечается увеличение числа беременных, страдающих урогенитальным хламидиозом, что объясняется двумя основными факторами: улучшением методов диагностики этого заболевания и более широким его распространением среди женщин репродуктивного возраста.

Изучена эффективность включения ридостина в общий комплекс лечения 65 беременных женщин, страдающих смешанной генитальной инфекцией – хламидиозом в сочетании с уреаплазмозом и бактериальным вагинозом (1 группа).

Контролем служила группа (25 человек) с аналогичной формой смешанной генитальной инфекции, получавших комплексную терапию без применения ридостина (2 группа) и 25 беременных, вообще не получавших лечения хламидиоза (3 группа).

Всем взятым на учет женщинам 1 и 2 группы назначалось комплексное лечение с применением эритромицина, антиоксидантов и прегнавита. Местное лечение (обработка уретры, влагалища и нижних отделов цервикального канала) производилось антисептическим раствором маловита в разведении 1:10. После завершения двухнедельного курса лечения хламидиоза приступали к лечению бактериального вагиноза кремом «Далацин». Завершали комплексную терапию местным применением эубиотиков.

Женщинам 1 группы дополнительно назначали ридостин по 8 мг в 1 мл новокаина внутримышечно один раз в три дня, всего 5 инъекций, одновременно с применением эритромицина.

Диагностика урогенитального хламидиоза проводилась с применением молекулярно-биологических методов определения антигена: ДНК-зондовой гибридизации и полимеразно-цепной реакции (ПЦР). Степень остроты имеющегося заболевания оценивали по титру в крови специфических иммуноглобулинов (IgM и IgG).

Проводилось также изучение состояния перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты у всех женщин с урогенитальным хламидиозом. Степень активности ПОЛ оценивали по содержанию в крови гидроперекисей липидов и малонового диальдегида (МДА). О состоянии антиоксидантной системы судили по концентрации в сыворотке крови альфа-токоферола и восстановленного глутатиона (Таблица 1).

Таблица 1

Содержания продуктов перекисного окисления липидов сыворотки крови и антиоксидантов у беременных с урогенитальным хламидиозом

Группы обследуемых	1 группа (ридостин) n=65	2 группа n=25	3 группа (нелеченные) n=25	Здоровые Беременные N=50
Гидроперекиси липидов, ед.опт.пл./0,1мг липидов	0,161± 0,18	0,186± 0,02	0,198± 0,26	0,148± 0,005
Малоновый диальдегид, ммоль/л	7,74 ± 0,36	8,60 ± 0,67	10,36 ± 0,24	7,34 ± 0,42
Восстановленный глутатион, г/л	0,296± 0,018	0,282± 0,017	0,216± 0,019	0,299± 0,013
Альфа-токоферол, мкмоль/л	22,30 ± 2,6	17,72 ± 0,84	14,61 ± 2,4	29,7 ± 2,17

Лечение беременных женщин проводилось во II триместре при появлении симптомов угрожающего самопроизвольного выкидыша, внутриматочном инфицировании и развитии плацентарной недостаточности. Повторный курс лечения на 36-37 недели беременности был проведен 15 беременным в связи с отсутствием эффекта от проведенного лечения.

Эффективность применявшихся способов лечения оценивалась по исчезновению субъективных жалоб, улучшению общего состояния и

самочувствия, видовому и количественному составу микрофлоры влагалища, исчезновению возбудителей и нормализации pH влагалищного отделяемого.

Во всех случаях оценивалось состояние фето-плацентарного комплекса путем изучения содержания в крови женщин хорионического гонадотропина (ХГ), трофобластического-бета-глобулина (ТБГ) и альфа-фетопротеина (АФП), а также с помощью динамически проводимых УЗИ и кардиомониторного контроля (КТГ) за состоянием плода (Таблица 2).

Таблица 2

Содержание трофобластического бета-глобулина (ТБГ), хорионического гонадотропина (ХГ) и альфа-фетопротеина (АФП) в крови беременных женщин с урогенитальным хламидиозом

Изучаемые показатели	ТБГ, нг/мл	ХГ, МЕ/мл	АФП, Е/мл
Группы женщин			
Здоровые беременные			
II триместр (n=50)	79100±510	48050±617	95,54±2,3
III триместр (n=50)	545000 ±1150	54446±887	157,34±3,6
1 группа (ридостин)			
II триместр (n=65)	78600±875	48951±325	92,68±2,4
III триместр (n=60)	536600±2240	56245±678	150,45±3,5
2 группа (комплексног лечение без ридостина)			
II триместр (n=25)	72400±650	40380±557	86,75±3,8
III триместр (n=25)	425500±1170	52150±480	132,8 ±4,6
3 группа (нелеченные)			
II триместр (n=25)	61400±270	30550±1015	63,2 ±1,8
III триместр (n=25)	250300±1250	37642±1150	118,3 ±3,6

У всех взятых на учет женщин изучались особенности дальнейшего (после завершения лечения) течения беременности, а также исход родов для матери и плода. Во всех случаях проводилось детальное патоморфологическое исследование последов.

Полученные результаты свидетельствуют о высокой терапевтической эффективности включения ридостина в общий комплекс лечения беременных женщин с урогенитальным хламидиозом, проводимого во вторую половину беременности.

Положительные результаты проведенного лечения через неделю после его окончания были установлены у 89,4 % беременных – 1 и у 71,3 % - 2 группы.

Динамическое наблюдение за состоянием здоровья взятых на учет беременных женщин позволило сделать вывод о более благоприятных результатах лечения с применением ридостина, так как повторное углубленное обследование, проведенное на 36-37 неделе беременности, позволило выявить наличие хламидий в урогенитальной сфере у 30 % женщин 2 группы и лишь у 10,3 % беременных – 1 группы, что потребовало проведения этим беременным повторного курса комплексного лечения.

Следует отметить уменьшение числа осложнений во время беременности, в родах и в послеродовом периоде у женщин, получавших комплексное лечение, особенно с включением ридостина.

Так частота досрочного прерывания беременности у женщин 2 группы была в 1,6, а у 1 – в 2,4 раза ниже, чем у женщин, не получавших специального лечения урогенитального хламидиоза (3 группа).

Обращает на себя внимание снижение числа случаев преждевременного излития околоплодных вод, рождения маловесных детей, частоты развития тяжелых форм плацентарной недостаточности, а также перинатальной заболеваемости и смертности в группе женщин, получавших комплексное лечение урогенитального хламидиоза с применением ридостина.

Детальный анализ особенностей течения беременности и исходы родов убедительно свидетельствуют об отсутствии отрицательного влияния проводимого лечения на состояние матери и плода и о высокой эффективности включения ридостина в общий комплекс терапии беременных женщин с урогенитальным хламидиозом.

Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности включения ридостина в комплексное лечение беременных женщин, страдающих урогенитальным хламидиозом.

В.Г.Анастасьева, Н.В.Анастасьева
ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ РИДОСТИНОМ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН,
СТРАДАЮЩИХ ГЕНИТАЛЬНЫМ ГЕРПЕСОМ
Новосибирский государственный медицинский институт
(кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета)

Генитальный герпес (ГГ) - заболевание, передающееся половым путем, в настоящее время часто диагностируется у женщин репродуктивного возраста. Разработка методов диагностики ГГ и его лечения у беременных женщин является одной из актуальных проблем современного акушерства.

Были взяты под наблюдение 32 беременные женщины с обострением хронически текущего ГГ.

У всех взятых на учет больных имелись в прошлом проявления как лабиального, так и ГГ. Во время настоящей беременности у этих больных на половых губах, вульве, клиторе, во влагалище или на шейке матки обнаруживались везикулярные высыпания отдельных или сгруппированных

элементов величиной 2-3 мм на эритематозном основании. В дальнейшем везикулы вскрывались с образованием эрозивной поверхности неправильных очертаний. В продромальном периоде более половины взятых на учет женщин отмечали зуд, жжение или боль в половых органах, чувство слабости и недомогание.

При микроскопии мазков из влагалища и шейки матки находили большое количество лейкоцитов (преимущественно их активные формы) и гигантские многоядерные клетки с внутриядерными включениями. Более чем у половины женщин имелись проявления бактериального вагиноза, у каждой четвертой - были обнаружены грибы.

В целях диагностики инфицирования использовались методики выявления ДНК-вируса простого герпеса (ПЦР-ДНК) в соскобах из цервикального канала и мазках из уретры, проводилось также определение ранних иммуноглобулинов (IgM) в сыворотке крови.

Все больные проходили углубленное клинико-лабораторное обследование. Оценивалось состояние гомеостаза с применением общепринятых методов исследования. Изучалось состояние иммунитета и системы гемостаза, а также особенности течения настоящей беременности и состояние фетоплацентарного комплекса у всех взятых на учет женщин, для чего в сыворотке крови определяли содержание трофобластического бета-глобулина (ТБГ), хорионического гонадотропина (ХГ) и альфа-фетопротейна (АФП). Следили за состоянием внутриутробного плода во время беременности и в родах с динамическим проведением УЗИ и КТГ.

Все больные получали комплексное лечение, направленное на повышение резистентности и защитных сил организма с применением поливитаминов с микроэлементами, антиоксидантов, нуклеината натрия, димедрола, микродоз ацетилсалициловой кислоты, а также энтерогеля.

Всем беременным проводили обработку наружных половых органов, влагалища и шейки матки антисептическим раствором малавита в разведении 1:10, а затем - аппликационно-сорбционное дренирование вагины с применением сорбента СУМС-1.

Такое лечение было проведено десяти беременным женщинам с ГГ (1 группа). Второй группе женщин (10 человек) к проводимому лечению добавляли обработку шейки матки, цервикального канала, влагалища, наружных половых органов и уретры 0,15 % ридостиновой мазью. Третьей группе беременных (12 человек) дополнительно к местному лечению назначали еще и внутримышечное введение ридостина в дозе 8 мг каждые три дня, всего пять инъекций (курсовая доза ридостина составляла 40 мг).

Обследование и лечение взятых на учет женщин проводилось во II семестре беременности, продолжительность лечения составляла три недели. В последующем всех женщин обследовали повторно за 2-3 недели до родов в целях возможного выявления вирусного антигена и решения вопроса о необходимости повторного лечения, о времени и методе родоразрешения.

У всех взятых на учет женщин оценивали особенности дальнейшего течения беременности и ее исходы для матери и плода.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что обострение ГГ у всех взятых на учет женщин происходило на фоне умеренной иммуносупрессии и снижения активности защитных механизмов организма. При определении концентрации в сыворотке крови иммуноглобулинов основных классов обнаружены высокие концентрации IgA и IgM (табл.1).

Таблица 1

Содержание иммуноглобулинов А, G и М в сыворотке крови беременных, инфицированных вирусом простого герпеса II типа и у практически здоровых женщин

Группы беременных женщин	Содержание иммуноглобулинов в мг %		
	IgA	IgG	IgM
1. Инфицированные:			
а) до лечения	217,3 ± 101,0	1107,5 ± 321,3	207,5 ± 97,3
б) после лечения	203,5 ± 58,7	1138,5 ± 207,4	198,4 ± 91,5
2. Здоровые	201,2 ± 87,5	1183,1 ± 298,4	190,0 ± 58,0

У всех беременных с рецидивирующим ГГ имелись изменения гематологических показателей: у каждой второй была выявлена гипохромная анемия, у каждой четвертой - умеренная гиперкоагуляция в сочетании со снижением в крови числа тромбоцитов. У 75 % обследованных женщин имелась умеренная гипопротейнемия (среднее содержание белка составило $60,5 \pm 1,8$ г/л) и значительная диспротеинемия за счет уменьшения концентрации альбуминов (альбумино - глобулиновый коэффициент составлял в среднем $1,1 \pm 0,05$).

Проведенные исследования свидетельствуют о том, что лечение было эффективным у шести из десяти больных 1 группы, у восьми из десяти - 2 группы и у всех двенадцати женщин 3 группы.

Наличие рецидива ГГ в более поздние сроки беременности установлено у двух женщин 1 группы и у одной - 2 группы, что потребовало проведения им повторных курсов лечения. Накануне родов при полном клиническом благополучии в соскобе из цервикального канала антиген был обнаружен у двух женщин 1 группы.

Осложненное течение беременности после проведенного лечения наблюдалось у пяти женщин 1 группы, у трех - 2 и у двух - 3 группы. Преждевременное излитие околоплодных вод наблюдалось соответственно у четвертой, второй и первой женщины. Оперативно, абдоминальным путем, были родоразрешены две женщины - 1 и одна - 2 группы.

Плацентарная недостаточность имела у семи женщин 1 группы, у трех женщин - 2 и у двух - 3 группы (табл.2).

Таблица 2

Содержание трофобластического бета-глобулина (ТБГ), хорионического гонадотропина (ХГ) и альфа-фетопротеина (АФП) в крови у беременных женщин с генитальным герпесом

Группа беременных, обследованных во II триместре	Исследуемые показатели сыворотки крови		
	ТБГ нг/мл	ХГ МЕ/мл	АФП Е/мл
1. Здоровые женщины (n=50)	79100 ±510	48050 ±617	95,54 ±2,3
2. Страдающие генитальным герпесом: а) получавшие лечение без ридостина, 1 группа (n=10) б) получавшие ридостин местно и парэнтерально, 3 группа (n=12)	60500 ±350	31550±985	61,50 ±4,3
	74300 ±657	43070±125	89,50±3,1

Задержка внутриутробного развития плода - соответственно у пяти, трех и одной женщины. Средняя масса тела новорожденных у женщин 1 группы составила 2950 ±103 г 2 - 3110 ±120 г и у 3 - 3250 ± 135 г. Послеродовые гнойно-септические осложнения имелись у двух женщин 1 и у одной - 2 клинической группы. Осложнения в неонатальном периоде, преимущественно в виде инфекционных заболеваний и нарушений гемоликвородинамики, имелись у четырех детей 1 группы, у двух - 2 и у одного 3 группы.

Таким образом, включение отечественного индуктора интерферона ридостина в комплексное лечение беременных, страдающих ГГ, оказывается эффективным, особенно при местном его применении в очаге повреждения в виде мази в сочетании с внутримышечным введением.

При сочетанном применении ридостина у женщин не наблюдается рецидивов заболевания по мере увеличения срока беременности, уменьшается число осложнений, особенно гнойно-септических, улучшается состояние фето-плацентарного комплекса, что проявляется снижением числа случаев развития выраженной плацентарной недостаточности, уменьшением количества плодов с задержкой внутриутробного развития и маловесных новорожденных.

Не отмечено вредного влияния ридостина на состояние здоровья матери и ребенка, что дает основание рекомендовать его применение у беременных

женщин, страдающих ГГ, в целях профилактики возникновения рецидивов и для лечения при обострении этого опасного для матери и плода заболевания.

И.А. Дьяков

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РИДОСТИНА ПРИ АМБУЛАТОРНОМ ЛЕЧЕНИИ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ХЛАМИДИОЗА У МУЖЧИН

Приморский краевой диагностический центр, клиничко-консультативный отдел,
г.Владивосток

Хламидийная инфекция приобретает все большую актуальность в медицинской практике. Это связано с тем, что частота заболеваний, передаваемых половым путем (ЗППП), в последние годы возросла, а ведущее место среди этиологических факторов, вызывающих эти инфекции, все чаще отводится хламидиям. По данным ВОЗ на 1990 г. среди ЗППП генитальный хламидиоз стоит на втором месте.

Хламидиозы нередко принимают хроническое затяжное течение, требующее индивидуального подхода в лечении. Установлено, что острая форма хламидиоза отмечена в $12,02 \pm 5,5$ % случаев, хроническая - в 5 раз чаще ($65,3 \pm 3,7$ %). Высока частота латентной формы хламидиоза ($22,5 \pm 7,5$ %). Течение хламидиозов зависит от сопротивляемости организма инфекционно-инвазивному воздействию.

В последние годы получены данные, подтверждающие роль эндогенного интерферона в защите организма от хламидийной инфекции (Zhong Enangmiy et al, 1989; Vynogradov W.A., et al, 1991).

Учитывая роль интерферонов в патогенезе хламидийной инфекции, в последние годы усиленно разрабатываются сочетанные с антибиотикотерапией способы лечения с использованием иммуномодуляторов - индукторов интерферонов, которые оказывают иммуномодулирующий эффект на клеточное звено иммунитета, активируют фагоцитарную систему, различные эффекторные системы, оказывают противовоспалительное действие.

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности использования препарата ридостина – индуктора интерферона природного происхождения.

В Приморском краевом диагностическом центре с мая 1997 г по февраль 1998 г ридостин применяли при лечении 106 пациентов (мужчин), больных урогенитальным хламидиозом, как в моноинфекции (64 человека – 60,4 %), так и в сочетанных с другими урогенитальными инфекциями (42 человека – 39,9 %).

Ридостин использовался в комбинации с короткими курсами антибиотиков и в сочетании с местным лечением (инстиляция, физиопроцедуры, лазеротерапия). Препарат всем больным назначался внутримышечно по инъекции на курс лечения с интервалом в 48 часов между инъекциями.

Побочные эффекты, выразившиеся в виде пирогенной реакции, были отмечены только у 3 пациентов (2,8 %). У остальных больных наблюдалась хорошая переносимость препарата.

При первом контрольном обследовании, при котором проводилось определение антихламидийного антигена иммуноферментным методом, этиологическая излеченность была достигнута у 67 пациентов (84,8 %). Следует отметить, что до внедрения ридостина в практике использовались иммуномодуляторы как тимического (тимоген, тимолин, тактивин), так и цитокинового (лейкеферон, реоферон, интерферон, нейовир, интрон А) ряда. Однако, показатели эффективности этиологической излеченности в группе сравнения были существенно ниже и не превышали 60 %.

Таким образом полученные результаты позволяет сделать следующие выводы:

1. Ридостин является более эффективным индуктором интерферона в сравнении с аналогами.
2. Применение препарата показало хорошую переносимость больными. Побочные эффекты отмечались в 2,8 % случаев.
3. Использование ридостина позволило существенно сократить и упростить курс лечения урогенитального хламидиоза, повысив при этом процент этиологически излеченных случаев больных.

Н.С.Логинова, Л.З.Файзуллин, Н.К.Матвеева, Э.В.Малинина,
В.А.Божедомов, А.В.Жданов, Г.Т.Сухих
ПРИМЕНЕНИЕ РИДОСТИНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ УРОГЕНИТАЛЬНЫХ
ИНФЕКЦИЙ
Научный Центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН,
г.Москва

Среди урогенитальных инфекций в последние годы все более значительное место занимают заболевания, вызванные ДНК – содержащими вирусами. К ним, в первую очередь, следует отнести принадлежащие к семейству герпетических вирусов: вирус простого герпеса (ВПГ) и цитомегаловирус (ЦМВ). Медленная репликация представителей этого семейства, относительно низкая вирулентность и цитопатогенность часто служат причиной их перехода в латентное состояние, вызывая хронические инфекции с постоянными рецидивами, частота которых с годами возрастает. Как правило, вирусные инфекции этого типа носят смешанный характер и сопровождаются инфекциями, вызванными другими микроорганизмами. Первое место среди них по частоте в смешанных урогенитальных инфекциях занимают *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum*. Эти возбудители наносят значительный вред не только здоровью женщин и

мужчин, но и угрожают внутриутробному развитию плода, являясь причиной спонтанных аборт, преждевременных родов, а также гибели новорожденных и инвалидности детей [1].

В Научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН (лаборатория клинической иммунологии) обследовано 574 женщины и 384 мужчины детородного возраста с урогенитальными инфекциями, среди которых 69,1 % составила хламидийная инфекция, 61,1 % - ВПГ, 49 % - ЦМВ, 30,7 % - уреоплазма, 14,7 % - микоплазма.

Комплексное клиническое обследование больных включало общий и гинекологический анамнез, гинекологический и антропологический осмотр, кольпоскопию, лапароскопию и ультразвуковое исследование. Выявление урогенитальных инфекций в эпителиальных клетках цервикального канала и уретры проводили методами ПЦР (хламидии, уреоплазму, микоплазму, ВПГ, ЦМВ), ДНК-гибридизации (хламидии, ВПГ и ЦМВ), НИФ (хламидии) и тестом на специфическую протеазу хламидий. Антитела к хламидиям (IgG) в сыворотке крови определили методом ИФА [3,4]. Общий анализ крови проводили по стандартной методике. Содержание субпопуляций лимфоцитов в периферической крови определяли методом проточной цитофлуорометрии (FACScan, Becton Dickinson, США) с использованием моноклональных антител (Becton Dickinson). Концентрацию иммуноглобулинов трех основных классов (G, M и A) определили методом радиальной иммунодиффузии по Манчини. Определение интерферонов статуса у пациенток проводили в соответствии с методическими рекомендациями "Определение интерферонов статуса в цельной крови у людей при массовых обследованиях" от 23.03.89 г Григорян С.С., Ершов Ф.И., 1996 (2). С этой целью проводилось количественное измерение в крови титра сывороточного интерферона (сывИФН), уровня спонтанной продукции ИФН лейкоцитами (СПИЛ), интерфероновую реакцию лейкоцитов (ИРЛ) в ответ на индукторы ИФН: α -ИФН – вирус болезни Ньюкастла (ВБН), α/β -ИФН – ларифан и ридостин, γ -ИФН – фитогемагглютенин (ФГА), конканавалин А (Кона) и стафилококковый энтеротоксин (СЭА).

Статистическую обработку результатов исследований проводили, используя компьютерные программы сравнения средних величин и относительных показателей в группах с применением Т-критерия Стьюдента. Различия между группами считалось достоверным при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Данные гинекологического осмотра и клинко-лабораторных исследований показали, что у пациенток с сочетанной хламидийной инфекцией в сравнении с монохламидийной значительно чаще встречались хронические сальпингит (47,1 % и 39,5 %, соответственно),

эндометрит (10,6 % и 7,9 %), цервицит (72,9 % и 44,7 %), кольпит (30,5 % и 18,4 %), аденомиоз (14,1 % и 7,9 %) и миома матки (7,1 % и 2.6 %). По частоте встречаемости других гинекологических заболеваний (дисфункция яичников, лейкоплакия) различий не выявлено.

Традиционным способом лечения смешанных инфекций является антибиотикотерапия с применением противовирусных средств. Однако применение только антибиотиков привело к этиологическому излечению в 61 % случаев. Учитывая достаточно сложную реакцию организма на инфицированность и то, что одним из основных средств защиты организма от вирусных и бактериальных инфекций является его собственная система интерферонов, в комплексное лечение пациентов включали природные индукторы интерферона. При исследовании состояния интерфероновой системы каждого пациента и по его индивидуальной чувствительности клеток крови подбирался соответствующий препарат [5,6, 7].

Резюмируя полученные данные по состоянию иммунной системы у инфицированных женщин и мужчин на фоне применения различных схем лечения, можно констатировать, что использование комплексного лечения с применением иммуномодулирующей терапии в большей степени воздействует на показатели клеточного и гуморального звена иммунитета:

- 1) увеличивается количество Т- и В-лимфоцитов;
- 2) увеличивается содержание CD4+ клеток и соотношение CD4/CD8;
- 3) повышается содержание IgG, снижается содержание LgM.

При исследовании интерферонового статуса (ИФН) отмечено, что степень подавленности интерфероновой реакции лейкоцитов (ИРЛ) в ответ на индукторы может указывать на тяжесть хронического процесса, а появление в сыворотке крови ИФН или спонтанно продуцирующих ИФН лейкоцитов - говорить об остроте инфекционного процесса [2]. В таблице - приведены значения параметров интерферонового статуса у женщин с сочетанной хламидийной инфекцией, определенные у них до начала лечения.

Таблица

Значение параметров ИФН-статусе у пациентов с урогенитальной инфекцией

Параметры интерферонового статуса	Титр ИФН в норме ед/мл	Только хламидии	Хламидии в сочетании с другими УГИ
Сывороточный ИФН	<4	6.9±0.7	2.8±0.3*

СПИЛ	<4	7.6±0.8	2.3±0.3*
ИРЛ на ВБН	64-256	13.4±0.9	9.8±1.6*
ИРЛ на ларифан	32-128	38.9±1.6	31.4±2.2
ИРЛ на ридостин	32-128	48.7±3.2	42.5±2.7
ИРЛ на КонА	16-64	9.7±1.9	5.3±0.7*
ИРЛ на ФГА	16-64	11.0±2.5	5.5±0.8*
ИРЛ на СЭА	16-64	8.8±1.7	5.0±0.7*

Примечание: За единицу активности ИФН принимали величину, обратную его разведению, ингибирующую на 50 % цитопатическое действие вируса энцефаломиокардита мышей на монослой клеток фибробластов М19

Как можно видеть, у них снижена ИЛР в ответ на все исследованные индукторы. В наибольшей степени подавлен ответ на ВБН (индуктор α -ИФН)- в 5-6 раза ниже нижней границы нормы, в 2-3 раз ответ на КонА, ФГА и СЭА (индукторы γ -ИФН) и α/β -ИФН). У исследованных женщин ниже нормы - не менее 4 из 6 параметров ИРЛ. Синтез α -интерферона в пределах нормы только у 1 из 91 женщины (1,1 %), α/β -ИФН – у 31,8 % женщин, γ ИФН - у 11,0-14,3 % женщин. Таким образом, практически у всех женщин с разной патологией репродуктивного тракта, обусловленной хламидийной инфекцией, подавлена способность лейкоцитов продуцировать все три класса ИФН.

В 80 % случаев использовался природный двуспиральный индуктор интерферона – ридостин – по специально разработан схеме применения препарата с учетом состояния гипореактивности организма [5.6]. Как отмечено выше, до лечения у всех пациентов была подавлена интерферопродуцирующая способность лейкоцитов. Применение ридостина нормализует интерфероновую реакцию лейкоцитов в ответ на индукторы α -, β -, γ -интерферонов, к контрольным значениям приближаются и показатели сывороточного интерферона, увеличивается количество Т- и В-лимфоцитов, а также повышается содержание CD4 клеток и соотношения CD4/CD8. Иммунный и интерфероновый статус в случае применения ридостина нормализовался у большей части пациентов (93 %), что коррелировало с количеством полностью вылечившихся больных в результате применения этого индуктора (70 %).

Таким образом, ридостин оказался эффективным при хронических смешанных инфекциях, вызванных вирусами семейства герпеса, хламидиями и уреаплазмой. В настоящее время в Центре готовятся "Методические рекомендации по применению ридостина в комплексном лечении урогенитальных инфекций".

Список литературы

1. Венерические болезни под ред. Шапошникова О.К. –М: Медицина, 1991.-544с.
2. Ершов Ф.И., Григорян С.Ф., Головцева Е.П. Интерфероновый статус в норме и при различных заболеваниях // Ершов Ф.И.–М: Медицина, 1996. Гл.9.–С.135-146
3. Жданов А.В., Малинина Э.В., Бурменская О.В., Файзуллин Л.З., Сухих Г.Т., Кулаков В.И., Бродский М.Ю., Говорун В.М., Халилов Э.М. Выявление *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum* методом полимеразной цепной реакции при патологиях репродуктивной системы мужчин и женщин //Бюл. Эксперим. Биологии и Медицины. – 1996. -№ 5. –С.547-550.
4. Жданов А.В., Бурменская О.В., Божедомов В.А., Малинина Э.В., Файзуллин Л.З., Кулаков В.И., Сухих Г.Т. Частота выявления *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum* методом полимеразной цепной реакции при заболеваниях репродуктивного тракта мужчин и женщин. //Материалы I Всерос. науч.-практич. конф. «Применение ПЦР для диагностики инфекционных заболеваний. Методы лечения». Сочи, 1996., С.17-21
5. Сухих Г.Т., Логинова Н.С., Матвеева Н.К., Малинина Э.В., Тазулахова Э.Б., Паршина О.В., Гусева Т.С., Ершов Ф.И. Применение индукторов интерферона при лечении урогенитальных инфекций. //Материалы I Всерос. науч.-практич. конф. «Применение ПЦР для диагностики инфекционных заболеваний. Методы лечения». Сочи, 1996., С.17-21.
6. Сухих Г.Т., Логинова Н.С., Малинина Э.В., Матвеева Н.К., Паршина О.В., Ершов Ф.И. Применение природных индукторов интерферона при лечении женщин с генитальными вирусными и бактериальными инфекциями. //Человек и лекарство: 2й Рос.нац. конгресс. - М., 1995.- С.17-19
7. Matveeva N.K., Loginova N.S., Malinina E.V., Sukhikh G.T. Immunointerferon status of women with sexually transmitted infections Immunology of Reproduction, Intern. Congress. - Kiev, 1996.- P.77

*Е.Ю.Талаева, В.В.Малиновская, В.В.Длин, В.С.Сускова, Г.С.Брагина
ПРОТИВОВИРУСНЫЙ И ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЙ ЭФФЕКТЫ
ИНДУКТОРА ИНТЕРФЕРОНА **РИДОСТИНА** У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ
ВИРУСАССОЦИИРОВАННЫМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ
НИИЭМ им. Н.Ф.Гамалеи РАМН, Москва

Обследовано 160 детей, больных хроническим гломерулонефритом, в возрасте от 3 до 14 лет. Выявлено, что в 25 % случаев гломерулонефрит ассоциирован с цитомегаловирусной инфекцией, с вирусом простого герпеса – в 51,1 %

случаев, а совместное выявление АГ ВПГ и ЦМВ составляло 6,2 %. В комплексное лечение включался индуктор интерферона ридостин (двуспиральная дрожжевая РНК). Отмечен противовирусный эффект препарата, причем исчезновение активного АГ ВПГ было более выражено, чем АГ ЦМВ. Программа иммунологического мониторинга включала оценку количества субпопуляций Е-лимфоцитов и их соотношений, натуральных киллеров (НК) и их активной субпопуляции, количество клеток, экспрессирующих рецепторы к IL-2 и HLA-АГ на мембране, а также количество активированных клеток. Иммуномодулирующий эффект ридостина заключался в повышении сниженного количества и функциональной активности Т-клеток и их субпопуляций за счет регуляции экспрессии рецепторных структур иммунокомпетентных клеток, повышении количества и активности НК. Повышенное число этих клеток снижалось до нормальных значений.

*// 4-й Российский национальный конгресс "Человек и лекарство". М., 1997. С.236.

Н.М.Старостина, В.С.Ширинский

ВЛИЯНИЕ РИДОСТИНА НА ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У БОЛЬНЫХ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Институт клинической иммунологии СО РАМН, г.Новосибирск

Воздействие ИФН на клетки иммунной системы показано во многих исследованиях *in vitro*. В то же время данные о фармакодинамике индукторов интерферона, их иммуномодулирующих свойствах при лечении той или иной патологии у человека единичны и противоречивы.

Целью настоящей работы было изучение влияния ридостина на иммунологические показатели у больных вторичным иммунодефицитом при рецидивирующей герпетической инфекции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведены открытые испытания клинико-иммунологической эффективности монотерапии ридостином у 15 больных с часто рецидивирующей (от 6 до 10 раз в год) герпетической инфекцией разной локализации в возрасте от 25 до 47 лет и давностью заболевания от 3 до 7 лет.

Всем больным проводилось иммунологическое обследование до и после лечения, которое включало оценку содержания Т- и В-лимфоцитов, их субпопуляций (СД3, СД4, СД8, СД16, СД22) периферической крови, расчет показателя функции тимуса (ПФТ) и иммунорегуляторного индекса (ИРИ), определение эффекторной функции лимфоцитов. Содержание сывороточных иммуноглобулинов основных классов определяли с помощью иммунохимической системы Beckman. Функциональную активность моноцитов периферической крови определяли по НСТ-тесту и ЕА-фагоцитозу.

Статистическую обработку проводили на ЭВМ, достоверность различий между показателями в динамике лечения определяли по Вилькоксоу.

Ридостин вводили внутримышечно в дозе 8 мг - одна инъекция в 3 дня. На курс лечения 4 инъекции.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Изменение иммунного статуса у больных рецидивирующей герпетической инфекцией до и после лечения представлены в таблице.

Таблица

Показатели иммунного статуса у больных рецидивирующей герпетической инфекцией до и после лечения ридостином.

Иммунологические показатели	До лечения М + m	После лечения М + m
-----------------------------	---------------------	------------------------

CD 14 + клетки	17,3 + 2,4	20,2 + 3,2
----------------	------------	------------

Продолжение таблицы

НСТ-редукция моноцитов	7,6 + 2,5	14,6 + 3,4*
ЕА-фагоцитоз моноцитов	24,3 + 5,3	48,1 + 3,7*
CD 3 + лимфоциты	40,5 + 4,5	74,7 + 3,7*
CD 4 + лимфоциты	18,8 + 7,9	33,0 + 9,2*
CD 8 + лимфоциты	25,5 + 13,4	30,0 + 9,7
ИРИ	0,73 + 0,12	1,1 + 0,3*
ПЭФ	2,04 + 0,7	2,6 + 1,23*
ИИМ	0,64 + 1,64	1,13 + 0,42
ПФТ	0,47 + 0,3	0,86 + 0,1*
CD 72 + лимфоциты	13,6 + 7,3	22,7 + 4,4*
Ig A	2,05 + 0,63	2,016 + 0,48
Ig G	11,8 + 2,6	10,6 + 1,21
Ig M	2,26 + 1,36	2,03 + 1,07
CD 16 + лимфоциты	12,0 + 8,5	20,0 + 9,3*

$p < 0,01$

Как видно из данных, приведенных в таблице, до лечения у больных рецидивирующей герпетической инфекцией отмечалось снижение количества CD3+ лимфоцитов, ИРИ, ПФТ, показателя эффекторной функции лимфоцитов (ПЭФ), а также содержания CD16+ лимфоцитов. Кроме того были значительно снижены показатели эритрофагоцитоза и накопления биоокислителей моноцитов периферической крови (Мн ПК).

После лечения произошли изменения в той или иной степени во всех звеньях иммунитета. Количество CD3+лимфоцитов увеличилось, хотя и не достигло нормы, нормализовались ИРИ, ПФТ, ПЭФ, а также количество НК-клеток. В системе моноцитов-макрофагов, несмотря на то, что количество CD14+клеток не изменилось, показатели НСТ-редукции и ЕА-фагоцитоза нормализовались. В гуморальном звене количественное повышение содержания CD72+ лимфоцитов не привело к увеличению содержания иммуноглобулинов в сыворотке крови.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют об иммуностимулирующем действии ридостина. Его фармакодинамический эффект направлен на все звенья иммунной системы, что согласуется с данными литературы о влиянии ИФН на клетки иммунной системы. Наблюдение за больными в течение 6 месяцев после курса лечения ридостином показало хороший клинический эффект. У 5 больных (33 %) он был отличный, т.е. герпетические высыпания отсутствовали за все время наблюдения, у 7 (46,7%) - хороший - высыпания начали появляться через 3-4 месяца, но были менее интенсивными, быстрее регрессировали явления вирусного дерматоза и субъективных ощущений. У 3 (20 %) больных герпетические высыпания продолжались с прежней периодичностью, хотя стали кратковременнее. Но оставались изменения в иммунном статусе, т.е. признаки иммунодефицита.

Индукторы ИФН являются новой и перспективной группой противовирусных препаратов, обладающих иммуномодулирующими, антитуморогенными и другими эффектами. Данные о выраженном иммуностимулирующем действии индуктора ИФН ридостина позволяют предполагать, что область его применения может быть расширена. Он может быть эффективным и при других инфекциях, сопряженных с формированием

В.В.Евстафьев, М.М.Левин, О.И.Бетремеев
ПРИМЕНЕНИЕ РИДОСТИНА В ЛЕЧЕНИИ ХЛАМИДИОЗА
Областной кожно-венерологический диспансер, г.Смоленск

Одним из перспективных направлений в лечении урогенитального хламидиоза является применение индукторов интерферона, которые не только вызывают активную продукцию эндогенного интерферона, но и обладают иммуномодулирующим действием.

Приводим первые наблюдения использования ридостина в лечении хламидиоза.

Наблюдали 30 пациентов с урогенитальным хламидиозом. Диагноз был подтвержден лабораторными данными (методом прямой иммунофлюорисцентной полимеразной цепной реакции). Все наблюдаемые – мужчины в возрасте от 17 до 30 лет, не имеющие сопутствующей патологии со стороны внутренних органов и других заболеваний, передаваемых половым путем. Клинически у всех пациентов наблюдались умеренные явления уретрита.

У 22 пациентов до проведения лечения и после него общеклинические анализы были в пределах нормы, общее состояние удовлетворительное. У 8 пациентов отмечались проявления интоксикации (субфебрильная температура, повышенное СОЭ в общем анализе крови). У 5 пациентов отмечались симптомы артрита, конъюнктивита, уретрита (синдром Рейтера).

Группу исследования составили 15 пациентов, получавших курс лечения азитромицином в сочетании с ридостином по 8 мг внутримышечно каждые 3 дня (курс 4 инъекции). Контрольная группа – 15 больных, пролеченных азитромицином в сочетании с декарисом. Контроль излеченности проводили через 21 день. В группе леченных с применением ридостина хламидии были обнаружены у 1 пациента. В контрольной группе проходивших курс лечения с использованием декариса *Chlamydia trachomatis* были обнаружены у 3 больных.

Побочных эффектов при применении ридостина не выявлено. У 3 пациентов из контрольной группы отмечались побочные эффекты в виде тошноты, неприятных ощущений в желудке. У 1 пациента отмечались аллергические высыпания в области туловища и конечностей.

В группу пролеченных ридостином входили больные синдромом Рейтера – 3 человека. В контрольной группе находилось 2 пациента с этим заболеванием. Синдром Рейтера проявлялся в форме артрита, симптомов конъюнктивита, уретрита. После проведения курса ридостина у 3 пациентов регрессировали клинические проявления. В контрольной группе отмечалось улучшение общего состояния, уменьшение суставных болей, явлений конъюнктивита. Повторное наблюдение и контроль пациентов с синдромом Рейтера проводились через 6 месяцев после окончания лечения. В группе больных, пролеченных ридостином, клинических проявлений заболевания не отмечалось. Лабораторно *Chlam.trachomatis* не обнаружилось. В контрольной группе клинические проявления в виде артрита сохранились у 1 пациента. *Chlamydia trachomatis* не обнаруживались.

Результаты наблюдений показали, что ридостин является эффективным препаратом в лечении хламидиоза и его тяжелого проявления – синдрома Рейтера.

М.Н.Поляченко, В.М.Ислямова, М.И.Аршинский
ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ РИДОСТИНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ УРОГЕНИТАЛЬНЫХ
ИНФЕКЦИЙ

Краевой кожно-венерологический диспансер, г.Хабаровск,

В Хабаровском краевом кожно-венерологическом диспансере ридостин применялся с декабря 1995 г.

В течение этого периода отмечалась его высокая эффективность при лечении урогенитального герпеса, хламидийной, микоплазменной инфекций и неспецифических воспалительных заболеваний мочеполовой сферы мужчин и женщин. Как показывает опыт, наиболее эффективно лечение супружеских пар или постоянных половых партнеров.

В течении 3 лет ридостин применялся при лечении:

62 больных, страдающих генитальным герпесом (из них 22 супружеские пары);

38 - хламидийной инфекцией (из них 14 супружеских пар);

21 - микоплазменной инфекцией (из них 8 супружеских пар);

Препарат применяли для лечения 12 больных с хроническим течением воспалительных неспецифических заболеваний уретры (в основном мужчины, супружеских пар нет).

У 14 пациентов (из них 7 супружеских пар) отмечали полное излечение герпеса после 3 курсов лечения ридостином. Рецидивов заболевания не было в течение полутора лет.

У остальных больных наступило значительное улучшение состояния: реже обострения (как правило, не более 2 раз в год), менее выражена клиническая картина, быстрое разрешение кожного процесса, даже без применения местного лечения.

У больных хламидиозом, получивших ридостин по схеме: 4 инъекции на курс, в 88 % случаев наступило излечение; 10% пациентов получили дополнительное лечение антибиотиками через месяц после лечения ридостином, 2 % - на контрольное обследование не явилось.

Больным с микоплазменной инфекцией ридостин был назначен с целью воздействия на иммунную систему, так как они получили не менее 6 курсов антибиотикотерапии. Лечение оказалось эффективным у 92% пациентов (все супружеские пары). У 7% одиноких мужчин также наступило излечение.

Неплохой эффект отмечался при лечении больных хронической неспецифической урогенитальной инфекцией при сочетании курса ридостина и

антибиотикотерапии по схеме: 4 инъекции ридостина (как при хламидийной инфекции) с дальнейшим применением антибиотиков ударными дозами (курс 7 дней).

Практически у всех пациентов наступило излечение, что было подтверждено клинически и лабораторно.

Таким образом, препарат ридостин эффективен, удобен для применения, не отмечено ни одной аллергической реакции.

Т.А.Мамаева

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ РИДОСТИНА ПРИ УРОГЕНИТАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Областной кожно-венерологический диспансер, г. Киров

В 1997-1998 гг. в Кировском областном кожно-венерологическом диспансере проводилось лечение ридостином заболеваний, вызванных хламидиями, уреаплазмой и некоторыми вирусами.

При заболеваниях мочеполовых путей (хламидиозе, уреаплазмозе) ридостин назначали по 8 мг 1 раз в день через 2 дня. Всего 4 инъекции.

При генитальном герпесе - один раз в 3 дня, 3 инъекции по 8 мг. Препарат применялся в качестве иммуномодулятора и в сочетании с антибактериальной терапией.

В 1997 г. ридостином пролечено 36 больных с хламидийной и 21 - с уреаплазменной инфекциями. В 1998 г. лечили 21 больного с хламидийной и пять - с уреаплазменной инфекциями.

В этот же период ридостин назначался 13 пациентам с генитальным герпесом (семи из них в сочетании с хламидийной инфекцией). Жалоб при лечении не наблюдалось.

Контроль производился через месяц:

при хламидиозе – путем микроскопии;

при уреаплазмозе - культуральной диагностикой;

при герпетической инфекции – визуально

Результаты контроля

Инфекции	Кол-во больных	Контроль		
		1	2	3
1. Хламидиоз	45	19(-) 3(+)	9(-)	3(-)
2. Уреаплазма	21	9(-) 4(+)	2(-)	2(-)

(-) - возбудитель не выявлен

(+) - рецидив

При обследовании больных хламидиозом на контроль не явилось – 11; в процессе лечения находятся - 12.

Больных уреаплазмозом на контроль не явилось 4, в процессе лечения находятся – 5.

На контроле находилось также 13 пациентов с генитальным герпесом (7 в сочетании с хламидийной инфекцией).

Для лечения 6 больных применялся только ридостин с противовирусной местной терапией.

При явке через 3-4 недели проявление заболевания разрешалось полностью.

Опыт применения ридостина в областном кожно-венерологическом диспансере в течение двух лет позволяет говорить о его эффективности при лечении урогенитальных инфекций.

Н.Ф.Яровая, Л.Ф.Ефремова
ПРИМЕНЕНИЕ РИДОСТИНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИРУСНЫХ И
БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ
Кожно-венерологический диспансер № 30, Москва

В кожно-венерологическом диспансере № 30 с 1995 г применяется ридостин для лечения генитального герпеса, цитомегаловирусной инфекции (ЦМФ), инфекционных урогенитальных заболеваний.

С 1995 г по март 1998 г ридостином пролечено 143 больных (мужчин – 63, женщин – 80) с заболеваниями, преимущественно передаваемыми половым путем (ЗППП). Ридостин вводился в дозе 8 мг один раз через 2 дня. На курс – 4 инъекции.

Таблица 1

Сравнительная оценка терапевтического действия противовирусного препарата
ридостин

	Испытуемая группа	Контрольная группа
--	-------------------	--------------------

Инфекции	Пациенты	При контрольном обследовании ЗППП не обнаружены	При контроле ЗППП обнаружены	На контроль не явились	Пациенты	При контрольном обследовании ЗППП не обнаружены	В контроле ЗППП обнаружены	На контроль не явились
Всего	143	80	7	56	67	19	14	34
Урогени- тальный герпес	37	21		16	9	3		6
ЦМВ	15	8		7	2	1		1
Хламидиоз	11	9		2	18	4	3	11
Различные сочетания ЗППП	80	42	7	31	38	11	11	16

Таблица 2

Возрастной состав

Испытуемая группа		Контрольная группа	
Возраст	Кол-во больных	Возраст	Кол-во больных
15 – 17 лет	1	15 – 17 лет	-
18 – 19 лет	4	18 – 19 лет	3
20 – 29 лет	83	20 – 29 лет	41
30 – 39 лет	42	30 – 39 лет	16
40 – 49 лет	13	40 – 49 лет	7

Проводя сравнительную оценку терапевтического действия ридостина и общепринятых методов лечения, следует отметить более высокий процент излечения группы больных, получавших ридостин.

Борьба с вирусными инфекциями должна идти по пути применения индукторов интерферона (интерфероногенов) и иммуностимуляторов с целью резкого повышения естественной резистенции и защиты организма от

вирусных заболеваний или создания иммунологической толерантности, что и достигается применением противовирусного препарата ридостин в лечении больных заболеваниями, преимущественно, передаваемым половым путем.

В.А.Жигулин, Г.В.Московка, Л.М.Крипицер
РИДОСТИН В ЛЕЧЕНИИ ГЕНИТАЛЬНОЙ ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ
Областной кожно-венерологический диспансер, г.Курск

Генитальный герпес является клинической разновидностью герпес – вирусной инфекции и относится к группе заболеваний, передаваемых половым путем. В связи со значительным ростом, особенностями клинического течения, недостаточной эффективностью ранее применяемых терапевтических средств существенным является дальнейший поиск новых препаратов для лечения генитального герпеса. Одним из таких лекарственных средств является ридостин, обладающий интерферониндуцирующей активностью.

Под наблюдением находилось 43 пациента в возрасте от 18 до 46 лет (18 мужчин, 25 женщин), у которых рецидивирующий генитальный герпес был диагностирован на основании жалоб, клинических признаков, анамнеза заболевания, идентифицирован лабораторно методом ПЦР в клиническом материале (соскоб клеток эпителия).

Терапия пациентов проводилась по следующей схеме – ридостин, предварительно растворенный в 0,5 %-ном растворе новокаина, вводился по 8 мг внутримышечно через 36 часов, на курс 4 инъекции. Побочных реакций на фоне лечения не наблюдалось.

Анализ результатов проведенного лечения позволяет сделать следующие выводы:

- 1) на фоне терапии отмечается облегчение субъективных ощущений – чувства жжения, болезненности в области очагов поражения, менее выражены дизурические явления;
- 2) сроки клинического разрешения процесса на коже и слизистых уменьшались до 6-9 дней;
- 3) при оценке отдельных результатов отмечается увеличение межрецидивного периода от 1,5 – 2 до 5 –6 месяцев.

Таким образом, проведенные клинико-терапевтические наблюдения позволяют прийти к заключению о необходимости и целесообразности применения ридостина, как весьма эффективного препарата, для лечения

генитального герпеса, а также более детального изучения его иммуномодулирующей активности с целью расширения показаний к использованию препарата.

М.И.Лосева, В.И.Масычева, А.И.Бельцова,
Т.А.Космачева

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ РИДОСТИНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГРИППА И ОРВЗ

Новосибирский государственный медицинский институт, Муниципальная клиническая больница № 2, г. Новосибирск, НИКТИ БАВ ГНЦ ВБ «Вектор», г.Бердск Новосибирской области

Грипп и многочисленные острые респираторные вирусные заболевания (ОРВЗ) относятся к наиболее массовым, повсеместно распространенным вирусным инфекциям. Поиск эффективных способов лечения этих заболеваний остается по-прежнему актуальной задачей современной медицины. В последнее время большое внимание при лечении инфекционных заболеваний уделяется использованию средств стимуляции неспецифической системы организма. К их числу относятся индукторы интерферона, обладающие широким спектром биологической активности, высокой эффективностью и хорошей переносимостью пациентами. Для ряда новых индукторов интерферона (амиксин, неовир, газалидон и т.д.) показана возможность их использования для профилактики и лечения гриппа и ОРВЗ. В данной работе представлены результаты апробации нового отечественного индуктора интерферона - ридостин, синтезированный на основе двуспиральной рибонуклеиновой кислоты пекарских дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*, для лечения гриппа и ОРВЗ.

Материалы и методы исследования.

Изучение эффективности применения инъекционной формы препарата ридостин для лечения гриппа и ОРВЗ проведено на базе 2 Муниципальной клинической больницы № 2 в период эпидемического сезона 1997 года.

Для проведения работы был использован ридостин, полученный на опытной установке НИКТИ БАВ ГНЦ ВБ «Вектор». Контроль качества препарата на

соответствие требованиям ВФС 42-2457-94 проводили в отделе биотехнического отдела ГНЦ ВБ «Вектор». Ридостин в дозе 8 мг растворяли в 1 мл 0,5 %-ного раствора новокаина и вводили внутримышечно в день обращения больного к врачу. Второе введение осуществляли через 2 дня в том случае, если сохранялась высокая температура, наблюдалось усиление интоксикации и обострение хронических воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей и бронхов.

Группа больных в составе 30 человек (13 мужчин и 17 женщин) в возрасте 15 - 67 лет. Всем больным до и после введения ридостина проводили трех разовую термометрию, регистрировали жалобы, клинические проявления заболевания (ринит, головная боль, головокружение, кашель, слезотечение, светобоязнь), а также появление таких синдромов, как диспепсия, кожный зуд, нарушение сна и т.д. Проводилась оценка проявления хронических болезней. Все данные регистрировали в специальных картах пациентов.

Контрольная группа была представлена 30 больными в возрасте 18 -58 лет, лечившихся по общепринятой схеме (жаропонижающие, противовоспалительные средства и антибиотики. Состояние больных оценивалось по перечисленным выше клиническим признакам и также отмечалось в индивидуальных картах.

Результаты исследования

В группе сравнения, включающей 30 пациентов, средняя продолжительность болезни составила 10,8 дня. Анализ сроков выздоровления показал, что 6,6% пациентов болели 5 дней, 23,3 % - 6 - 8 дней и 70% - 10 и более суток. При использовании ридостина средняя продолжительность заболевания составила 6,1 дня, при этом у 24,1% - 3 - 4 дня, у 27,6% болезнь длилась 5 дней, у 48,3% - 6 - 8 дней. Из представленных данных видно, что введение ридостина существенно сокращало сроки болезни по сравнению с общепринятым лечением.

Для этих 2 групп был проведен детальный анализ динамики интоксикационного синдрома, который оценивали по наличию и длительности головной боли, катаральных явлений и температуры тела после введения ридостина. Результаты сравнительного анализа представлены в таблице.

Таблица

Длительность клинических проявлений у больных на фоне лечения

Группа	Длительность проявления (дни)		
	температура	головная боль	катаральные явления
лечение ридостином	1,58	0,78	2,96

Группа	Длительность проявления (дни)		
	температура	головная боль	катаральные явления
лечение ридостином	1,58	0,78	2,96
Общепринятое лечение	4,1	5,3	10,4

Анализ продолжительности температуры тела у больных, принимавших ридостин, показал, что в течение 3 суток после введения препарата температура нормализовалась у 24 человек (80%), у 5 больных температура оставалась повышенной. В контрольной группе у 13 (43,3%) человек температура тела нормализовалась через 3 суток после начала лечения, у остальных - к 6 суткам.

Головная боль регистрировалась у всех пациентов группы сравнения. У 28 человек (93,3%) продолжительность головной боли составила 7 дней. В группе пациентов, назначенных на лечение ридостином, в момент обращения к врачу головная боль была у 23 человек. После введения ридостина через сутки у 7 больных этот признак отсутствовал. Спустя 2 дня после инъекции препарата жалобы на головную боль прекратились у 14 пациентов, что составило 60,9 %, у остальных исчезновение головной боли произошло через 3 дня.

У всех пациентов группы сравнения были катаральные явления, которые у 5 человек (16,6 %) продолжались 7 дней, у 15 пациентов (50 %) – от 8 до 16 суток. В группе с применением ридостина в течение 4 дней после инъекции препарата кашель прекратился у 18 человек. Более 5 суток катаральные явления сохранялись у 17,2 %.

Количество больных с осложнениями хронических заболеваний в группе лиц, находившихся на традиционном лечении и лечении ридостином, составило соответственно 8 и 3 случая. У 8 больных группы сравнения развились явления трахеобронхита, а в группе с использованием ридостина - у 3.

Из 30 больных, составивших группу для апробации ридостина, 11 человек обратились к врачу в первый день болезни, 13 - во второй, 6 - на третий день. В связи с этим был проведен анализ зависимости эффективности ридостина от стадии инфекционного процесса. Было установлено, что минимальная продолжительность заболевания регистрировалась в первой подгруппе и составила 4,8 дня, во второй - 6,5 дня и в третьей - 7,0 суток. Эти данные свидетельствуют о том, что применение ридостина, по-видимому, наиболее эффективно в ранний период заболевания.

Проведенное исследование показало, что ридостин является эффективным противовирусным средством, оказывающим выраженное влияние на течение гриппа и ОРВЗ, что проявляется в сокращении продолжительности болезни, более быстром регрессе признаков интоксикационного синдрома.

Л.О.Черницына, В.И.Коненков, М.И.Мусатов, К.Б.Юдин, Т.В.Федюкова,
Т.И.Епихина, Н.А.Мельникова, И.Э.Грибанова, Л.И.Куташева, Е.В.Ковалева,
М.Н.Васильева, Г.Ю.Якоби, В.Н.Тихонова, С.В.Усова, Л.Д.Даниленко,
А.П.Иерусалимский

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РИДОСТИНА ДЛЯ ЭКСТРЕННОЙ ПРОФИЛАКТИКИ И
КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ТЯЖЕЛЫХ ФОРМ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА
(КЭ)

Научно-практическая лаборатория нейроинфекций ЦКБ СО РАН,
г.Новосибирск

В течение ряда эпидсезонов оригинальный отечественный ранний индуктор интерферона (ИФН) ридостин проходил апробацию на клинической базе лаборатории нейроинфекции (ЛНИ) в качестве препарата для экстренной профилактики КЭ после укуса вирусофорным клещом (эпидсезоны 1992-1994, 1997 г) и для лечения КЭ (эпидсезоны 1993-1997 г.).

В процессе профилактического и лечебного применения ридостина у пациентов проводился лабораторный, биохимический и иммунологический мониторинг до введения препарата, в процессе лечения и после проведения полного курса введения ридостина. Противовирусную активность ИФН в сыворотках пациентов определяли (в МЕ/мл активности ИФН человеческого лейкоцитарного) титрованием на монослое клеток L-68 по отношению к вирусу ЕМС (сезон 1992 г.). Определение уровня ИФН альфа-2 типа и интерлейкина 1-бета проводили с помощью иммуноферментных наборов "ProConIF2plus" и "ProConIL1beta" (фирма «Протеиновый контур» г.Санкт-Петербург, сезон 1997 г.). Клиническое наблюдение за пациентами включало ежедневную термометрию, осмотр испытуемых лечащим врачом с записью в истории

болезни до введения ридостина, на следующий день, через 7 и 21 день после проведения полного курса. При осмотре регистрировали в истории болезни жалобы и динамику изменений по органам, которые могли бы свидетельствовать о побочном действии препарата. Ридостин вводился в/м в дозе 8 мг один раз в сутки курсом из 3 инъекций с интервалом в 3 суток между инъекциями.

Использование ридостина для экстренной профилактики КЭ после укуса вирусофорным клещом. Определение вирусофорности клещей проводили с использованием тест-системы ИФА антигена вируса КЭ (ВКЭ) производства ЗАО «Биосан» (НИБХ СО РАН). Лицам в возрастном интервале от 16 до 55 лет, «покусанным» клещом, содержащим антиген ВКЭ по данным ИФА, проводилась профилактика КЭ препаратом. В группу не включались лица, имеющие медотвод (хронические заболевания печени и почек с нарушением функционального состояния органа), привитые вакциной против КЭ ранее. Экстренная профилактика КЭ ридостином проведена у 26 пациентов, среди которых было 13 мужчин и 13 женщин.

Во время профилактического курса у всех испытуемых через 5-6 часов после введения препарата отмечался подъем температуры тела до субфебрильных цифр, который сохранялся в течение 1-5 часов. Общих и местных аллергических реакций не наблюдалось. Токсических реакций не выявлено. Все средние показатели клинических лабораторных и биохимических тестов оставались в пределах нормы. У отдельных пациентов в процессе лечения отмечалось снижение уровня лейкоцитов крови, повышение СОЭ, уровня билирубина, трансаминаз и мочевины крови. Нормализация показателей происходила после отмены препарата.

Наиболее ярко стимулирующее действие ридостина проявлялось у пациентов с изначально низким или нулевым уровнем сывороточного ИФН. Достигнутый после 3 инъекции максимальный уровень ИФН сохранялся без значительного снижения в течение 7 суток после последней инъекции. На введение препарата организм инфицированных ВКЭ реагировал увеличением числа активированных Т-лимфоцитов (CD3+DR+) и активированных моноцитов/макрофагов, уменьшением числа натуральных киллеров (CD16+), «исчезновением» из циркуляции значительного числа активированных Т-лимфоцитов с фенотипом киллеров/супрессоров (CD8+DR+). Происходящие изменения ассоциировались с отмечающейся тенденцией к относительному лимфоцитозу и моноцитозу крови, и, по-видимому, способствовали более эффективной элиминации ВКЭ из организма инфицированного.

Использование ридостина в комплексной патогенетической терапии тяжелых форм КЭ в остром периоде и при хроническом течении болезни. Применение ридостина у 11 больных с менингеальной формой КЭ (8 мужчин и 3 женщины), у которых в острой фазе заболевания до начала лечения отмечался низкий уровень сывороточного ИФН и ИФН альфа2 типа, а также выраженный дефект клеточного звена иммунитета: снижение общего числа Т-лимфоцитов (CD3+), особенно субкласса Т-хелперов/индукторов (CD4+) и Т-лимфоцитов,

несущих маркеры активации (CD3+CR+) в комплексе с традиционным средством лечения – специфическим гомологичным иммуноглобулином – оказалось эффективным в плане коррекции вызванного ВКЭ иммунодефицита (по сравнению с контрольной группой из 19 больных с менингеальной формой КЭ, леченных традиционными препаратами). К 21 дню болезни восстанавливалось количество зрелых Т-лимфоцитов (CD3+) и Т-лимфоцитов с фенотипом хелперов/индукторов (CD4+).

В 1997 г. проводилась также отработка схем применения ридостина в комплексной терапии у 5 больных с хронической формой КЭ с прогрессивным течением процесса (по данным ПЦР-анализа). Отрабатывались детальные схемы применения ридостина в комплексе с традиционной трехкурсовой схемой терапии этих больных вакциной КЭ.

Выводы и рекомендации по применению

1. В целом переносимость ридостина можно оценить как хорошую. Относительными противопоказаниями применения препарата для профилактики и лечения КЭ по данным биохимического мониторинга могут явиться хронические заболевания печени, желудочно–кишечного тракта и почек с нарушением функционального состояния органов, что диктует необходимость применения препаратов гепатопротекторного действия при использовании ридостина.
2. Повышение противовирусной активности ИФН в процессе профилактического введения ридостина происходило ступенчато, достигая максимума после второй-третьей инъекции. Достигнутый уровень ИФН был, по-видимому, достаточным для предотвращения заболевания КЭ после укуса вирусофорным клещом. Учитывая, что в период наблюдения, равный средней продолжительности инкубационного периода, ни один из пациентов не заболел острой формой КЭ после укуса вирусофорным клещом, можно предложить использование препарата для целей экстренной профилактики КЭ.
3. Ридостин может быть использован в комплексной терапии менингеальных форм КЭ для коррекции дефекта биологической защиты макроорганизма от вирусной инфекции, проявляющегося в виде низкого уровня ИФН в первые дни заболевания. Применение препарата эффективно в плане коррекции вызванного ВКЭ иммунодефицита Т-лимфоцитов с фенотипом хелперов-индукторов, снижение уровня которых наиболее значительно при данном заболевании.
4. Получены обнадеживающие результаты при использовании ридостина в комплексной терапии хронических форм КЭ (в сочетании с вакцинотерапией) для прерывания прогрессивного течения инфекционного процесса. Возможно, окажется перспективным использование препарата для предотвращения развития второй волны КЭ, протекающей, как правило, с менингеальным симптомокомплексом.

5. Учитывая индивидуальные особенности реагирования индивидов на заражение ВКЭ и на введение иммуномодулирующих препаратов с профилактической и лечебной целью, выявляющиеся по данным иммунологического и цитокинового мониторинга, а также необходимость определения более четких показаний для использования ридостина в комплексной патогенетической терапии тяжелых форм КЭ в остром периоде и при хроническом течении болезни, необходимо продолжение исследований в этом направлении с учетом более детального исследования цитокинового статуса пациентов при лечебном применении ридостина и данных иммуногенетического обследования пациентов.

И.А.Бондарь, В.И.Масычева, С.Ф.Орешкова, А.А. Колокольцев
РИДОСТИН В ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Новосибирский медицинский институт,
НИКТИ БАВ ГНЦ ВБ «Вектор», г.Бердск

Институт биоинженерии ГНЦ ВБ «Вектор», п.Кольцово Новосибирской обл.
ПСФ «Вектор-фарм» ГНЦ ВБ «Вектор», п.Кольцово Новосибирской обл.

Сахарный диабет (СД) - одно из наиболее распространенных и тяжелых заболеваний внутренних органов. Ключевыми факторами в патогенезе развития сахарного диабета и его сосудистых осложнений являются цитокины и интерфероны. Новым, успешно развивающимся направлением медицины стала возможность управления интерфероновым и цитокиновым ответом организма с помощью индукторов интерферона, препаратов интерферона и цитокинов. Однако многое в проблеме интерферонов, цитокинов и их взаимоотношений с иммунной системой при различных патологических состояниях, в том числе при СД, остается неизученным. Неизвестна возможность применения препаратов, влияющих на систему цитокинов и интерферонов при инсулинозависимом СД (ИЗСД) и его сосудистых и висцеральных осложнениях.

Среди различных классов индукторов ИФН наибольшей активностью обладают, как правило, различные РНК-содержащие вирусы и приближающиеся к ним по активности природные двуспиральные РНК. К препаратам этой группы относится ридостин - новый отечественный противовирусный препарат. Помимо противовирусного действия он обладает разнообразными иммунокорректирующими эффектами.

Целью исследования явилось изучение возможности применения

ридостина в комплексном лечении больных ИЗСД, его воздействие на уровень интерферона (ИФН) в сыворотке, провоспалительные цитокины (ИЛ-1 β , ФНО- α) и мРНК некоторых цитокинов в клетках крови.

Определение содержания ИФН в сыворотке крови проводили по методу Н.Дahl (1973), Н.Н.Носик и Ф.И.Ершова (1984). Уровень ИЛ-1 β и ФНО- α определяли иммуноферментным методом с использованием тест-систем Rgo Con IL-1 β и Rgo Con TNF- α (производства НПО "Протеиновый контур", г. Санкт-Петербург) согласно прилагаемой к тест-системам инструкции. Матричную РНК (мРНК) цитокинов исследовали в клетках крови с помощью гибридизационных тест-систем для мРНК ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ- β (Маниатис Т. и соавт., 1984; Девис К., 1990).

Исследования проведены у 62 больных ИЗСД (34 мужчины и 28 женщин) в возрасте от 16 до 49 лет. У 20 из них в комплексную терапию СД был включен ридостин, остальные (42) составили группу сравнения. Лечение ридостином проводилось у 20 больных ИЗСД в возрасте от 16 до 35 лет, имеющих различную длительность (средняя длительность - 5,6 года) и тяжесть течения заболевания (у 12 пациентов тяжелое течение СД, у 8 - средняя степень тяжести).

Больные ИЗСД в период декомпенсации и компенсации заболевания имели высокий уровень интерферона (у 67,2 %). Высокое содержание ИФН сыворотки коррелировало с активностью аутоиммунного воспаления, быстрым прогрессированием сосудистых осложнений, тяжелым течением заболевания. Обнаружено, что ИЗСД с ранним развитием ангиопатий характеризовался высоким уровнем ИЛ-1 β (у 29,3 % больных) и низким ФНО- α (у 31 % пациентов) в сыворотке крови. Наряду с указанным, при ИЗСД отмечено повышение (более 50 пкг/мл) активных генов цитокинов: мРНК ФНО- α , мРНК ИЛ-1 β и мРНК ИЛ-6 в клетках крови. Высокий уровень провоспалительных цитокинов, выявленный у большинства больных с тяжелыми осложнениями СД, подтверждал их участие в прогрессировании ангиопатий.

До проведения данных исследований возможность использования ридостина при ИЗСД была неизвестна. В клинике СД ридостин применялся как иммуномодулятор. Препарат вводили по схеме иммунокорректирующей терапии: по 8 мг внутримышечно 1 раз в сутки, с интервалом 48 часов, 4 инъекции на курс. В процессе лечения проводили контроль общего состояния, термометрию, измеряли уровень гликемии, глюкозурии, АД, определяли в сыворотке крови содержание липидов, белков острой фазы, ИЛ-1 β , ФНО- α , интерферона. А в клетках крови исследовали матричную РНК (мРНК) ИЛ-6, мРНК ИЛ-1 β , мРНК ФНО- α , ИФН- γ .

Отмечена хорошая переносимость препарата и отсутствие побочных эффектов у всех 20 больных 1 типом СД. У 6 пациентов наблюдалось снижение потребности в инсулине на 4-8 единиц и уменьшение проявлений полинейропатии. Среднесуточный уровень гликемии уменьшился с $13,09 \pm 1,02$ ммоль/л до $9,4 \pm 0,78$ ммоль/л.

Суммируя полученные данные о влиянии препарата на цитокины и интерфероны, можно считать, что ридостин оказывает различные эффекты на эти системы, что зависит от начального уровня изучаемых параметров, степени метаболического контроля, сопутствующих заболеваний и осложнений СД.

Отмечена нормализация в сыворотке крови уровня ИФН (у 20 % пациентов), ФНО- α (у 38,9 % больных) и снижение ИЛ-1 β (у 30 % человек). Ридостин влиял на экспрессию мРНК цитокинов, особенно на мРНК ИЛ-6 и мРНК ФНО- α : восстанавливал мРНК ФНО- α у 30 % и мРНК ИЛ-6 у 50 % пациентов.

Отсутствие реакции на ридостин, либо снижение ФНО- α и повышение ИЛ-1 β в сыворотке крови, отсутствие изменений мРНК ФНО- α и мРНК ИЛ-6 наблюдались при тяжелом течении СД с высокой гликемией (более 12 ммоль/л), при выраженных нарушениях липидного обмена и сопутствующих заболеваниях.

Полученные результаты позволяют рекомендовать ридостин для коррекции нарушений цитокинового и интерферонового статуса у больных сахарным диабетом, имеющих гликемию до 10 ммоль/л и при отсутствии тяжелых сопутствующих заболеваний.

Применение ридостина как иммуномодулятора, способного на фоне компенсации углеводного обмена восстанавливать регулирующее звено иммунной системы, позволит предотвратить развитие и прогрессирование осложнений СД, обусловленные нарушениями цитокинового и интерферонового звена иммунитета.

А.П.Ельчанинов, В.К.Волков, И.В.Силяхина
ЭФФЕКТИВНОСТЬ РИДОСТИНА И ПОЛИРИБОНАТА
ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ

Центральная медико-санитарная часть №122, г.Санкт-Петербург

В настоящее время подавляющее число исследователей признают вирус-иммунно-генетическую природу рассеянного склероза (РС). Считают, что в основе клинической манифестации процесса лежат детерминированные иммунопатологические реакции, прорыв барьерных функций гематоэнцефалического барьера и последующая демиелинизация [4,5].

В развитии аутоиммунитета приоритет принадлежит потере толерантности к аутоантигенам мозга вследствие дефицита Т-супрессоров и, вероятно, функциональным нарушениям ключевых клеток иммунитета макрофагов иммунных аксессуаров [2, 3].

Последнее обстоятельство делает актуальным исследование факторов неспецифической защиты организма для разработки новых терапевтических подходов к лечению РС.

Как известно, важнейшим звеном неспецифической резистентности является система интерферона (ИФН). При ее активации задействуются самые фундаментальные биохимические механизмы элиминации вируса: торможение его воспроизводства на молекулярном уровне—комплексное ингибирование в клетках процессов репликации и транскрипции. Следует особо отметить, что система ИФН реагирует гораздо быстрее, чем система иммунитета. Для полной ее активации требуется всего несколько часов [1].

Современные представления о системе ИФН выходят далеко за пределы его противовирусной активности. ИФН принимают участие в регуляции обменных

процессов в клетке, являясь теми молекулами–продуктами лимфоцитов, лейкоцитов и макрофагов, которые, сигнализируя иммунокомпетентной системе о ксеногении, принимают участие в широком круге метаболических реакций, направленных на восстановление гомеостаза, в том числе в пределах мозга [6,7].

Один из методов коррекции системы ИФН заключается в стимуляции ее нереализованного потенциала с помощью индукторов ИФН.

Под наблюдением находилось 160 больных РС, получавших патогенетическую монотерапию: генетический индуктор интерферона-ридостин и в качестве его адьюванта высокоочищенный препарат нуклеиновых кислот - полирибонат соответственно через день и ежедневно 5 и 10 внутримышечных инъекций.

Наряду с учетом динамики клинических данных у части больных проводился контроль интерферонового статуса: содержания сывороточного интерферона (ИФНs) и индукции ИФН α,β и ИФН γ лейкоцитами *in vitro* до и после лечения.

Интерфероновый статус, т.е. способность лимфоцитов пациентов продуцировать ИФН и проявлять чувствительность к ним *in vitro*, в значительной степени прогнозирует течение инфекций, острых и хронических, выявляет интерферондефицитные состояния, а также определяет показания для их коррекции [1].

Оказалось, что клинический эффект проведенного курса близок к результатам экстракорпоральных методов лечения у больных с умеренным двигательным дефицитом (статистически достоверный регресс пирамидно-мозжечковых расстройств).

Таблица

ПОКАЗАТЕЛИ ИФН СТАТУСА У БОЛЬНЫХ РС (п-46)

Содержание общего сывороточного ИФНs МЕ/мл	Продукция ИФН лейкоцитами <i>in vitro</i> , МЕ/мл (10% крови в индукционной системе)	
	ИФН α,β	ИФН γ
Норма: 0 - 8	250 – 520	110 – 50
До лечения 28 ± 3,1	200 ± 529	44 ± 5,1
После лечения 16 ± 4,2	220 ± 3,8	66 ± 4,0

Как видно из таблицы, у больных РС интерфероновая система не поддерживала достаточного уровня sИФН, хотя снижение продукции ИФН α,β и ИФН γ не имело критического характера. Положительным итогом проведенного лечения можно считать увеличение потенциала неспецифической защиты организма.

Отметили, что в случаях предельно низких уровней ИФН эффективность предложенного курса терапии РС была меньшей или отсутствовала. Осложнений не наблюдали.

Указанная терапия может проводиться амбулаторно и способна стать определяющим видом лечения больных РС при достаточных резервах интерфероновой системы.

Список литературы

1. Ариненко Р.Ю., Аникин В. В., Головкин В. И. Система интерферона: первая линия защиты организма //Terra Medica, 1997. 4:p.11-14.
2. Дзюба А.Н., Фролов В.М., Гайдаш И.С. Показатели клеточного иммунитета у больных рассеянным склерозом //Журн. Невропатологии и психиатрии.- 1992. № 2, С.12-14.
3. Ельчанинов А.П., Артюшкин А. В. Рассеянный склероз с позиции болезни ретикуло-эндотериальной системы иммунитета //Клиническая нейроиммунология на пороге XXI века: Материалы рабоч. совещания 27-29 мая 1992 г.- СПб, 1992: С.25-28.
4. Завалишин И.А. Рассеянный склероз и боковой амиотрофический склероз. Развитие представлений об этиологии и патогенезе //Журн. Невропатологии и психиатрии. 1996. № 1. С.24-28.
5. Позер Чарльз М. (Poser Charles M/). Рассеянный склероз (наблюдения и размышления) //Журн. Невропатологии и психиатрии. 1993. № 4. С.77-88.
6. Исследование системы крови в клинической практике. Под ред. Г.И.Козинца, В .А. Макарова. М., 1997. С.129-132.
7. Satoh J.J., Paty D.W., Kim S.U. Differential effects of β - and γ -interferons on expression of major histocompatibility complex antigens and intercellular adhesion molecul-1 in cultural fetal human astrocytes //Neurology. 1995.V.45, № 2.-P.367-373.

Л.П.Коненкова, Е.В.Зонова, М.А.Королев, А.Э.Сяжков, Ю.С.Старостина,
С.И.Баранов, В.С.Кожевников

ПРИМЕНЕНИЕ РИДОСТИНА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ РЕВМАТИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ,
АССОЦИИРОВАННЫХ С ВИРУСНЫМИ И БАКТЕРИАЛЬНЫМИ
ИНФЕКЦИЯМИ

Институт клинической иммунологии СО РАМН, г.Новосибирск

Одним из итогов предыдущего десятилетия в области изучения ревматических воспалительных заболеваний явилось признание роли триггерных инфекционных факторов в индукции и поддержании аутоиммунного воспаления. Из этого положения следуют две важных задачи:

1. Необходимость выявления инфекционных триггерных агентов.
2. Необходимость этиотропной терапии, с успехами которой связывают прогноз болезни.

Решение первой задачи становится возможным в связи с внедрением в практику высокотехнологичных диагностических методов: полимеразной цепной реакции, вариантов иммуноферментного анализа. Решение второй - невозможно без эффективных этиотропных препаратов и иммуноактивных средств. Указанные предпосылки являлись отправными моментами работы проведенной в клинике иммунопатологии ИКИ СО РАМН, в отделении аутоиммунных заболеваний совместно с лабораторией клинической иммунопатологии (рук. лаборатории д.м.н. В.С. Кожевников) и клинической иммуногенетики (рук. лаборатории член-корр. РАМН профессор В.И.Коненков).

Испытуемая (35 человек) и контрольная группы представлены пациентами с реактивными артритом, синдромом Рейтера, ревматоидным артритом и другими диффузными заболеваниями соединительной ткани. В обеих группах преобладали женщины (75 %) со средним возрастом 32 года в испытуемой группе и 43 года в контрольной. Значимых различий в частоте симптомов поражения опорно-двигательного аппарата, кожи и слизистых, глаз, урогенитального тракта, печени и других проявлений не выявлено. Не обнаружено различий в вариантах изменений иммунной системы и степени их выраженности. Обе группы идентичны по частоте и спектру выявленных инфекционных артритогенных инфекций. Различия заключались в использовании иммуноактивных средств: с применением индукторов интерферонов и без них.

Таким образом, пациенты обеих групп, не зависимо от диагноза, характеризовались наличием синдрома смешанной урогенитальной инфекции (простейшие + внутриклеточные бактерии; простейшие + вирусы; внутриклеточные бактерии + вирусы); у 8 из них диагностирован вирусный хронический гепатит (В,С). В иммунном статусе в 100 % имел место иммунодефицит, в 80 % комбинированный по Т-системе и системе фагоцитов. Необходимо отметить, что дефекты фагоцитирующих клеток (макрофаги и

нейтрофилы оценивались изолированно) касались как интенсивности фагоцитоза, так и уровня «окислительного взрыва», что трактовалось нами как признаки незавершенного фагоцитоза и клинически ассоциировалось с возможным системным распространением инфекции. Доказательством последнего предположения являлись находки обнаруженных вариантов инфекции в синовиальной жидкости у пациентов.

У 40 % пациентов лабораторные признаки недостаточности иммунитета сочетались с наличием диагностически значимых титров аутоантител, ревматоидного фактора, с повышением количества циркулирующих В-лимфоцитов и их субпопуляций CD 19+ CD 5+.

Пациенты обеих групп получали этиотропные препараты одинакового порядка. В испытываемой группе проводилась детоксикация гемодезом с последующим использованием ридостина по рекомендованной аннотацией программе.

Клинически отмечено у 75 % пациентов временное усиление болевого синдрома, измеряемого в мм по VAS шкале, с последующей его регрессией, более быстрой относительно контрольной группы. В контрольных иммунограммах после четырехкратного введения ридостина отмечался прирост показателей фагоцитоза и образования перекисных радикалов, но не показателей, отражающих Т-систему. Кроме того, полного восстановления показателей системы фагоцитов, как правило, не происходило, что позволило наряду с клинико-иммунологическим обоснованием увеличить количество введений ридостина до 6, и рекомендовать повторные курсы на фоне продолжающейся этиотропной терапии в комбинации с Т-миметиками. Необходимо отметить, что за время наблюдения не имелось случаев значительного изменения титров аутоантител, что повлекло бы за собой отмену индукторов интерферонов. Но во всех таких случаях пациенты дополнительно получали антиоксидантные средства. Отдаленные результаты, оцениваемые по клиническому состоянию и излечению от триггерных инфекций, были значимо выше в группе пациентов, леченных иммуноактивными средствами.

Таким образом, при ревматических заболеваниях, в генезе которых предполагается участие некоторых вариантов внутриклеточных бактерий и вирусов, применение отечественного индуктора интерферонов ридостина является патогенетически обоснованным и благоприятным относительно течения и исходов болезни.

Рекомендуемая литература

1. Ершов Ф.И., Новохатский А.С. Интерферон и его индукторы. М.: Медицина. 1980
2. Носик Н.Н., Ершов Ф.И., Николаева О.В., Буката Л.А., Несторова Г.Ф., Тучинская Е.В., Миловатский В.С. Интерферониндуцирующая и противовирусная активность дсРНК дрожжевого происхождения // Вопр. вирусологии. 1984. Т.29, № 6. С.718-720.
3. Дужак А.Б., Костомаха А.Н., Лобова Н.Н., Подгорный В.Ф., Носик Н.Н., Ершов Ф.И. Природные индукторы интерферона: двуспиральная РНК киллерных плазмид *Saccharomyces cerevisiae* // Антибиотики и мед. биотехнология. 1985. № 1. С.19-21.
4. Кнороз М.Ю., Попова О.М., Давыдова А.А., Носик Н.Н., Баринский И.Ф., Подгорный В.Ф., Аликин Ю.С. Сравнительное изучение противовирусной активности природных двуспиральных РНК при экспериментальном клещевом энцефалите // Вопр. вирусологии. 1985. Т.30, № 6. С.697-700.
5. Масычева В.И., Сазонов В.С., Морозова Е.Н., Юмашева О.П., Надолинная И.Г. Токсические свойства двуспиральной - РНК вирусоподобных частиц киллерных дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* // Антибиотики и мед. биотехнология. 1986. № 5. С.374-378
6. Масычева В.И., Морозова Е.Н., Надолинная И.Г., Разворотнев В.А., Сысоева Г.М. О взаимоотношениях иммунной и детоксицирующей систем лабораторных животных при введении природного индуктора интерферона. // Актуальные проблемы физиологии и структурно - функциональных основ жизнедеятельности: Науч. труды 1 съезда физиологов Сиб. и ДВ. Новосибирск, 1987. С.122
7. Разворотнев В.А., Сысоева Г.М., Фаина В.А. Исследование действия препарата дрожжевой дсРНК на гуморальный иммунный ответ и реакцию гиперчувствительности замедленного типа // Антибиотики и мед. биотехнология. 1987. Т.32, № 4. С. 285-288.
8. Смородинцев А.А., Иовлев В.И., Степанов А.Н. Интерферон. М., 1987. - (Итоги науки и техники. Вирусология. Т. 13).
9. Тимофеева И.В., Чаплыгина С.Р., Зорин В.В., Хромых А.А., Колокольцов А.А., Жук Е.В., Пугачев В.Г. Сравнительное исследование индукторов интерферона, полученных из природных источников // Антибиотики и мед. биотехнол. 1987. Т.32, № 2. С.144-147.
10. Игнатъев Г.М., Грибенча С.В., Тазулахова Э.Б., Баринский И.Ф. Противовирусная активность дрожжевой дсРНК при экспериментальной инфекции, обусловленной вирусом острого энцефаломиелиита человека. // Вопр. вирусологии. 1988. Т.33, N 2. С.251-253.
11. Масычева В.И., Морозова Е.Н., Надолинная И.Г. Фармакологический анализ влияния, двуспиральных нуклеиновых кислот на детоксицирующую функцию печени // Антибиотики и химиотерапия. 1988. Т.3, № 10. С.775-778.

12. Фадина В.А., Разворотнев В.А. Изучение иммуномодулирующего действия препарата дрожжевой дсРНК на клеточный иммунитет у мышей // Антибиотики и химиотерапия. 1988. Т.33, № 7. С.527-529.
13. Аликин Ю.С., Веревкина К.Н., Загребельный С.Н. и др. Действия препаратов РНК на системы организма, обеспечивающие его устойчивость // Компоненты нуклеиновых кислот: VIII всесоюз. симпозиум по целенаправленному изысканию лекарств. в-в. Рига, 1989. С.92-93.
14. Бопегамаге Ш.А. Зависимость свойств интерферона от индуктора и продуцента: Автореф. дис....к.б.н. - М., 1989.
15. Веревкина К.Н., Даниленко Е.Д., Костомаха А.Н., Зарвина Ю.Н., Сазонов В.С., Фадина В.А. Изменение показателей неспецифической защиты организма мышей при введении двуспиральной РНК из дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* // Вопр. вирусологии. 1989. Т.34, № 1. С.69-72.
16. Загребельный С.Н., Веревкина К.Н., Дубатолова Т.Д., Дужак А.Г., Масычева В.И., Костомаха А.Н., Подгорный В.Ф., Сазонов В.С., Пупкова В.И. Поиск оптимальной лекарственной формы индуктора интерферона на основе дс РНК дрожжей // Актуальные проблемы создания лекарственных форм с заданными биофармац. свойствами. Всесоюз. Науч.-технич. Конференция. Харьков, 1989. С.193
17. Масычева В.И., Морозова Е.Н., Сергеева Г.И., Дубатолова Т.Д., Зарвина Ю.Н., Надолинная И.Г., Костомаха А.Н., Загребельный С.Н. Пути компенсации побочных эффектов природных индукторов интерферона // Применение индукторов интерферона в радиобиологии и онкологии: Труды 1. рабочего Всесоюз. Сопещения. Томск, 1989. С.40-42
18. Самойлович Е.О., Львов Н.Д., Чепайкина П.А., Лидак М.Ю., Цветков Е.Н., Бобков А.Ф., Гараев М.М., Баринский И.Ф. Эффективность отечественных производных фосфоновой кислоты и их сочетаний с индукторами интерферона в культуре клеток и на модели герпетического менингоэнцефалита мышей // Вопр. вирусологии. 1989. Т.34, № 4. С.466- 473.
19. Дубатолова Т.Д., Дужак А.Г., Костомаха А.Н., Левин И.М., Масычева В.И., Подгорный В.Ф., Пупкова В.И. Целесообразность оценки мутагенной активности природных индукторов интерферона на основе дс РНК. // Биотехнология. 1989. Т.5, № 3. С. 374- 378
20. Фадина В.А., Сысоева Г.М., Разворотнев В.А. Влияние двуспиральной РНК на показатели иммунологического статуса организма. // Применение индукторов интерферона в радиобиологии и онкологии: Тр. 1-го рабочего Всесоюзн. совещания. Томск, 1989. С.85-87.
21. Дужак А.Б., Лобова Н.Н., Дубатолова Т.Д. и др. Исследование процесса получения индукторов интерферона на основе природных двуспиральных ДНК // Получение, исследование, применение антибиотиков и биол. актив. в-в: Тез. докл. междунар. конф. молодых ученых. М., 1990. С.7-8.
22. Золотарева Г.Н., Кинзирекш А.С., Логинова Н.С. и др. Антимутагенные, антиканцерогенные, антиметастатические эффекты индукторов ИФН

- (ридостин, ларифан, полигуацил, амиксин) // Современ. аспекты применения ИФН и др. иммуномодуляторов, М. 1990. С.40-41.
23. Игнатъев Г.М., Стрельцова М.А., Агафонов А.П., Косарева Т.В., Разумова Т.Н., Твердохлебов А.В., Калиберов С.А., Куслий А.Г. Изучение комбинированного применения иммуномодуляторов с вакцинными препаратами.// Молекуляр.биология и медицина: Всес.шк.-семина., Ленинград, 12- 18 мая, 1990: Тез.докл. М., 1990. С.113.
24. Масычева В.И., Морозова Е.Н. Индукторы интерферона .М. 1990. 21 с.(Обзор. Информ. Сер. Про-во и применение продуктов микробиолог. пр-в/ ВНИИСЭНТИ, вып.5).
25. Нестерова Г.Ф Биологическая активность дунитевых РНК .// Биотехнология. 1990. № 4. С.7-12.
26. Нестеров А.Е., Палицкая Т.Ф. Противовирусный эффект инъекционной формы ридостина на модели инфекции вируса энцефаломиелита // Молекуляр. биология и медицина : Всес. шк. - семинар : Тез. докл.. М., 1990. С. 114
27. Разворотнев В.А. Исследование иммуностимулирующего действия индуктора интерферона на развитие клеточного иммунного ответа // Современные аспекты применения интерферонов и др. иммуномодуляторов: Сб. науч.тр. М., 1990. С.95-96.
28. Фадина В.А., Масычева В.И. Сравнительная оценка сенсibiliзирующих свойств препаратов дс РНК в доклинических исследованиях // Актуальные проблемы лекарственной токсикологии: Материалы Всесоюзной конф. М. 1990. С.321.
29. Золотарева Г.Н., Логинова Н.С., Паршина О.В., Носик Н.Н. Влияние индуктора интерферона ридостина в клетках костного мозга мышей.// Вопр.онкологии. 1991. Т.37, N 7-8. С.834-838.
30. Соколова Т.М., Фатхутдинова Н.Г., Носик Н.Н Эффект двуспиральных РНК и интерферонов типа-I на репродукцию цитомегаловируса в фибробластах человека // Бюл.эксперим.биол. и мед. 1991. Т. 111, № 7. С.80-83.
31. Носик Н.Н., Носик Д.Н., Кузнецова Н.В. Ингибирующее действие индукторов ИФ на размножение вируса иммунодефицита человека // Вопр. вирусологии. 1992. № 2. С.92-94.
32. Nossik N.N., Sokolova T.M., Lavrukhhina L.A Индукторы интерферона - противовирусные препараты. Interferon inducers - antiviral preparafions // Int.Symp."100 Years of Virol", St.Petersburg, 21-25 September 1992, Abstr.- М., 1992.- С.91-92.
33. Баринский И.Ф., Семенова Т.Б., Посевая Т.А. и др. Использование иммуностимуляторов для повышения иммуногенности герпетической вакцины // Вопр.вирусологии. 1993. № 6. С.274-276.
34. Баринский И.Ф., Посевая Т.А., Лаврухина Л.А., Косякова Н.П. Противоопухолевое действие двуспиральных индукторов интерферона (ларифана, ридостина) и реаферона в эксперименте // Вопр.вирусологии. 1994. Т.39, № 4. С.179-182.

35. Даниленко Е.Д., Масычева В.И. Функция коры надпочечников в процессе формирования состояния антиинфекционной устойчивости под действием препарата - ридостина // Инфекционной службе Новосибирска - 90 лет: Сб. материалов науч.-практич. конф.. Новосибирск, 1994. С.82-84
36. Ершов Ф.И., Малиновская В.В., Масычева В.И., Самгин М.А. Дилекторский В.В. Результаты медико-биологического изучения противовирусного средства - ридостин // Актуальные вопросы современной медицины: Тез.докл. 4-й науч.-практич. конф. Новосибирск, 1994. С.325
37. Чекнев С.Б., Миковская О.И., Мешкова Е.Н., Халдин А.А., Самгин М.А., Малиновская В.В. Активность естественных киллеров и показатели интерферонового статуса у больных рецидивирующим герпесом гениталий при лечении ридостином // Вопр. вирусологии. 1994. Т.39, № 3. С.125-128.
38. Черницына Л.О., Коненков В.И., Мусатов М.И., Иерусалимский А.П., Куташева Л.И., Федюкова Т.В., Усова С.В., Масычева В.И., Самсонова О.Б., Якоби Г.Ю., Тихонова В.Н. Применение раннего индуктора интерферона ридостина для экстренной профилактики и комплексной терапии клещевого энцефалита // Актуальные вопросы современной медицины: Тез.докл. 4-й науч.-практич. конф. Новосибирск, 1994. С.247-249.
39. Chernisyna L.O., Konenkov V.I., Musatov M.I., Ierusalimsky A.P., Masycheva V.I. The application of early interferon: inductor ridostine in complex therapy of menengial form of tick-borne encephalitis // Intern. Journal of Immunorehabilitation. 1994. N 1. Suppl. P. 81-82.
40. Булычев Л.Е., Сергеев А.Н., Рыжиков А.Б. и др. Эффективность лечебно-профилактического действия иммуномодуляторов при экспериментальной инфекции, вызванной возбудителями венесуэльской энцефаломиелита лошадей // Антибиотики и химиотерапия. 1995. Т.40, № 5. С.28- 31.
41. Геворкян М.Г., Масычева В.И., Шевелева Г.К., Габрилович Д.И. Эффект иммуномодулятора ридостинна мононуклеарные клетки ВИЧ-инфицированных больных // 2-й Российский национальный конгресс "Человек и лекарство". М., 1995. С.309.
42. Калиберов С.А., Игнатъев Г.М., Перебоева Л.А., Кашенцева Е.А. Экспериментальное изучение возможности экстренной профилактики боливийской геморрагической лихорадки // Вопр. вирусологии. 1995. Т.40, № 5. С.211-215.
43. Масычева В.И., Игнатъев Г.М., Фаина В.А., Даниленко Е.Д. Антигерпетические свойства индуктора интерферона ридостина // СПИД, рак и родственные проблемы.: 3-я международная конференция. СПб, 1995. С.83.
44. Масычева В.И., Левагина Г.М., Кропачева Т.В., Даниленко Е.Д., Игнатъев Г.М., Фаина В.А. Разработка нового высокоэффективного лекарственного средства для лечения герпетической инфекции // Перспективы развития производства биопрепаратов для медицины и сельского хозяйства: Материалы междунар. науч.-практич. конф. Степногорск, 1995. Ч.1. С.181.

45. Сергеев А.Н., Луб М.Ю., Пьянков О.В. и др. Эффективность экстренно-профилактического действия иммуномодуляторов при экспериментальных филовирусных инфекциях // Антибиотики и химиотерапия. 1995. Т.40, № 5. С.724-727.
46. Фаина В.А., Аликин Ю.С., Масычева В.И., Левагина Г.М., Клименко В.П. Исследование биологической активности модифицированных форм рибонуклеиновых кислот на перитонеальных макрофагах мышей. // Съезд физиологов Сибири и Дальнего Востока, 2-й: Тез. докл. Новосибирск, 1995. С.451.
47. Яворовская В.Е., Бондарь И.А., Евстропов А.Н., Колокольцов А.А., Масычева В.И. Индукторы интерферона в клинике сахарного диабета // Актуальные вопросы современной медицины.: Тез.докл. 6-й науч.-практической конф.врачей. Новосибирск, 1995. Т.2. С.351-353
48. Ryzhikov A.V., Bulychev L.E., Sergeev A.N., et al . Protective effect of interferon inducer in aerosol VEE virus challenge experiments.// J. Aerosol Medicine. 1995. V.8, N 1. P. 75 (Fdstr. Of 10th Biennial Congr. Intern. Society for Aerosols in Medicine, Hamilton, Canada, May 15-19, 1995).
49. Баринский И.Ф., Давыдова А.А., Грибенча С.В., Лазаренко А.А. Эффективность индукторов интерферона и камедона в профилактике и лечении экспериментальных альфа- и флавивирусных инфекций //Вопр.вирусологии. 1996. Т.41, № 5. С.133-135.
50. Бондарь И.А..Ридостин в лечении сахарного диабета // Человек и лекарство.: Рос. национальный конгресс: Тез.докл М.,1996. -С.81.
51. Даниленко Е.Д. Двуспиральный индуктор интерферона ридостин. Исторические аспекты и перспективы клинического применения // НИКТИ БАВ: Сб.науч.трудов сотрудников. Бердск. 1996. С.64 -68
- 52.Масычева В.И., Даниленко Е.Д., Игнатьев Г.М., Фаина В.А., Левагина Г.М. Изучение противовирусной активности мази ридостина, на модели экспериментальной герпетической инфекции // НИКТИ БАВ: Сб.науч.трудов сотрудников. Бердск. 1996. С. 68 -77
- 53.Масычева В.И., Морозова Е.Н., Надолинная И.Г. Фармакологический анализ влияния природных двуспиральных нуклеиновых кислот на детоксицирующую функцию печени // НИКТИ БАВ: Сб.науч.трудов сотрудников. Бердск.1996. С.86-91.
54. Malinovskaya V.V., Dlin V.V., Suskova V.S., Talaeva E.Yu., Bashlykov V.M., Budanov S.V., Masycheva V.I., Mashkova E.N. Changes in interferon system and cytokines in children with chronic glomerulo nephritis, complicated by herpes infection, and their correction with interferon inducer and recombinant interferon alpha-2 in combination with antioxidants // Eur.cytokine network. 1996. Vol.7, N.3. P.500.
55. Масычева В.И., Фаина В.А., Левагина Г.М., Игнатьев Г.М., Волкова И.П., Сандахчиев Л.С. Противовирусное средство // Заявка на патент. Справка о приоритете № 96112455 от 18.06.96

56. Аликин Ю.С., Штань А.В., Морозова Е.Н., Пупкова В.И. и др. Индуктор интерферона Ридостин // Положительное решение от 04.03.96 (Заявка № 93002333 др. и от 12.01.93)
57. Бондарь И.А. Масычева В.И., Колокольцов А.А. Влияние ридостина на уровень интерферона и цитокинов при сахарном диабете // Новые методы диагностики, лечения заболеваний и управления в медицине.: Материалы международной науч.-практич. конф. ГОКБ .Новосибирск, 1996. С.35.
58. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии. М. 1996.
59. Ершов Ф.И., Антонова Л.В., Григорян С.С. и др. Нарушения в системе интерферона у пациентов с вирусассоциированными и хламидийными инфекциями // Вопр.вирусологии. 1996. № 4. С.172-174.
60. Масычева В.И., Фаина В.А., Левагина Г.М., Игнатьев Г.М., Волкова И.П., Сандахчиев Л.С. Противовирусное средство // Заявка на патент. Справка о приоритете № 96112455 от 18.06.96
61. Сергеев А.Н., Рыжиков А.Б., Булычев Л.Е. и др. Изучение лечебно-профилактического действия иммуномодуляторов при экспериментальных инфекциях, вызванных вирусами Марбург, Эбола и венесуэльского энцефаломиелита лошадей // Вопр.вирусологии. 1997. № 5. С.226-229.
62. Ридостин ВФС 42-2457-94 Регистрационное удостоверение 95/43/5
63. Натриевая соль двуспиральной рибонуклеиновой кислоты ВФС 42-2643-95 Регистрационное удостоверение 96/50/3

Применение ридостина для лечения вирусных и бактериальных
инфекций и перспективы его использования при заболеваниях
неинфекционной природы

Сборник материалов "Круглого стола" научной конференции

Технический редактор: Т.А.Печуркина

Подписано к печати 2.04.1998 г. Формат _____
Усл.печ.л _____ уч. _____ изд.л _____ Тираж 500 экз.

ЧП Непомнящих А.А.
633190, г.Бердск Новосибирской обл.

*Е.Ю.Талаева, В.В.Малиновская, В.В.Длин, В.С.Сускова, Г.С.Брагина
ПРОТИВОВИРУСНЫЙ И ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЙ ЭФФЕКТЫ
ИНДУКТОРА ИНТЕРФЕРОНА РИДОСТИНА У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ
ВИРУСАССОЦИИРОВАННЫМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ
НИИЭМ им.Н.Ф.Гамалеи РАМН, Москва

Обследовано 160 детей, больных хроническим гломерулонефритом, в возрасте от 3 до 14 лет. Выявлено, что в 25 % случаев гломерулонефрит ассоциирован с цитомегаловирусной инфекцией, с вирусом простого герпеса – в 51,1 % случаев, а совместное выявление АГ ВПГ и ЦМВ составляло 6,2 %. В комплексное лечение включался индуктор интерферона ридостин (двухспиральная дрожжевая РНК). Отмечен противовирусный эффект препарата, причем исчезновение активного АГ ВПГ было более выражено, чем АГ ЦМВ. Программа иммунологического мониторинга включала оценку количества субпопуляций Е-лимфоцитов и их соотношений, натуральных киллеров (НК) и их активной субпопуляции, количество клеток, экспрессирующих пепторны к IL-2 и HLA-АГ на мембране, а также количество активированных клеток. Иммуномодулирующий эффект ридостина заключался в повышении сниженного количества и функциональной активности Т-клеток и их субпопуляций за счет регуляции экспрессии рецепторных структур иммунокомпетентных клеток, повышении количества и активности НК. Повышенное число этих клеток снижалось до нормальных значений.

*// 4-й Российский национальный конгресс "Человек и лекарство". М., 1997. С.236.