ОППОРТУНИСТИЧЕСКИЕ ИНФЕКЦИИ:

ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

ОМСК • 2002

МЕЖДУНАРОДНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК ВЫСШЕЙ ШКОЛЫ

ОМСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
КАФЕДРА ФАРМАКОЛОГИИ ОГМА
ЗАО «БИОМЕДСЕРВИС»

ОППОРТУНИСТИЧЕСКИЕ ИНФЕКЦИИ: ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

ОМСК • 2002

УДК 616-022-002.8/.9

Оппортунистические инфекции: проблемы и перспективы / Под общ. ред. проф. Ю.В. РЕДЬКИНА, канд. мед. наук О.А. МИРОШНИКА и докт. мед. наук В.В. ЛОБОВА - Омск: Омская медицинская академия, 2002. - 100 с.

В сборнике содержатся материалы, полученные при многолетних исследованиях учеными ОГМА и врачами-клиницистами г. Омска, других научных центров и регионов России. В представленных статьях, имеющих обобщающий характер по отношению к здоровью нации, в первую очередь отражены проблемы фармакотерапии инфекционных заболеваний, развивающихся на фоне нарушений иммунной системы. В статьях содержатся сведения, касающиеся вопросов этиологии, патогенеза, эпидемиологии, клиники и лечения актуальных оппортунистических инфекций и, прежде всего, герпетической и цитомегаловирусной инфекций, токсоплазмоза, хламидиоза. Рассматриваются также вопросы диагностики и фармакологической коррекции вторичных иммунодефицитных состояний.

Сборник научных работ рассчитан на ученых, занимающихся проблемами прикладной и молекулярной патологии, и будет, несомненно, полезным для врачей многих специальностей, в том числе инфекционистов, терапевтов, акушеров-гинекологов, педиатров, неврологов, дерматовенерологов, офтальмологов и врачей по клинической лабораторной диагностике. Издание также адресуется аспирантам, клиническим ординаторам и студентам.

Рецензент – заслуженный врач РФ,
доктор медицинских наук, профессор А.И. Новиков

Издано при финансовой поддержке ЗАО «Биомедсервис»

© Омская государственная медицинская академия, 2002

С О Д Е Р Ж А Н И Е

Оппортунистические инфекции в практике врачей различных специальностей

Редькина В.Ю., Редькин Ю.В. Оппортунистические инфекции: новый вызов человечеству (Омск)
Гашина Е.А., Дроздов В.Н. Особенности смешанных герпес- и ЦМВ- инфекций у детей первого года жизни (Омск)
Зайкова Э.Ф., Редькин Ю.В., Долгих Т.И., Сафонов А.Д., Кудря О.А., **Томилова Л.А.** Опорные клинические критерии первичной диагностики оппортунистических инфекций (Омск)
Кириченко С.В., Редькин Ю.В., Бочарников Е.С. Прогнозирование бесплодия у детей и подростков с варикоцеле, осложненного оппортунистическими инфекциями (ОПИ) (Омск)
Кузнецов В.П., Беляев Д.Л., Маркелова Е.В., Бабаянц А.А., Кузнецова С.Ю. Лейкинферон и новая тактика лечения оппортунистических инфекций (Москва, Владивосток)
Майчук Ю.Ф., Андронова Т.М., Казаченко М.А., Позднякова В.В. Применение иммуномодулятора Ликопида в лечении офтальмогерпеса (Москва)
Манухин И.Б., Данченко О.В., Совдагарова Ю.Э. Клинико-иммунологические аспекты эффективности терапии рецидива генитального герпеса у беременных (Москва)
Мирошник О.А. Зайкова Э.Ф. Российский рынок антигерпетических препаратов (Омск)
Прилепская В.Н., Сухих Г.Т., Роговская С.И., Межевитинова Е.А., Костава М.Н., Ванько Л.В., Файзулин Л.З., Логинова Н.С., Матвеева Н.К. Клиническая эффективность и переносимость препарата Эпиген при лечении генитального герпеса у женщин (Москва)
Редькина В.Ю., Редькин Ю.В., Горбачев А.Н., Зайкова Э.Ф. Анализ клинико-лабораторного полиморфизма оппортунистических инфекций у жителей г. Омска (Омск)
Скрипкин Ю.К. Опыт применения панавира в лечении больных герпесом (Москва)
Сызько В.В. , **Долгих Д.В., Годисов А.М.** К вопросу о необходимости расширения объемов обследования на ИППП у мужчин, страдающих хроническими воспалительными заболеваниями урогенитального тракта (Омск)
Шульженко А.Е. Клиническая эффективность и безопасность применения полиоксидония в лечении хронической рецидивирующей инфекции, вызванной вирусами простого герпеса (Москва)

Новые подходы к фармакологической коррекции вторичных иммунодефицитных состояний

Городков Б.Г. Использование иммуномодулятора Деринат в различных областях медицины (Москва)

Казьянин А.В., Волкова Л.В. Аффинолейкин - настоящее и перспективы (Пермь)
Кожемякин Л.А. Механизм действия препарата Глутоксим (Санкт-Петербург)
Кожемякин Л.А., Левашов Ю.Н., Смирнов А.И., Орлов С.В. Применение препарата Глутоксим в качестве иммунологического сопровождения химиотерапии больных немелкоклеточным раком легких (Санкт-Петербург)
Козлов В.К., М.Ф. Лебедев М.Ф., Егорова В.Н. Дисфункции иммунной системы и принципы их коррекции Ронколейкином® (Санкт-Петербург)
Кононов А.В., Ваганова И.Г, Ливзан М.А. Обоснование местного применения Имудона на этапе иммунореабилитации больных хроническим цервицитом (Омск)
Мирошник О.А. Возможности иммуномодулирующей терапии в комплексном лечении онкологических заболеваний (Омск)
Помазанов В.В., Рабинович Э.З., Королева Ю.В. Биологические эффекты пищевой добавки Виусид (Москва)
Сафонов А.Д. Терапевтическая эффективность препарата Глутоксим при лечении вирусных гепатитов (Омск)
Тищенко А.Л. Новый подход к лечению рецидивирующего урогенитального кандидоза с местным использованием иммуномодулятора Гепон (Москва)
Тутельян А.В., Лебедев В.В. Фармакологическая коррекция иммунодефицитных состояний регуляторным пептидом Имунофан (Москва)

ОППОРТУНИСТИЧЕСКИЕ ИНФЕКЦИИ В ПРАКТИКЕ ВРАЧЕЙ РАЗЛИЧНЫХ СПЕЦИАЛЬНОСТЕЙ

В.Ю. Редькина, Ю.В. Редькин

ОППОРТУНИСТИЧЕСКИЕ ИНФЕКЦИИ: НОВЫЙ ВЫЗОВ ЧЕЛОВЕЧЕСТВУ

Кафедры внутренних болезней №2, фармакологии ОГМА (Омск)

Известный философ Г. Спенсер писал, что наши знания - как шар, чем больше становится его радиус, тем больше возникает точек соприкосновения с неизвестным. Это положение можно полностью отнести к проблеме оппортунистических инфекций (ОПИ). Так, несмотря на то, что в США ассигнования на изучение ОПИ составляют 30-40% от общего бюджета на изучение проблемы ВИЧ-инфекции и СПИДа, до сих пор до конца не выяснены принципиальные моменты иммунопатогенеза и границы клинико-лабораторного полиморфизма таких инфекций, как герпетическая, цитомегаловирусная, токсоплазмоз и др. Это, в свою очередь, во многом обусловливает эмпирический подход к диагностике инфекций и лечению пациентов, имеющих одинаковую или сходную клиническую картину, но совершенно разные причинные отношения в иммунной системе.

К группе оппортунистических принято относить те инфекции, которые манифестно проявляют себя у лиц с иммунодефицитными состояниями любой природы. Инфекции, которые характерно сопровождают терминальную стадию ВИЧ-инфекции, представляют собой особую, четко очерченную группу ОПИ, которую обозначают как СПИД-индикаторные или СПИД-ассоциируемые.

Возбудители ОИ таксономически неоднородны, но имеют некоторые общие свойства:

1) способность персистировать в организме человека с рождения или раннего детства, вызывая латентно протекающие эндогенные инфекции;

2) паразитировать внутриклеточно, особенно в клетках моноцитарно-макрофагальной системы;

3) элиминироваться в норме Т-клетками или макрофагами во взаимодействии с Т-клетками.

На фоне иммунодефицита, вызванного ВИЧ, латентно протекающие СПИД-индикаторные инфекции обостряются, их клиническое течение приобретает необычный характер:

1) инфекции имеют тенденцию протекать с опасной для жизни пациента остротой;

2) имеют тенденцию к диссеминации возбудителя и образованию эктопических очагов;

3) слабо податливы специфической терапии с тенденцией к множественным рецидивам, что особенно характерно для пневмоцистоза, токсоплазмоза, атипичных микобактериозов;

4) возникает слабый специфический иммунный ответ на возбудителя.

У лиц, страдающих вторичным иммунодефицитом, не связанным с ВИЧ, ОПИ имеют стертое клиническое течение, усугубляют имеющийся иммунодефицит, приводя к хроническим рецидивирующим инфекционно-воспалительным процессам во внутренних органах в сочетании с аутоиммунными и иммунокомплексными реакциями.

Интерес к исследованию этой группы заболеваний велик в связи с их широким распространением и крайне неблагоприятным влиянием на уровень здоровья и воспроизводство населения. Известно, что треть населения инфицировано токсоплазмой (инфицированность колеблется от 7 до 80% в зависимости от географического региона). К пятилетнему возрасту около 30% жителей Земного шара инфицируются вирусами простого герпеса 1 и 2 типа, 60% - цитомегаловирусом. Рост заболеваемости ОПИ (особенно вирусными инфекциями) в последние годы связан, вероятно, с антропогенной трансформацией внешней среды, ведущей к развитию различных форм вторичного иммунодефицита. Немалую роль в распространении указанных инфекций играет также сексуальное поведение и широкое распространение наркомании, особенно среди сексуально-активных и трудоспособных лиц. Нельзя не отметить и улучшение качества лабораторной диагностики ОПИ.

Клинические признаки оппортунистических заболеваний описаны достаточно давно. Однако до сих пор широчайший полиморфизм клинических симптомов и их малая специфичность являются причиной несвоевременной диагностики ОПИ врачами всех специальностей, включая терапевтов, неврологов, офтальмологов, гинекологов, дерматовенерологов, к которым впервые обращается за медицинской помощью пациент. Так, по данным специализированного отделения ВИЧ-инфекции и СПИД-маркерных заболеваний Городской клинической инфекционной больницы №1 г. Омска, от момента первичного обращения за медицинской помощью до установления диагноза ОПИ в среднем проходит около полугода, а иногда этот срок растягивается до нескольких лет.

Известно, что при ОПИ возможны различные формы взаимодействия возбудителя с организмом хозяина в зависимости от продолжительности пребывания инфекта в последнем и состояния реактивности макроорганизма. Наиболее распространенный тип взаимодействия обусловлен

длительной персистенцией возбудителя в организме и проявляется 3-я основными формами инфекции: латентной (бессимптомная персистенция возбудителя, при которой нарушается полный цикл репродукции инфекта и он находится в клетках хозяина в виде неких интегрированных структур); хронической рецидивирующей (четкая смена периодов рецидива и ремиссии) и медленной инфекцией (длительный инкубационный период с последующим медленным прогредиентным течением и развитием выраженных клинических симптомов и смерти больного).

Анализ клинико-лабораторного полиморфизма ОПИ свидетельствует о том, что жалобы, заставляющие больного обратиться за медицинской помощью, в большинстве случаев укладываются в рамки астено-вегетативного или астено-невротического синдромов. Так, достоверно чаще других симптомов у больных ОПИ регистрируются субфебрилитет, головная боль, боли в мышцах и суставах, общая слабость и снижение работоспособности. Эти неспецифические симптомы часто сочетаются с признаками поражения органа зрения, полилимфаденопатией, высыпаниями различного характера и локализации, осложненным акушерским анамнезом. У больных ОПИ отмечается значительное снижение качества жизни как по шкале физического, так и по шкале психического здоровья. Вероятно, иммунопатологические сдвиги, являющиеся ведущими в патогенезе любой ОПИ, формируют на начальном этапе болезни некие донозологические изменения, не проявляющиеся какой-либо отчетливой клинической картиной, но регистрируемые при иммунологическом обследовании пациента. А поскольку иммунопатология тесно связана с биохимическими нарушениями, образуя единый симптомокомплекс, в основе которого лежит нарушение клеточного метаболизма в тех или иных органах и тканях, то дальнейшее усугубление иммунодефицита приводит к отдельным органным поражениям. Клиника болезни в этом случае будет определяться локализацией поражения и глубиной расстройств регуляции гомеостаза, обусловленной взаимодействием нервной, эндокринной и иммунной систем. К сожалению, в широкой клинической практике верификация органных поражений при ОПИ на сегодняшний день значительно затруднена.

В последние годы появились убедительные доказательства в пользу того, что при хронических вирусных инфекциях может формироваться пожизненная иммуносупрессия. Использование современных методов молекулярной биологии позволило выделить следующие основные механизмы ее формирования:

1) прямое действие полной или абортивной репродукции возбудителя на структурную и функциональную полноценность лимфоцитов;

2) угнетающее действие на иммунную систему растворимых факторов вирусного или клеточного происхождения, освобождающихся из поврежденных клеток;

3) результат инфицирования и повреждения клеток, ответственных за фагоцитоз;

4) дисбаланс регуляции иммунной системы (в т.ч. и цитокиновой) как следствие развития любого из трех указанных выше механизмов иммуносупрессии.

Иммунологические тесты первого уровня должны быть обязательным компонентом комплексного обследования больных с установленным диагнозом или подозрением на ОПИ. Выбор методики определения того или иного иммунологического параметра осуществляется лечащим врачом из числа доступных с учетом их информативности при ОПИ. Ранее показано, что определение содержания основных популяций и субпопуляций лимфоцитов в лимфоцитотоксическом тесте с использованием моноклональных антител достоверно чаще позволяет выявить дисбаланс Т-клеточного звена иммунитета, тогда как тест с розеткообразованием и теофиллиновый тест не всегда достаточно информативны.

Известно, что при ОПИ характерным является выявление в иммунограмме инфекционного синдрома с признаками поражения слизистых оболочек, элементами аутоиммунизации или аллергизации. Однако трактовка показателей иммунограммы должна производиться с учетом так называемых региональных норм. Для жителей Западно-Сибирского региона в целом характерна формула расстройств иммунного статуса, которая выглядит как В+1IgM+1IgA—1.

Говоря о способах лабораторной верификации диагноза ОПИ, необходимо отметить, что эта область медицинских знаний активно эволюционирует. На сегодняшний день считается, что иммуноферментный анализ в сочетании с определением индекса авидности антител является эффективным скрининговым тестом на ОПИ. В затруднительных случаях для верификации диагноза и уточнения степени активности инфекционного процесса может быть рекомендована полимеразная цепная реакция как наиболее чувствительный, но и наиболее дорогостоящий метод.

В заключение приведем некоторые данные о технологии курации больных ОПИ. По мнению большинства специалистов, занимающихся этой проблемой, улучшение качества жизни больных ОПИ возможно лишь при длительном наблюдении (не менее 1 года) при условии ежеквартального проведения курсов иммунореабилитации, а в случае необходимости, при высоком риске развития рецидива - и межрецидивной химиопрофилактики. Этапная терапия больных ОПИ должна включать:

- этиотропное лечение по принципу минимальной достаточности;
- длительную иммунореабилитацию дискретными курсами иммуноактивных лекарственных комплексов;
- профилактику рецидива (массаж, акупунктура, психотерапия, применение растительных адаптогенов, коррекция нарушенного кишечного биоценоза и др.).

Таким образом, комплексное лечение и ведение больных ОПИ должно осуществляться семейными врачами при активном участии врачей-инфекционистов и клинических иммунологов. Лечение должно иметь своей целью улучшение качества жизни пациента, поддержание его жизненно важных функций, профилактику развития рецидива, нормализацию репродуктивной функции.

Диспансеризацию больных ОПИ целесообразно также осуществлять семейным врачам и врачам общей практики, оценивая не реже одного раза в квартал данные физикального обследования пациента, общеклинических тестов и иммунограммы.

Е.А. Гашина, В.Н. Дроздов

ОСОБЕННОСТИ СМЕШАННЫХ ГЕРПЕС- И ЦМВ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ

Кафедра детских инфекционных болезней ОГМА, Городской клинический перинатальный центр (Омск)

Структура инфекционной патологии человека претерпела существенную эволюцию в последние годы. Появление новых методов диагностики позволило более полно расшифровать спектр инфекционных возбудителей и показало наличие значительной доли смешанных инфекций. У новорожденных детей с внутриутробной инфекцией они составляют от 25 до 66% [1, 2, 5].

Создание ассоциаций приводит к изменению клинической картины и своеобразному течению внутриутробной инфекции [2, 3]. Это создает определенные трудности для ранней диагностики и лечения инфекции, что непосредственно определяет исход заболевания. Однако, несмотря на значительную долю ассоциированных форм, особенности их клинической картины у новорожденных изучены недостаточно, особенно при цитомегаловирусной и герпетической инфекциях.

Наибольший интерес для практического здравоохранения представляет влияние внутриутробных вирусных инфекций, а особенно их ассоциаций, на клиническое течение инфекции на первом году жизни, физическое и нервно-психическое развитие детей. Выявление особенностей течения микст-инфекций позволит оптимизировать схему наблюдения этих детей.

Работа выполнялась на базе ГКПЦ г. Омска в 1999-2002 годах. За последние 5 лет, по данным специализированного центра, отмечается рост ВУИ среди госпитализированных детей в 2,2 раза. Проведено обследование 140 новорожденных с внутриутробной вирусной инфекцией, из них 69 детей с ЦМВИ и 71 – с герпетической инфекцией. После выписки из стационара 89 детей наблюдались в условиях консультативной поликлиники ГКПЦ в течение года. Новорожденные были разделены на 4 группы: 1-я – 37 новорожденных с цитомегаловирусной моноинфекцией; 2-я – 32 ребенка с цитомегаловирусной микст-инфекцией; 3-я – 38 новорожденных с герпетической моноинфекцией; 4-я – 34 новорожденных с микст-инфекцией.

В диагностике этих заболеваний использовались: анализ акушерского и гинекологического анамнеза матерей; клиническое обследование новорожденных по общепринятым методам (А.В. Мазурин, 1999; Н.П. Шабалов, 1998); неврологический осмотр, оценка физического и психомоторного развития. Дополнительные методы исследования включали: общеклинические анализы, рентгенографию органов грудной клетки, ультразвуковое исследование внутренних органов и головного мозга, анализ цереброспинальной жидкости, бактериологическое исследование. Для подтверждения инфекции использовались иммуносерологические и прямые иммуномикроскопические методы. Проведено 716 исследований на базе Центра лабораторной диагностики ОГМА.

С целью установления активности процесса ЦМВ- и ВПГ- инфекций применялся прямой метод диагностики – выявление антигенов в лейкоцитах крови по наличию «ранних белков» вирусов методом иммунофлюоресценции. РИФ для выявления антигена ЦМВ в крови проводилось у 93 больных, в ликворе – у 39. Для выявления антигена ВПГ РИФ проводилась в крови у 70 новорожденных, в ликворе - у 35 детей. Определение ДНК вирусов с помощью ПЦР – у 20 больных. Для установления первичной инфекции определяли низкоавидные «ранние» специфические антитела класса IgG в сыворотке крови. Индекс авидности специфических антицитомегаловирусных антител класса IgG определялся у 47 детей, антигерпетических – у 41 ребенка. Детекцию противовирусных антител осуществляли с помощью иммуноферментного метода с использованием тест-систем, предназначенных для выявления специфических антител классов IgM и IgG. Специфические

антицитомегаловирусные антитела классов IgM и IgG определялись у 73 детей, антигерпетические антитела классов IgM и IgG – у 64 детей. Постановка реакции проводилась унифицировано согласно прилагаемой к каждому набору инструкции.

Статистическая обработка полученных данных проведена с применением непараметрических методов математического анализа. Точное вычисление значимости процентов проведено по методу углового преобразования Фишера. Когда число наблюдений было невелико, применялся точный метод Фишера (Ртмф) и критерий Вилкоксона-Манна-Уитни (P_U). При составлении прогностического алгоритма использовалась неоднородная последовательная процедура распознавания Вальда (Е.В. Гублер, 1996).

При проведении сравнительного анализа анамнестических данных у матерей, дети которых имели ЦМВ- и ВПГ- моно- и микст-инфекцию, было выявлено, что среди матерей детей с ассоциированной цитомегаловирусной инфекцией достоверно чаще отмечался возраст старше 30 лет (34,4%). Среди значительной части матерей детей с ЦМВИ (48,6 и 75,0%) и герпетической (40,5 и 61,8%) микст-инфекциями были осложнения акушерского анамнеза. Отличительной особенностью матерей детей с микст-инфекцией было преобладание среди гинекологических заболеваний бактериального вагиноза. Причем беременность протекала с осложнениями практически у всех пациенток.

Дети всех сравниваемых групп были сопоставимы по сроку гестации, степени недоношенности и параметрам физического развития. При сравнении данных физического развития доношенных и недоношенных детей отдельно выявлено, что масса тела недоношенных детей с ассоциированной цитомегаловирусной инфекцией была достоверно ниже (в 1-й группе - 1890±345 г; во 2-й - 1625±358 г).

У пациентов со смешанной цитомегаловирусной инфекцией нарушение состояния отмечено уже с первых дней жизни и «светлый промежуток» для них не был характерен. Крайне тяжелое состояние в раннем неонатальном периоде имело место только у детей с ассоциированной ЦМВ- инфекцией. Отличий в тяжести состояния в остром периоде при герпетической моно- и микст-инфекциях не было обнаружено.

У детей всех 4 групп клиническая картина в первые дни жизни была неспецифичной. Почти у каждого отмечены нарушения со стороны ЦНС. Более выраженными они были у детей с ассоциированной цитомегаловирусной инфекцией (36,0%). Среди детей с герпетической инфекцией, напротив, тяжелое поражение отмечалось достоверно чаще в случаях с изолированной инфекцией (33,6%).

Ухудшение состояния в более ранние сроки отмечено у новорожденных с ЦМВ-микстинфекцией на 2-3-й день жизни. При поступлении в стационар к концу раннего неонатального периода более выраженная тяжесть состояния была у детей со смешанной цитомегаловирусной инфекцией (крайне тяжелое состояние - у 62,5%). Напротив, достоверных отличий в тяжести состояния в группах с герпетической инфекцией при поступлении выявлено не было.

У новорожденных с микст-инфекциями преобладали генерализованные формы, для большинства из них были характерны дыхательная недостаточность и симптомы инфекционного токсикоза, которые сохранялись длительно при цитомегаловирусной микст-инфекции (34,9±10,3 и 45,2±17,1). Для смешанной цитомегаловирусной инфекции были характерны периодические подъемы температуры, которые носили длительный характер (25,0%). Температурная реакция при герпетической инфекции наблюдалась редко. Изменения температуры тела были более характерными при сочетании герпетической инфекции с цитомегаловирусной. У новорожденных с ассоциированной ЦМВИ гепатомегалия встречалась у всех детей (75 и 100%) и сохранялась до 1,5–2 месяцев (38,2±12,4 и 44,8±23,6).

Синдромы поражения ЦНС регистрировались у всех детей. В остром периоде во всех сравниваемых группах преобладал синдром угнетения. Достоверно чаще у детей со смешанной ЦМВ- и ВПГ- инфекциями наблюдался судорожный синдром. Отличительной особенностью неврологических нарушений при смешанной цитомегаловирусной инфекции было более выраженное угнетение спонтанной двигательной активности (адинамия – 31,3%) и врожденных рефлексов спинального автоматизма (арефлексия – 43,7%). Хотя симптомы поражения нервной системы встречались у большинства, тяжелое поражение мозга в виде менингоэнцефалита, подтвержденное дополнительными методами исследования, отмечено у 31,7% детей 2-й группы и у 23,5% детей 4-й группы.

На втором месте по частоте поражения были органы дыхания. Развитие пневмонии регистрировалось у 71,8 и 64,7% детей со смешанной ЦМВ- и ВПГ- инфекцией, в то время как при моноинфекции воспаление легких наблюдалось в 40,5 и 64,7% случаев. Достоверно чаще пневмония развивалась тогда, когда вирусная инфекция сочеталась с бактериальной или хламидийной инфекциями. Кроме поражения легких, у детей при сочетании ВПГИ с хламидиозом встречалось развитие бронхита и ларинготрахеита.

Поражение почек одинаково часто встречалось у детей 1- й 2-й групп. При герпетической

инфекции почечные заболевания наблюдались только при развитии смешанных форм (41,2%). Причем при сочетании ЦМВ и ВПГ не было отмечено ни одного случая развития пиелонефрита. Достоверно чаще пиелонефрит развивался, когда вирусная инфекция сочеталась с бактериальной флорой и хламидиозом.

По данным НСГ, в остром периоде у детей сравниваемых групп выявлялись отек перивентрикулярных тканей (ПВТ), диффузный отек мозга и признаки незрелости ЦНС. Причем, у новорожденных с цитомегаловирусной микст-инфекцией достоверно чаще отмечался диффузный отек мозга (68,8%). Периинтравентрикулярные кровоизлияния, которые встречались у детей всех групп, при ассоциированной ЦМВИ были более легкими (ПИВК 1-2). Отличительной особенностью смешанной герпетической инфекции являлось частое развитие вторичных геморрагических инсультов, особенно при сочетании ВПГ и бактериальной флоры (21,9%). Перивентрикулярная лейкомаляция в сравниваемых группах выявлялась одинаково часто. Сочетание перивентрикулярной лейкомаляции и периинтравентрикулярных кровоизлияний достоверно чаще регистрировались у новорожденных с цитомегаловирусной микст-инфекцией (24,3 и 43,8%).

Все случаи ЦМВ- и ВПГ- инфекций были подтверждены с помощью лабораторных методов. При цитомегаловирусной инфекции IgM имели место в 13,5% случаев, IgG выявлялись у 97,3% детей. Из группы детей с герпетической инфекцией IgM выявлялись у 4,6% новорожденных, IgG - у 100%.

При ЦМВИ низкоавидные анти-ЦМВ-Ат IgG (ИА<30%) были выявлены в 11 случаях (31,4%), пограничные значения авидности (30-40%) имели место у 14 (40,0%) детей, высокоавидные - были выявлены у 10 (28,6%) детей. У детей с герпетической инфекцией низкоавидные анти-ВПГ-Ат IgG выявлялись у 21 (58,3%) ребенка, у остальных детей индекс авидности составил 60% и выше.

На наличие антигена цитомегаловируса в крови с помощью реакции иммунофлюоресценции было обследовано 57 детей. Антигенемия была выявлена у 52 (91,2%). В 5 случаях, когда антиген в крови не определялся, он присутствовал в ликворе. У 30 детей с тяжелыми поражениями ЦНС исследовалась спинномозговая жидкость. Антиген ЦМВ в ликворе был выявлен в 28 (93,3%) случаях. Из этой группы детей у 24 новорожденных кровь и ликвор на наличие антигена ЦМВ исследовалась параллельно. Достоверных отличий в частоте выявления антигена ЦМВ в крови и ликворе выявлено не было.

В 47 случаях антиген ВПГ определялся в крови и в 24 случаях - в ликворе. В крови у 41 ребенка был выявлен антиген ВПГ. В 6 случаях, когда он отсутствовал, его определяли в ликворе. В спинномозговой жидкости антиген выявлялся у 22 детей. У 15 новорожденных одновременно проводилось исследование крови и спинномозговой жидкости на наличие антигена. Достоверных отличий в частоте выявления антигена ВПГ в крови и ликворе выявлено не было.

Всем новорожденным проводилась интенсивная терапия, направленная на коррекцию витальных функций, поддержание гомеостаза и метаболизма мозга. Назначали базовую антибактериальную терапию. По мере выявления этиологического инфекционного агента назначалась специфическая терапия [4].

К моменту выписки достигнуто клиническое улучшение у половины детей (59,4 и 54,9%), компенсированная гидроцефалия у 13,0 и 15,5%, улучшение со стойкими дефектами – 23,2 и 23,9%, летальный исход наблюдался у 3 (4,4%) детей с ЦМВИ и у 4 (5,7%) с герпетической инфекцией. Оказалось, что основным фактором, оказывающим влияние на исход заболевания как для детей с моно-, так и для детей с ассоциированной герпетической инфекцией, является срок назначения специфической терапии.

После выписки из стационара 89 детей наблюдались в катамнезе в условиях консультативной поликлиники ГКПЦ до 1 года. Из них 53 ребенка были с цитомегаловирусной инфекцией и 44 ребенка - с герпетической инфекцией.

Основные отличия были выявлены между группами в 3-6 мес. В этот период респираторные заболевания перенесли 33,3% пациентов с ЦМВИ и 35,7% с ВПГИ, причем более часто дети с ассоциированной цитомегаловирусной инфекцией. При проведении нейросонографии признаки гидрцефалии выявлялись во всех группах (без достоверных отличий). В этом периоде у 21,6% детей с ЦМВИ и у 35,3% детей с ВПГИ отмечалась отрицательная динамика в течении гидроцефального синдрома, что было достоверно чаще, чем до 3 месяцев (P<0,01). У 3 детей ухудшению состояния предшествовала вакцинация. Клиническое обострение герпетической инфекции наблюдалось в 1 случае в виде появления типичных пузырьков на слизистой губ.

В возрасте 9 месяцев достоверно чаще анемия сохранялась у детей с цитомегаловирусной моноинфекцией (10 и 2). В группе детей с ВПГИ в 2 случаях наблюдался судорожный синдром на фоне респираторной инфекции. У детей с ЦМВИ к 9 месяцу дебютировал эписиндром (9,1%).

К 1 году тяжелые неврологические нарушения (ДЦП, микроцефалия, прогрессирующая гидроцефалия, грубая задержка психомоторного развития) отмечены у 20% детей с ЦМВИ и у 23,1% детей с ВПГИ. Компенсированная гидроцефалия встречалась у 26,0 и 23,1% детей соответственно.

Астеноневротический синдром (2,0 и 5,1%) и поражение печени (2,0 и 2,6%) – в единичных случаях. У половины детей (50 и 43,6%) к году отсутствовали клинические признаки инфекции, нервно-психическое развитие соответствовало возрасту и исход расценивался как благоприятный.

ЛИТЕРАТУРА

1. Выдумкина С.П., Зазимко Л.А., Кузенкова А.В. Частота острой цитомегаловирусной инфекции среди лиц разных возрастных групп // Вопр. вирусологии. - 1999. - №1. - С.19-20.
2. Мальцев С.В., Ожегов А.М., Мякишева Л.С., Шакирова Э.М. Клинико-иммунологические особенности цитомегаловирусной и смешанной с ней инфекции у детей грудного возраста // Казанский мед. журнал. - 1998. - Т.79, №6. - С.411-415.
3. Мясникова К.П., Дроздов В.Н. Смешанные инфекции у детей. - Кемеровское книжное изд-во, Кемерово, 1974. - 156 с.
4. Протоколы диагностики, лечения и профилактики внутриутробных инфекций у новорожденных детей. - М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2001. - 96 с.
5. Щербо С.Н. Роль метода полимеразной цепной реакции в диагностике внутриутробных инфекций // Перинатология сегодня. - 1997. - №3. - С.9-12.

Э.Ф. Зайкова, Ю.В. Редькин, Т.И. Долгих, А.Д. Сафонов, О.А. Кудря, томилова Л.А.

ОПОРНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ПЕРВИЧНОЙ ДИАГНОСТИКИ ОППОРТУНИСТИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ

ГКИБ №1 им. Д.М. Далматова, кафедры фармакологии, инфекционных болезней и ЦНИЛ ОГМА (Омск)

Проблема оппортунистических инфекций (ОПИ) становится все более актуальной и требует пересмотра традиционных подходов в целом к диагностике многих рутинных заболеваний, рассматривающихся врачами разных специальностей как привычные болезни терапевтического, неврологического, гематологического, эндокринологического, гинекологического плана. Анализируя опыт работы последних 10 лет с больными ОПИ, мы полагаем, что врачи диагностируют и упорно, часто безрезультатно, лечат не болезнь, а проявление ОПИ, ориентируясь на органную патологию и не придавая патогенетического значения некоторым не патогномоничным для данных заболеваний проявлениям. Примером могут служить длительный субфебрилитет в течение нескольких лет, лимфаденопатия, поражение дыхательной системы без эффекта проводимой терапии, эрозивный гастрит и колит. Безуспешное лечение неврологической, печеночной и кардиальной патологии вплоть до перикардита и, конечно, многочисленных болезней половых органов как у мужчин, так и у женщин по поводу осложненного анамнеза с повторными выкидышами и другими формами патологии беременности с участием многих специалистов, лишь усложняют проблему.

Несмотря на то, что в последние годы настороженность к ОПИ повысилась у врачей всех специальностей, их своевременная диагностика составляет не более 30% от реальных показателей заболеваемости. Это видно, в частности, по увеличивающемуся в геометрической прогрессии уровню заболеваемости оппортунистическими инфекциями новорожденных и детей, а также женщин репродуктивного возраста.

В настоящее время некоторые ОПИ, например, герпинфекция приобретают характер эпидемии, которую мы «упорно» не замечаем, хотя многие ученые и практики считают, что последняя будет чумой XXI века.

Известно, что ОПИ получают свое развитие на фоне вторичного иммунодефицита. Это спутники и основные могильщики больных ВИЧ-инфекций. Однако ОПИ активизируются и вызывают тяжелые заболевания самостоятельно только у лиц с иммуноскомпроментированной системой, что может быть обусловлено многочисленными неблагоприятными факторами внутренней и внешней среды. В Омском регионе, зоне экологического неблагополучия, каждый 10 житель имеет ту или иную разновидность иммунодефицита. По предварительным данным каждый 3-й житель является носителем вирусов ЦМВИ, простого герпеса, каждый 5-й - возбудителя токсоплазмоза. Это ничто иное, как латентная форма инфекции, которая имеет готовность перехода в активную форму с явным или субклиническим течением на фоне возникшего иммунодефицита.

В настоящее время известно более 20 оппортунистических инфекций. Однако остановимся только на тех, кто сегодня «делает погоду в доме» и является индикатором уровня нездоровья населения: ЦМВИ, герпинфекция, токсоплазмоз, хламидиоз. В течение последних 10 лет мы наблюдали более 2000 больных в 5-м отделении ГИКБ №1 и более 5000 пациентов в амбулаторных условиях СПИД-центра, клинического отдела ЦНИЛа, Диагностического центра.

Диагностика оппортунистических инфекций в ЛПУ города и области остается поздней. Только в 10% случаев она осуществляется на первом году заболевания, в 20% - до 3-х лет, во всех других ситуациях окончательно природа болезни проявлялась к 5-му году заболевания.

Известно, что клиническая диагностика конкретного оппортунистического заболевания очень затруднительна. Однако, зная основные проявления болезни, нередко общие для многих ОПИ, можно с определенной долей вероятности ориентироваться на конкретную патологию, а проводя лабораторный скрининг, уже более точно - на одну или несколько предполагаемых инфекций.

Наиболее общими проявлениями ОПИ являются:

- субфебрилитет от 1 месяца до нескольких лет. Характер его может быть непрерывным или периодическим, но наиболее длительный после перенесенных гриппа и ОРВИ;
- лимфаденопатия шейно-подчелюстная, подмышечная. При ЦМВИ и герпинфекции она, как правило, слабая, размер лимфоузлов не более 1,0х0,8 см в диаметре; они обычной плотности, подвижные и безболезненные.

При токсоплазмозе лимфоузлы уплотнены, часто визуально различимые, чувствительные при пальпации. Нередко симулируют заболевания крови (лимфагрануломатоз, гистоцитоз). Очень часто врачи прибегают к биопсии лимфоузлов, но, не найдя бластоматозного роста, успокаиваются и ведут больных с лимфаденитом, не думая о возможности наличия у пациентов токсоплазмоза. Плохо собирается эпиданамнез, в частности, контакт с кошками, особями сельскохозяйственных животных, а также сырыми продуктами животного происхождения.

При урогенительном хламидиозе и при болезни Рейтера увеличиваются в размерах и становятся болезненными паховые лимфоузлы. К сожалению, при болезни Рейтера врачи не оценивают должным образом клинических признаков: артралгию, уретрит, коньюнктивит. Наличие у мужчины простатита уже является признаком возможного хламидиоза, особенно при наличии указанной триады.

Третьим, опорным признаком ОПИ, является астеновегетативный синдром, который укладывается в разные диапазоны НЦД, энцефалопатии, вегетсосудистой дистонии. При этом «мешающие» симптомы – субфебрилитет, лимфаденопатия, безуспешность лечения намеренно не замечаются. Наиболее ярко неврологическая симптоматика проявляется при токсоплазмозе вплоть до ошибочного диагноза – рассеянный склероз.

Нами зарегистрированы 5 случаев токсоплазмозного менингоэнцефалита при подозрении на рассеянный склероз. У одного пациента выявлены кальцинаты в структурах мозга. Во всех случаях были клинические признаки ОПИ, но они были не замечены врачами. Менее выраженные проявления астеновегетативного синдрома отмечаются при ЦМВИ, диссеминированной герпинфекции (цефалгия, вегетососудистая дистония, астения).

Следующим симптомом является поражение дыхательных путей в виде рецидивирующей ангины, фарингита, ларингита, бронхита, пневмонии. Наиболее часто патология органов дыхания выявляется при герпинфекции, ЦМВИ и пневмоцистозе, лабораторная диагностика которой пока несовершенна.

Настоящим бичом сегодня стал респираторный хламидиоз. Пульмонологи, терапевты заходят в тупик, применяя антибиотики различных групп и, не получив положительного результата, обрекают больных на длительный процесс. Нужно помнить, что респираторный хламидиоз сейчас является ярым конкурентом всех известных этиологических факторов легочной патологии. Там, где нет успеха, необходимо обследовать больного на респираторный хламидиоз ИФА и РИФ. У врачей растет пристрастие к диагнозу бронхиальной астмы. Даже по неполным данным астматоидный бронхит в 50% случаев носит хламидийный характер и излечивается при адекватной терапии.

Следующим симптомом при ОПИ является поражение глаз. За последние годы у нас установился довольно тесный контакт с окулистами. Однако непробиваемой стеной является позднее исследование природы заболевания: длительная местная терапия и только потом – направление на диагностику ОПИ вместо первичного обследования и проведения этиотропной терапии параллельно. Сегодня имеется возможность исследования соскоба со слизистых глаз и других органов на ВПГ, ЦМВ, токсоплазмоз, хламидиоз. По нашим данным, поражение глаз возбудителями ОПИ распределяется следующим образом: ЦМВИ – 40% от больных с глазными проявлениями всех ОПИ, герпинфекция 34,5%, токсоплазмоз 17%, а хламидиоз - 8,5%.

Клиническая форма офтальмопатологии разная: конъюнктивит, неврит, хореотинит, кератит, поражение хрусталика и др. При обнаружении признаков ОПИ врач обязан выяснить состояние остроты зрения при глазной патологии, анамнестически проконсультировав больного у окулиста.

Необходимо отметить, что без общего, комплексного воздействия на больного ОПИ нельзя получить положительного результата коррекции глазной патологии.

Следующим проявлением ОПИ является поражение желудочно-кишечного тракта. Выявлено, что 90% больных ЦМВИ имеют гастродуоденит (от катарального до эрозивно-язвенного). В 1/3 случаев патология ЖКТ является случайной находкой. Однако в этой ситуации врачи видят «только живот», не

замечая таких проявлений ОПИ, как субфебрилитет, лимфаденопатия, поражение глаз и пр. Для вируса простого герпеса характерным также является поражение орофарингиальной области и печени. Нами достоверно был установлен диагноз герпетического гепатита у 6 больных при полном исключении болезней печени другой этиологии. Кроме того, у 7 пациентов нами зарегистрирован токсоплазмозный гепатит–синдром.

Дисфункциональные нарушения сердечно-сосудистой системы обнаруживалось практически у всех больных ОПИ, что существенно усугубляло течение фоновой патологии. У больных был выявлен токсоплазмозный перикардит.

Частым признаком ОПИ являются артралгии, миалгии и невралгии, что было зафиксировано при токсоплазмозе, хламидиозе (болезни Рейтера), а также герпинфекции. При этом артралгии не сопровождались изменениями конфигурации суставов.

При герпесе Zoster невралгии предшествовали высыпаниям за 3-5 дней, но иногда сохранялись до 6 мес. Если герпес Zoster проявлялся высыпаниями на животе или поясничной области, то абдоминальные боли симулировали кишечную непроходимость. Больная с такой симптоматикой находилась в отделении иммунодефицитов ГКИБ №1 в течение 2 месяцев.

Поражение половой сферы наиболее характерны для генитального герпеса и урогенитальной формы хламидиоза, однако методами РИФ в мазках из влагалища часто обнаруживается антиген ЦМВ.

Бичом для женщин и мужчин являются генитальный герпес с яркими высыпаниями, жжением, выделениями различного характера из половой сферы, причем некоторые больные находятся на грани невроза.

Сегодня совместно с гинекологами еще предстоит дать ответ, что является первопричиной – ОПИ или углубление имевшейся ранее патологии, а именно эрозии шейки матки, поликистоза, аднексита, эндометриоза и др. Однако уже можно с уверенностью сказать, что активное воздействие на ОПИ приводит к положительной динамике состояния половой сферы, а иногда и к полному исчезновению клинических признаков.

Благодаря высокой квалификации сотрудников лабораторий АЦЛД и СПИД-центра за последние 5 лет диагностика микст-инфекции возросла в 2 раза. Из всех больных с ОПИ микст-инфекция выявляется у 50,2%, у остальных пациентов регистрируется моноинфекция (из них, 46,8% - серопозитивны только к ЦМВ, 33,5% - к ВПГ, 16,7% - к токсоплазме и 1,5% – к хламидиям).

В настоящее время нет единой клинической классификации оппортунистических инфекций, поэтому на практике используют классификацию МКБ-10.

Нами при герпинфекции выявлены следующие клинические варианты:

- диссеминированная форма в 33% случаев (антиген в крови, полиорганная патология);
- глазная форма в 14,4% случаев;
- везикулезный дерматит и стоматит у 24,4% больных.

При ЦМВИ:

- затяжное поражение дыхательных путей с астмоидным компонентом зарегистрировано у 25% больных;
- глазная форма у 11,5% пациентов;
- гастродуоденит у 86,4% пациентов.

ЦМВИ с поражением мозговых оболочек, сердца, печени, а также опорно-двигательного аппарата встречается в отдельных случаях.

При хламидиозе, как правило, обнаруживаются вагинит, простатит, артралгия, бронхит, пневмония, синдром Рейтера.

Таким образом, среди ОПИ лидирует ЦМВИ, затем идет герпинфекция, токсоплазмоз, хламидиоз. У больных с микст-инфекцией можно выделить до 22 клинических вариантов. При микст-инфекции клинико-лабораторная симптоматика крайне полиморфна. Однако имеются объединяющие признаки – субфебрилитет, лимфаденопатия и полиорганная патология, освещенная выше. Для всех ОПИ характерна хроническая прогрессирующая усталость, слабость, апатия, потливость и, наконец, отчаяние и депрессия от отсутствия улучшения от лечения.

При микст-инфекции в динамике одна инфекция может реактивироваться, другая - уходить в потенцию. Практика показала, что реальный перевод в надежную ремиссию возможен лишь при ежеквартальном курсе лечения с межкурсовой иммунореабилитацией в течение всего первого года лечения. Особенно это касается женщин с отягощенным акушерским анамнезом.

Из 250 женщин, пролеченных 4-кратно по развернутой схеме в течение года, удалось достичь ремиссии у 246 человек на первом году реабилитации. Среди наблюдаемых пациенток моноинфекция регистрировалась в 25% случаев, ЦМВИ – в 62%, герпинфекция – в 24%, токсоплазмоз – в 14%. По неполным данным, имеющимся у нас, родилось 89 сохраненных детей. Однако вследствие отсутствия

точной статистики эта цифра занижена хотя бы из-за того, что после перевода ОПИ в латентную форму и рекомендации на вынашивание беременности, ни одна из обследованных женщин не возвратилась.

Лечение больных ОПИ проводилось в соответствии с рекомендациями. Строго соблюдался основной принцип – сочетание этиотропной терапии с адекватной иммуномодулирующей исходя из данных иммунограммы, исследование которой рекомендуется больным ежеквартально.

Результаты 3-4 курсового лечения следующие: ухудшение – единицы, без перемен – 7-9%, улучшение, стойкая ремиссия – до 92%.

Исходя из всего сказанного, можно выделить следующие проблемы:

1. Низкая ответственность врачей за позднюю диагностику ОПИ без необходимой глубины анализа данных анамнеза и эпидемиологии болезни, тщательного осмотра с выявлением опорных клинических проявлений.
2. Нет единой концепции клинико-диагностического алгоритма и ведения больных с ОПИ (лаборатория, клиника, амбулатория, аптека).
3. Не все врачи могут расшифровать значения лабораторных исследований для последующего определения активности заболевания.

Отсюда неумение врачей, независимо от специализации, определить группу риска по ОПИ. Приведенные проблемы особенно сказываются на женщинах репродуктивного периода с отягощенным акушерским анамнезом. К сожалению, сегодня в Омске нет четкой системы своевременного обследования таких женщин ни у одной службы как программы оздоровления и подготовки их к очередной беременности. Последнее лишь подчеркивает отсутствие взаимодействия участковой и акушерско-гинекологической служб между собой.

С.В. Кириченко, Ю.В. Редькин, Е.С. Бочарников

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ БЕСПЛОДИЯ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ВАРИКОЦЕЛЕ, ОСЛОЖНЕННОГО ОППОРТУНИСТИЧЕСКИМИ ИНФЕКЦИЯМИ (ОПИ)

Перинатальный центр ОКБ, кафедры фармакологии, детской хирургии ОГМА (Омск)

Мужское бесплодие является актуальной проблемой и приобретает особую медицинскую и социальную значимость как у нас в стране, так и за рубежом. Это связано с увеличением частоты заболеваний половых органов у мужчин, ростом аномалий развития, обусловленных влиянием вредных факторов внешней среды, аллергизацией населения, широким и бесконтрольным применением лекарственных средств и другими факторами. Удельный вес бесплодных браков в мире достигает 15%, причем половина из них обусловлена бесплодием мужчин. И это при условии, что примерно 58% заболеваний приходится на детский и подростковый возраст. Среди этих причин огромную роль играют врожденные заболевания урогенитального тракта (в частности, варикоцеле вызывает нарушение фертильности в 40% случаев), а также стали актуальными на сегодняшний день ОПИ. С.Н. Калининой (1997) были обследованы 328 бесплодных мужчин. У 40,5% выявлялись хламидии, у 25,8% - уреаплазмы, у 8,6% - микоплазмы, у 4,9% - генитальный герпес, у 17,2% - смешанная инфекция. При исследовании спермограммы были выявлены различные нарушения сперматогенеза (от самых легких его форм до наиболее тяжелых). После проведенного лечения отмечалась нормализация показателей.

Учитывая это, нами обследованы 112 пациентов в возрасте от 11 до 18 лет, ранее оперированных по поводу варикоцеле во 2-4 стадиях заболевания. Обследование включало в себя изучение истории болезни, осмотр, анализ спермо- и иммунограмм. Сроки от оперативного вмешательства до проведенного обследования составили включительно от 1 до 5 лет.

У абсолютного большинства пациентов объективный осмотр отклонений от нормы не выявил, за исключением 12 больных, у которых отмечалась гипоплазия левого яичка. Анализ спермограммы показал у 40% подростков нормальное течение сперматогенеза, а у остальных 60% установлены различные отклонения от нормы. У 55% обследованных из последней группы отмечалась астенозооспермия различных степеней с преимущественным преобладанием второй и третей. У 7 пациентов выявлена азооспермия, у остальных - олигозоо - астенозооспермия 2-3 степени и их различные сочетания.

Также, учитывая огромное значение в развитии бесплодия при варикоцеле, отводящееся сдвигам в иммунной системе, нами была предпринята попытка проанализировать иммунологический статус (с обязательным обследованием на ОПИ). Из общего числа обследованных иммунограммы проанализированы у 81 пациента. При этом были установлены следующие феномены иммунологического статуса:

1. Т-иммунодефицит (клеточный иммунодефицит различной степени).

2. Наличие полного или частичного иммунокомплексного синдрома. Чаще всего обнаруживается эффект потребления комплемента либо повышенная гемолитическая активность. Анализ содержания компонентов комплемента указывает на классический путь активации этой системы.
3. Дефицит системы фагоцитов, слагающийся из недостаточности интегральной функциональной активности данных клеток и снижение их метаболического потенциала.
4. Наличие инфекционного синдрома, часто реализуемого клинико-лабораторными параметрами активности различных оппортунистических инфекций (ЦМВ, хламидиоз, токсоплазмоз, вирус герпеса).
5. Инфекционный синдром фиксировался в активной стадии (без клинически выраженных изменений), который требовал лечения и иммунокоррекции.

Нами также установлено то, что наиболее выраженные нарушения в спермограмме сочетались со значительными сдвигами в иммунограмме и ОПИ в активной стадии. В результатах иммуноферментного анализа титр антител составлял в основном 1: 6400. А наиболее выраженная инфицированность была представлена вирусом герпеса и хламидиями.

Контрольные исследования сперматогенеза и иммунологического статуса проведены у 68 пациентов через 6-8 месяцев от начала этиотропной, иммуномодулирующей и стимулирующей сперматогенез терапии. У абсолютного большинства обследуемых (75%) отмечена полная нормализация показателей иммунограммы и спермограммы. Также фиксировались абсолютно нормальные показатели ИФА. Положительная динамика отсутствовала у пациентов с азооспермией, незначительное улучшение или его отсутствие наблюдалось при олигозоо-астенозооспермии 2-3 степени. Этой группе подростков был назначен повторный курс консервативной терапии.

Выводы:

1. Все дети и подростки с варикоцеле до 14 лет должны до операции проходить обязательное иммунологическое обследование с целью косвенной оценки репродуктивной функции.
2. У подростков старше 14 лет с варикоцеле должны анализироваться иммунограмма и спермограмма.
3. Все дети должны обязательно быть обследованы на оппортунистические инфекции с целью их санации.
4. Дети и юноши, санированные по поводу варикоцеле и имеющие нарушения со стороны репродуктивной функции, осложненные ОПИ, должны находиться на диспансерном учете у андролога и клинического иммунолога.

ЛИТЕРАТУРА

5. Тиктинский О.Л., Михайличенко В.В. // Андрология. - 1999. - №1. – С.118-121.
6. Бавильский Е.Ф., Суворов А.В. // Андрология и генитальная хирургия. – 2000. - №1. – С.42-43.
7. Стукалова Т.И. // Брак и семья. - 2000. –.№2. - С.10-15

В.П. Кузнецов, Д.Л. Беляев, Е.В. Маркелова, А.А. Бабаянц, С.Ю. Кузнецова

ЛЕЙКИНФЕРОН И НОВАЯ ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ ОППОРТУНИСТИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ

НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи (Москва), ВГМУ (Владивосток)

В повседневной практике врач-инфекционист и терапевт практически все свое время тратят на борьбу с оппортунистическими инфекциями. Такие грозные явления нашего времени, как эпидемия вирусных гепатитов В и С, туберкулеза и урогенитальных хламидийно-микоплазменных инфекций, а также госпитальные инфекции, включая сепсис с полиорганной недостаточностью (СПОН) и нозокомиальная пневмония, вызываются условно-патогенными микроорганизмами. Эти возбудители не выделяют активных токсинов, поэтому под контролем адекватно функционирующей иммунной системы вызывать патологический процесс они не способны. Они участвуют в поддержании нормального биоценоза кишечника, легких, кожи и имеют, вероятно, как защитно-приспособительное, так и собственно патологическое значение. Всего лишь 3% от всего разнообразия возбудителей инфекций являются безусловно патогенными и способны преодолевать иммунные барьеры организма. Все остальные составляют группу условно-патогенных возбудителей, вызывающих патологический процесс только при наличии вторичного иммунодефицита (ВИД).

То есть возникновение болезни обусловлено не столько свойствами возбудителя, сколько состоянием иммунной системы макроорганизма. Хотя, конечно, даже при наличии ВИД специфика

поражения, динамика клинических симптомов, органотропность и др. полностью зависят от патогена. Совершенно очевидно, что при оппортунистических инфекциях снижение иммунореактивности, а не факт инфицирования служит первопричиной заболевания.

Это распространяется на все инфекции, вызванные условно-патогенными возбудителями - от раневой стафилококковой и до туберкулеза или гепатита. Понимание того факта, что развитие инфекции обусловливается ВИД, неизбежно приводит к заключению, что тактика лечения инфекций, вызванных условно-патогенными возбудителями, должна строиться прежде всего на использовании иммунокорригирующих препаратов. Последние в комплексе с антимикробными средствами способны восстановить иммунореактивность. Только полное восстановление иммунитета, которое может задерживаться, наряду с редуцированием клинической симптоматики должно рассматриваться как полноценное выздоровление без рецидива. Поэтому использование иммунореабилитационных мероприятий, проводимых после завершения этиотропной терапии, также представляется исключительно важным.

Клиническое проявление инфекции, проведение любой хирургической операции, цитостатическое (лучевая или химиотерапия) лечение солидных опухолей являются достаточным основанием для назначения иммунокорригирующей терапии. В этих клинических ситуациях она просто обязательна.

В настоящей работе проанализированы результаты клинико-иммунологического изучения больших групп тяжелых больных с раневой инфекцией, осложненной различными формами перитонита, сепсисом, в том числе со СПОН, а также нозокомиальной пневмонией и респираторным дистресс-синдромом. Всего под наблюдением было более 400 больных, госпитализированных в различные клиники г. Москвы и Приморскую краевую больницу г. Владивостока. Все больные получали этиотропную терапию, включая антибиотики, в соответствии с чувствительностью возбудителя, симптоматические и общеукрепляющие средства по показаниям. Части больным с легочной патологией, а также СПОН назначали искусственную вентиляцию легких (ИВЛ).

В качестве иммунокоррегирующего препарата использовали Лейкинферон (ЛФ), разработанный еще в начале 80-х годов. Механизмы иммунобиологического действия и клиническое значение ЛФ изложены в обзорах [1, 2].

ЛФ является препаратом комплекса цитокинов первой фазы иммунного ответа (ИФН-α, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-α, МИФ и ЛИФ) в их естественном соотношении. Ампула ЛФ содержит 10 тыс. МЕ ИФН-α, 2 тыс. МЕ ИЛ-1, более 10 тыс. МЕ МИФ. Цитокины, входящие в состав ЛФ, составляют единую функциональную группу, поэтому взаимно потенцируются. Они продуцируются главным образом активированными макрофагами при взаимодействии с антигеном на стадии представления его Т-лимфоциту, когда осуществляется активация Т-лимфоцитов для эффективного распознавания процессированного антигена. По-видимому, вполне правомерно сравнивать ЛФ с действием активированных макрофагов, которые при взаимодействии с антигеном через продукцию цитокинов запускают иммуногенез. Расчет показывает, что по иммунобиологическому действию 1 ампула ЛФ соответствует 1 млрд. активированных макрофагов.

ЛФ применяли в/м через день, на курс не менее 10 инъекций. При выраженной интоксикации первые три дня вводили ежедневно и лишь затем через день.

Что происходит с иммунной системой больного при терапии ЛФ?

По данным табл. 1, полученным в ВОНЦ РАМН (З.Г. Кадагидзе и соавт.), у больных раком молочной железы IIIб ст., у которых проявляется опухоль-зависимая иммунодепрессия, при действии ЛФ увеличивается абсолютное и относительное число Т-лимфоцтов, Т-хелперов, естественных киллерных клеток и других цитотоксических субпопуляций. Вместе с тем, существенно не изменялось или даже несколько снижалось число Т-супрессоров и В-лимфоцитов. Сокращалось и число моноцитарно-миелоидных клеток, но это, по-видимому, было связано с их активацией и миграцией в зону опухоли. Аналогичная картина была характерной и для инфекционных больных. Так, у больных сепсисом со СПОН за 15 суток лечения ЛФ на фоне нарастания Т-лимфоцитов с 1,9±0,2 до 2,9±0,3×10^9 происходит стимуляция пролиферации и дифференцировки Т-хелперов, число которых увеличивается с 41±3 до 55±6%.

Таблица 1

Динамика субпопуляций мононуклеаров в периферической крови под действием ЛФ* у больных раком молочной железы IIIб ст.

Повышение показателей
Т-лимфоциты (CD3+) (количество и %), Т-хелперы (CD4+), ЕК и другие цитотоксические субпопуляции (CD11a, CD11b, CD38)
Активированные мононуклеары, экспрессирующие антигены ГКГ (HLA A-B-C, HLA-DR)

Показатели не изменялись или снижались

Число Т-супрессоров (CD8)
В-лимфоциты (CD22)

Показатели снижались

Клетки моноцитарно-миелоидного ряда (CD15)

** - ЛФ (1 амп.) вводили методом адаптивной иммунотерапии. Эффект развивался в первый день и сохранялся в течение 3-5 дней.*

Стимулирующее действие ЛФ на кроветворение происходит на уровне ранних предшественников, поэтому проявляется в отношении всех клеточных фракций. Это было показано на облученных обезьянах и особенно очевидно проявляется при лучевом лечении солидных опухолей [3, 4]. Клинический опыт показывает, что ЛФ является эффективным средством стимуляции кроветворения при обширных кровопотерях [5], а также при цитостатической химио- или радиотерапии [6, 7]. Улучшение гемодинамики происходит уже после первой инъекции и становится достоверным через 1-2 недели.

ЛФ повышает эффективность иммунного распознавания антигена.

Иммунное распознавание осуществляется антиген-презентирующими клетками (АПК), которые представляют процессированный антиген Т-лимфоцитам в комплексе с собственными антигенами ГКГI (для опухоли и вирусов) и ГКГII (при инфекциях). При этом уровень экспрессии ГКГII чрезвычайно важен, так как именно он определяет эффективность презентации антигена следующим участникам иммунного ответа. При инфекциях и опухолевом росте развитие патологии чаще всего связано с несостоятельностью АПК, у которых процессы иммунного распознавания оказываются подавленными. В специальных исследованиях было показано, что ЛФ активирует экспрессию ГКГ на изолированных моноцитах [8], поэтому точность распознавания антигенов существенно возрастает. Это способствует более эффективному вовлечению в иммунный ответ фагоцитирующих и цитолитических эффекторов, элиминирующих антиген (патоген).

ЛФ восстанавливает взаимодействие эффекторов иммунного ответа, повышая эффективность эрадикации патогена.

При развитии патологического процесса взаимодействие иммунных эффекторов часто нарушается, и нарастают явления «иммунного паралича», характерного, например, для тяжелого сепсиса, осложненного СПОН. В сыворотке больных в десятки раз увеличивается уровень макрофагальных «провоспалительных» цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8 и в 5-7 раз - ИЛ-1. Это отражает повышение интенсивности вовлечения макрофагов и нейтрофилов в воспалительный процесс. Однако при этом уровень ИФН-γ снижается, а ИЛ-10 (более интенсивно) и ИЛ-4, напротив, нарастает. ИФН-γ является маркером Т-хелперов I типа, активирующих клеточные реакции иммунитета (фагоцитоз и цитолиз), а ИЛ-10 - маркером Т-хелперов II типа (активация гуморальных реакций и образования антител). ИЛ-10 является оппозитным цитокином, ингибирующим ИФН-γ и функции Th1. Становится совершенно очевидным, что при инфекционном процессе, когда динамика цитокинов разнонаправлена, происходит нарушение баланса Th1/Th2 и депрессируются клеточные реакции иммунитета, которые отвечают за процессы выздоровления при большинстве инфекций. «Иммунный паралич», по-видимому, связан с явлением гиперпродукции ИЛ-10.

Нарушение соотношения ИФН-γ/ИЛ-10 в патологическом процессе характерно для всех бактериальных инфекций. Например, при перитоните (табл. 2) глубина нарушений этого соотношения зависит от клинической тяжести и составляет 2,5 для серозного и 0,4 для гнойного разлитого перитонита при 0,9 в норме у здоровых лиц. Адекватное лечение сопровождалось повышением этого показателя на 15-е сутки соответственно до 3,5 и 0,4 при этиотропном лечении, и до 11,3 и 0,6 - при иммунокоррекции. Фибринозный перитонит по всем параметрам занимал промежуточное положение.

Таблица 2

Цитокины (пг/мл)	**Серозный перитонит**		**Гнойный перитонит**	
	Дни лечения			
	1-й	15-й	1-й	15-й
	Этиотропная терапия			
ИФН-γ	90±13	88±18	85±15	84±20
ИЛ-10	40±5	25±1	216±17	206±30
ИФН-γ / ИЛ-10	2,5	3,5	0,4	0,4
	Этиотропная терапия + иммунокоррекция ЛФ			

ИФН-γ	85±15	124±20	12±5	45±6
ИЛ-10	42±5	11±1	102±17	80±10
ИФН-γ / ИЛ-10	2,0	11,3	0,1	0,6

В процессе инфекции неуклонно нарастает уровень макрофагального цитокина ФНО-α, который служит основным сигналом для апоптоза иммунных эффекторов. При гнойно-септических заболеваниях экспрессия маркера апоптоза CD95+ увеличивается, что характеризует нарастание апоптоза и затрудняет выздоровление.

При иммунокоррекции ЛФ уровень «провоспалительных» цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-α) снижается, приближаясь к значениям нормы. Это характеризует восстановление функционирования эффекторов, и при нарастании соотношения ИФН-γ/ИЛ-10 преодолеваются явления «иммунного паралича». Снижение апоптоза также характерно при адекватном лечении.

Клиницисту в процессе лечения тяжело протекающей инфекции важно учитывать, что если в ответ на терапию соотношение ИФН-γ/ИЛ-10 растет, то больной имеет хороший прогноз, но если оно падает - прогноз плохой и необходимы срочные меры по иммунокоррекции. Лучшим препаратом для этого является ЛФ.

ЛФ подавляет развитие явлений интоксикации.

Сразу же после начала курса иммунокоррекции ЛФ лейкоцитарный индекс интоксикации по Каль-Калифу (ЛИИ) начинает снижаться, достигая нормальных значений примерно через 2 недели. Параллельно падает число сывороточных белков средней и малой массы и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), а также α2-макроглобулина и α1-анти-трипсина [1]. Происходит выраженное снижение клинических симптомов, связанных с интоксикацией - лихорадочной реакции, болевой симптоматики, расстройств кишечника и др. Эффект проявляется в отношении как бактериальных, так и вирусных (грипп, кишечные вирусы) возбудителей и связан с иммуноактивацией.

ЛФ улучшает клинический результат и снижает стоимость лечения.

Использование иммунокоррекции при лечении инфекций полностью оправдано с экономической точки зрения. Длительность пребывания тяжелых больных на стационарном лечении сокращается в 2-3 раза. Так, в группе больных сепсисом и СПОН, нуждающихся в ИВЛ, нормализация температуры была достигнута в 2,2 раза быстрее, а потребность в ИВЛ с 9 дней была сокращена до 6. Крайне важно, что при этом число неблагоприятных исходов снизилось более чем на 30%.

Таким образом, имеющийся клинический опыт показывает, что иммунокоррекция ЛФ должна стать неотъемлемой частью лечения больных с инфекциями, вызванными оппортунистическими возбудителями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кузнецов В.П., Беляев Д.Л., Бабаянц А.А. // ЖМЭИ. – 1996. - №5. - С.104-110.
2. Кузнецов В.П., Караулов А.В. // Internat. J. Immunorehabiliation. – 1998. - №10. - С.66-75.
3. Иванов А.А., Кузнецов В.П., Уланова А.М. и др. // Радиац. биол., радиоэкол.. – 1998. - Т.38, №1. - С.62-70.
4. Кузнецов В.П. // Internat. J. Immunorehabiliation. – 2000. - V.2,№1, С.100-109.
5. Булава Г.В., Друзенко О.А., Маркова О.А., Биткова Е.Е. Эфферентная и иммунокорригирующая терапия в клинической практике. – Ижевск, Госмедакадемия, 1998. - С.37-39.
6. Кузнецов В.П., Беляев Д.Л. // Актуальные вопросы хирургии. – Ижевск, Экспертиза, 2001 - С.69-73.
7. Кузнецов В.П., Беляев Д.Л., Струсов В.В. и др. // Там же. - С.73-78.
8. Авдеева Ж.И., Медуницина Н.В., Крылов О.Р. и др. // Иммунология. – 1987. - №4. - С.82-85.

Ю.Ф. Майчук, Т.М. Андронова., М.А. Казаченко, В.В. Позднякова

ПРИМЕНЕНИЕ ИММУНОМОДУЛЯТОРА ЛИКОПИД В ЛЕЧЕНИИ ОФТАЛЬМОГЕРПЕСА

НИИ глазных болезней им. Гельмгольца, ЗАО "ПЕПТЕК (Москва)

К числу перспективных иммунотропных лекарственных средств относятся препараты природного происхождения мурамилпептидного ряда, представляющие собой структурный фрагмент клеточной стенки бактерий. Среди них наиболее изучен Ликопид, действующим началом которого является N ацетилглюкозаминил-(1-4)-N-ацетилмурамил-аланил-D-изо-глутамин (ГМДП) и представляет собой

универсальный минимальный компонент клеточной стенки бактерии Lactobacillus bulgaricus, являясь естественным стимулятором иммунной системы человека. В организме здорового человека источником ГМДП является нормальная микрофлора кишечника. Ранее установлено, что ГМДП обладает выраженными иммуномодулирующими свойствами и воздействует в основном на моноцитарно-макрофагальную систему.

Новые перспективы в применении Ликопида открылись после того, как препарат был синтезирован в Институте биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН (В.Т. Иванов и Т.М. Андронова, 1977) [1]. "Разработка и создание биотехнологического производства Ликопида - нового иммунокоррегирующего лекарственного препарата" удостоена премии Правительства РФ за 1996 г. Производство ГМДП налажено фирмой ЗАО "ПЕПТЕК" на базе Института биоорганической химии РАН. Он выпускается в табл., содержащих по 1 и по 10 мг действующего вещества, в упаковке по 10 штук. Решением Фармакологического государственного комитета РФ Ликопид рекомендован к медицинскому применению как у взрослых (1994 г.), так и у детей (1998 г.) при целом ряде заболеваний: при хронических неспецифических заболеваниях легких, для профилактики гнойно-септических послеоперационных осложнений, в составе комплексной терапии туберкулеза, при папилломе шейки матки, псориазе, лейкопении, при хронических вирусных инфекциях, при герпесвирусных поражениях [3].

Проведенные государственные клинические испытания в отделе инфекционных и аллергических заболеваниях глаз Московского НИИ глазных болезней им. Гельмгольца включали следующие формы офтальмогерпеса: древовидный кератит с поражением стромы, картообразный кератит, дисковидный кератит, очаговый и диффузный стромальные кератиты, герпетическая язва роговицы, герпетический кератоувеит.

Клинические испытания проводились в соответствии с правилами GCP (Good Clinic Practice) с применением двойного слепого рандомизирванного контроля. Отмечен выраженный клинический эффект Ликопида в терапии офтальмогерпеса: повышение эффективности комплексной терапии, быстрее купируется воспалительный процесс в тканях глаза, резко сокращается длительность лечения, обеспечивается более значительное повышение остроты зрения, реже наблюдаются рецидивы заболевания [2].

В последние годы наряду с офтальмогерпесом наблюдается быстрый рост хронических инфекционно-воспалительных заболеваний и другой этиологии, характеризующихся вялым, часто рецидивирующим течением, малой эффективностью антибактериальной и симптоматической терапии. Как правило, это связано с наличием тех или иных дефектов в иммунной системе. Проведенные предварительные исследования показали перспективность применения Ликопида для лечения бактериальных и грибковых язв роговицы. Учитывая, что в конечном итоге гибель большинства как внеклеточных, так и внутриклеточных микробов происходит в фагоцитарных клетках - нейтрофилах и макрофагах, при одновременном применении антибиотика и Ликопида по возбудителю наносится "двойной" удар: антибиотик существенно подавляет функциональную активность возбудителя и делает его более чувствительным к киллерному эффекту фагоцита, а Ликопид существенно повышает функциональную активность фагоцита, повышая его способность поглощать и убивать возбудителя. Таким образом, главным принципом применения Ликопида является его одновременное назначение с антимикробными, противовирусными и противогрибковыми препаратами, что ведет к значительному повышению эффективности этих средств и, следовательно, к более быстрому купированию патологического процесса [1].

Другим перспективным направлением может оказаться применение Ликопида в комплексной терапии инфекционно-аллергических и аллергических заболеваний глаз как у детей, так и у взрослых.

Широкому использованию Ликопида в клинической практике как высокоэффективного иммунотропного лекарственного средства в значительной мере будет способствовать также хорошая переносимость препарата в разработанной удобной для применения лекарственной форме в виде таблеток.

Таким образом, проведенные клинические наблюдения позволяют рекомендовать Ликопид в зависимости от тяжести и глубины поражения по следующим схемам:

Схема I - при тяжелом течении заболевания - по 1 таблетке (10мг) внутрь 2 раза в день в течение 3 дней, затем после 3-х дневного перерыва - еще 3 дня лечения.

Схема II - при более легком течении - по 2 таблетки (1мг) 2-3 раза в день, сублингвально, в течение 10 дней.

Схема III - противорецидивное лечение, повторяется через 3-6 месяцев - по 1 таблетке (1мг) 1-2 раза в день в течение 10 дней.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андронова Т.М, Пинегин Б.В. // Terra Medica Nova.- 1999.- №2. – С.38-29.
2. Майчук Ю.Ф, Казаченко М.Л, Щипанова А.И., Анджелов В.О, Кричевская Г.И. // Вестн, офтальмол. - 1997. - №4. – С.23-26.
3. Пинегин Б.В, Яздовский В.В, Борисов А.М., Хорошилова Н.В., Андронова Т.М., Хаитов Р.М. // Метод. реком. №96/181. - М.:2000. - 16 с.

И.Б. Манухин, О.В. Данченко, Ю.Э. Совдагарова

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ РЦИДИВА ГЕНИТАЛЬНОГО ГЕРПЕСА У БЕРЕМЕННЫХ

Кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета ММСУ
(Москва)

На фоне роста ИППП резко возросла роль генитального герпеса (ГГ). По данным ВОЗ, число инфицированных вирусом простого герпеса (ВПГ) составляет около 90% от общей популяции, из которой 11% страдают ГГ; среди женщин репродуктивного возраста, по разным данным, от 7 до 40% имеют ГГ.

Герпетическая инфекция (ГИ) заслуживает особого внимания акушеров, поскольку ее обострение может осложнить течение беременности угрозой прерывания, спонтанным абортом, преждевременными родами, развитием врожденных уродств, внутриутробного инфицирования, внутриутробной гипоксии, гипотрофии, антенатальной гибели плода. Распространенность ГГ у беременных - от 1 до 10%.

Все сказанное диктует необходимость своевременной постановки диагноза и проведения адекватной патогенетической терапии ГГ у беременных, что является трудной задачей в связи с эмбриотоксическим и тератогенным действием химиопрепаратов и иммунокорректоров. Ни один из известных в настоящее время препаратов не способен полностью элиминировать вирус из организма, лечение ГГ направлено на репродукцию вируса при одновременной стимуляции иммунитета. Препаратом выбора в лечении ГГ был и остается ацикловир – противовирусный химиопрепарат. Хотя в литературе имеются сообщения об эффективности ацикловира, нет достаточного количества исследований, подтверждающих безопасность его для плода, и большинство авторов рекомендуют воздерживаться от химиотерапии при рецидивах ГГ у беременных. Одним из направлений терапии ГГ у беременных является использование местных препаратов, влияющих на локальный иммунитет, предотвращающих репликацию вируса в эпителии половых путей. Этим требованиям отвечает препарат Эпиген (фирма «Хеминова Интернейшнл, С.А.», Испания), в качестве активного компонента содержащий 0,1% глицирризиновую кислоту, полученную из корня солодки (glycyrrhiza radix) и обладающую противовирусным и интерфероногенным действием.

Нами пролечено 50 беременных женщин с типичной и атипичной формами рецидива ГГ в 3-м триместре беременности. Им проводилась местная терапия Эпигоном по следующей схеме: в течение 6 дней 6 раз в день, каждые 2-2,5 ч спреем обрабатывались наружные половые органы и обнаженная в зеркалах шейка матки. 10 беременным (1-я группа) проводилась монотерапия Эпигеном, остальным – комбинированная терапия Эпигеном и свечами Виферон-2 (500 тыс. МЕ), содержащими человеческий рекомбинантный ИФН-α_2 А (15 беременных – 2-я группа) и Эпигеном и человеческим иммуноглобулином для внутривенных инфекций (25 беременных – 3-я группа). Свечи Виферон применялись ректально по 2 раза в день в течение 5 дней. Человеческий иммуноглобулин применялся по 25 мл внутривенно капельно, в разведении с 75 мл физиологического раствора медленно в течение 90 мин через день, на курс 3 флакона.

Об эффективности проведенной терапии мы судили по исчезновению клинических симптомов, отсутствию вируса в слизи цервикального канала (применялся метод полимеразной цепной реакции) и по изменению параметров иммунитета. Всем беременным до и после лечения определялись такие параметры иммунитета, как субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови с помощью моноклональных антител антител фирмы «Caltag»: CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD19+ фенотипов; концентрации 3 основных классов иммуноглобулинов (IgG, IgM, IgA) методом радиальной

иммунодиффузии по Манчини и интерфероновый (ИФН) статус, включающий определение уровней сывороточного ИФН, спонтанного ИФН, вирусиндуцированного ИФН-α (индуцированного in vitro вирусом болезни Ньюкасла), митогениндуцированного ИФН-γ (индуцированного фитогеммагглютинином), а также определение чувствительности к интефероногенам.
По полученным нами данным, рецидив ГГ, несмотря на клиническую форму, характеризуется лейкоцитозом, лимфопенией, понижением абсолютного содержания Т-лимфоцитов (CD3+), их субпопуляции Т-хелперов/индукторов, понижением абсолютного содержания естественных киллеров NK-клеток (CD16+), повышением концентрации IgG, понижением концентрации IgM, повышением уровня сывороточного ИФН, угнетением α- и γ-ИФН-ответов.

После проведенной терапии во всех трех группах отмечается понижение лейкоцитов, повышение лимфоцитов, абсолютного содержания NK-клеток, понижение уровня сывороточного ИФН, повышение уровней вирусиндуцированного ИФН-α и митогениндуцированного ИФН-γ, что, несомненно, подтверждает эффективность проведенной терапии.

У исследованных определена высокая чувствительность к таким интефероногенам, как ридостин, циклоферон и неовир. Однако их использование ограничено в связи с недостаточным изучением их влияния на плод. Мы считаем целесообразным продолжить исследования в этом направлении.

Об эффективности лечения свидетельствовал факт рождения у этих беременных детей без клинико-лабораторных признаков ГИ. Таким образом, решение вопросов о проведении мероприятий, направленных на своевременную диагностику и адекватную терапию ГИ, дает возможность получения полноценного потомства у женщин с рецидивирующим ГГ.

О.А. Мирошник, Э.Ф. Зайкова

РОССИЙСКИЙ РЫНОК АНТИГЕРПЕТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

ЗАО «Биомедсервис», ГКИБ №1 им. Д.М. Далматова (Омск)

Последнее десятилетие характеризуется неуклонным ростом герпетических заболеваний у взрослых и детей. В настоящее время описано более 100 типов герпесвирусов, из которых клинически значимы по крайней мере 8 типов:

- Вирус простого герпеса 1 и 2 типов (возбудители простого герпеса (ПГ) кожи и слизистых, офтальмогерпеса, генитального герпеса (ГГ), нейрогерпеса у новорожденных).
- Вирус варицелла-зостер – 3 тип (возбудитель опоясывающего герпеса (ОГ)).
- Вирус Эпштейна—Барра (ВЭБ) – 4 тип (возбудитель инфекционного мононуклеоза, лимфомы Беркитта, рака носоглотки).
- Цитомегаловирус - 5 тип (возбудитель цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ)).
- Герпесвирус 6 типа (вызывает фатальные интерстициальные пневмонии и инфекционные розеолы новорожденных).
- Герпесвирус 7 типа (предположительно вызывает синдромом хронической усталости).
- Герпесвирус 8 типа (ассоциированный с саркомой Капоши и лимфопролиферативными заболеваниями).

Наибольшее клиническое значение представляют заболевания, обусловленные первыми 5 типами вирусов, среди которых, в свою очередь, доминируют инфекции, связанные с вирусом простого герпеса 1 и 2 типов, охватывающими по различным данным от 50 до 100% населения.

Широкое распространение герпесвирусных инфекций диктует необходимость разработки эффективных методов профилактики и лечения разнообразных проявлений данной патологии. Арсенал существующих противогерпетических препаратов за последние несколько лет существенно увеличился [2, 3, 4, 9, 10]. Однако многие из новых препаратов, доступные для использования в клинической практике, практическим врачам не известны. Задачей настоящей работы является ревизия и систематизация препаратов разных фармакотерапевтических групп, применяемых для лечения герпетической инфекции. При этом наибольший акцент сделан на препаратах, применяемых для лечения герпетической инфекции, вызываемой первыми двумя из названных выше типов герпесвирусов.

Среди всех существующих на российском фармацевтическом рынке препаратов нами были отобраны противовирусные или иммуномодулирующие препараты, в сопроводительной документации к которым указано на возможность их применения для лечения герпетической инфекции. Препараты систематизированы по фармакотерапевтическим группам в виде сводной таблицы. Помимо наименования, состава, формы выпуска, фармакологического действия, показаний, способа применения и дозировки препаратов указана также их розничная цена, что должно ориентировать

врача в экономической целесообразности выбора той или иной схемы лечения для пациентов с различным уровнем доходов. В таблице указаны средние розничные цены на иммуноактивные препараты в г.Омске (в аптеке ЗАО «Биомедсервис») в первом полугодии 2002 г.

В таблицу не вошли традиционно упоминающиеся в обзорах данной тематики [2, 3, 4, 9, 10] препараты, производство которых в России остановлено (хелепин, флакозид, флореналь, таблетированная форма бонафтона, теброфеновая мазь), еще не начато (гефин (3,13% крем фоскарнета), кемантан, бромантан) или экспорт которых не осуществляется (госсипол, менасин, ларифан, леакадин, крем виразол (рибавирин) и триаптен (фоскарнет), глазные капли вира-МП (видарабин), витоптик (трифлюридин) и берофор). В России в настоящее время не производится и не экспортируется инъекционная форма фоскарнета - препарата резерва при формировании резистентности к ганцикловиру и ацикловиру при лечении ЦМВИ и герпеса у иммунодефицитных больных.

В таблицу не включены цитарабин и рибавирин. Цитарабин нецелесообразно рассматривать как реальный противогерпетический препарат в силу его цитотоксичности и иммуносупрессивного действия. Рибавирин, обладая широким спектром противовирусного действия, вряд ли найдет практическое применение в России в качестве средства для лечения герпеса из-за токсичности, и, в большей степени, из-за высокой стоимости (от 6,5$ за 1 капсулу 200 мг Ребитола производства Шеринг-Плау до 1,3$ за 1 капсулу 200 мг Рибамидила производства ЗАО "Биофарма", Россия).

Основными задачами противогерпетической терапии являются уменьшение клинических проявлений инфекции, частоты рецидивов, а также предупреждение передачи инфекции половому партнеру или новорожденному. Лечение при этом нацелено на подавление репродукции вирусов герпеса в период обострения, формирование адекватного иммунного ответа и его длительное сохранение с целью блокирования реактивации вирусов в очагах персистенции. Существуют два основных подхода к лечению герпетической инфекции:

1. Этиотропная противовирусная терапия

Основное место в этиотропной терапии занимают аномальные нуклеотиды (препараты группы 1.1.). При низкой терапевтической эффективности этой группы препаратов применяются противогерпетические лекарственные средства с другим механизмом противовирусного действия (препараты групп 1.2. и 1.3.). Большинство зарубежных специалистов отдают предпочтение противовирусной химиотерапии аномальными нуклеотидами, так как применение иммуномодулирующих препаратов, по их мнению, нецелесообразно в связи с несформированной концепцией иммунодефицита, возникающего при герпетической инфекции.

В рамках этиотропного подхода к терапии герпетической инфекции выделяют два варианта противовирусной терапии: эпизодическая (в период обострения) и превентивная супрессивная терапия (ежедневно в непрерывном режиме в течение года и более).

2. Комбинированное использование иммуномодуляторов и противовирусных средств

Именно этот комплексный метод лечения хронической рецидивирующей герпетической инфекции получил в России наиболее широкое распространение. Вместе с тем необходимо признать, что в связи с недостаточной расшифровкой иммунопатогенеза герпетической инфекции и наличием в арсенале герпетологов достаточно большого перечня иммуноактивных препаратов, в настоящее время еще не выработана единая схема или тактика иммунотерапии при данной инфекционной патологии. По нашему мнению, при назначении иммуномодуляторов, целесообразно придерживаться общих принципов иммунотерапии, разработанных в ГНЦ «Институт Иммунологии» [8]:

- Иммуномодуляторы назначают в комплексной терапии одновременно с противовирусными средствами. Тем самым достигается эффект двойного удара, когда иммуномодулятор повышает активность иммунной системы, а химиотерапевтическое средство снижает функциональную активность возбудителя.
- Целесообразным является раннее назначение иммуномодуляторов, а именно с первого дня применения химиотерапевтических этиотропных средств.
- При вторичной иммунной недостаточности основанием для назначения иммуномодуляторов является клиническая картина заболевания.
- Применение иммуномодуляторов желательно проводить под контролем иммунного статуса.
- Иммуномодуляторы можно применять в виде монотерапии при проведении иммунореабилитационных мероприятий (т.е. при восстановлении иммунитета после перенесенных инфекционных заболеваний или наличии хронических заболеваний, сопровождающихся иммунодефицитом).

- Изменение какого-либо параметра иммунитета у практически здорового человека не является основанием для назначения ему иммуномодулирующей терапии.

Следуя этим рекомендациям, подключение иммуномодуляторов целесообразно начинать уже в момент обострения хронической герпетической инфекции. Учитывая противовирусную активность интерфероновых препаратов, наиболее оправдано применение препаратов нативных или рекомбинантных интерферонов (группа 2.2.). Препараты интерферонов можно заменять индукторами интерферонов (группа 3.1.), однако в идеальном варианте этому должно предшествовать определение индивидуальной реакции клеток - продуцентов интерферона на индукторы, поскольку резервные возможности интерфероновой системы организма варьируют в широком диапазоне. В острый период также возможно присоединение заместительной терапии иммуноглобулинами [5], содержащими высокий титр специфических нейтрализующих антител против герпесвирусов (группы 2.1.).

По мнению ряда авторов [7], при хронических герпетических и цитомегаловирусных инфекциях наиболее эффективным является нанесение тройного удара по возбудителю: противовирусное средство, иммунотропное лекарственное средство, действующее на макрофаги (например, ликопид, полиоксидоний или миелопид), и препарат интерферонового ряда или индуктор интерферона.

Таблица

Зарегистрированные в России препараты, используемые в лечении больных с герпетической инфекцией

Наименование препарата, состав, форма выпуска, розничная цена производитель	Фармакологическое действие	Показания	Способ применение и дозировка
1. Противовирусные препараты **1.1. Аномальные нуклеотиды**			
Ацикловир, табл. 200 мг №20 (от 2,5 до 30$), табл. 400 мг №20 (6$), фл. для в/в введения 250 мг №5 (60$), крем и мазь 5% - 2, 3, 5 и 10 г (от 1$ до 6$), мазь глазная (Зовиракс) 3% - 4,5 г (9$).	Под действием клеточных ферментов ацикловир превращается в ацикловира трифосфат, включение которого в цепочку вирусной ДНК препятствует дальнейшему образованию вирусной ДНК.	Лечение и профилактика первичных и рецидивирующих инфекций кожи и слизистых оболочек при ПГ, ГГ и ОГ.	По 200 мг 5 раз/сут 5 дней. При иммунодефиците - 400 мг 5 раз/сут или в/в в дозе 5 мг/кг 3 раза/сут. Профилактика рецидивов - 200 мг 4 раза/сут или 400 мг 2 раза/сут. Для лечения ОГ - 800 мг 5 раз/сут в или в/в 5-10 мг/кг 2 раза/сут 7 дней. Крем наносят 5 раз в сутки.
Валтрекс (валацикловир) табл. 500 мг №10 (25$), GlaxoSmithKline (Великобритания)	В организме человека валацикловир превращается в валин и ацикловир, метаболизм которого описан выше.	То же.	Взрослым при ПГ по 500 мг 2 раза в день в течение 5 дней. При тяжелом течении - до 10 дней. При ОГ - по 1000 мг 3 раза в день (7 дней).
Вектавир (пенцикловир), крем 0,1% - 2 г (4,5$), GlaxoSmithKline (Великобритания)	Пенцикловир превращается в пенцикловира трифосфат, который ингибирует репликацию вирусной ДНК.	Герпетический везикулярный дерматит губ в любой клинической стадии.	Взрослым и детям старше 16 лет наносят на высыпания каждые 2 часа днем в течение 4 дней
Фамвир (фамцикловир), табл. 250 мг №21 (112$), Novartis (Швейцария)	Фамцикловир in vivo превращается в пенцикловир и далее в пенцикловира трифосфат, который ингибирует репликацию вирусной ДНК.	Рецидивы ПГ и ГГ, постгерпетическая невралгия, превентивная терапия часто рецидивирующего ПГ, ГГ или ОГ.	При остром ПГ и ГГ - по 250 мг 3 раза в день 5 дней, при рецидиве - по 125 мг 2 раза в день 5 дней; для профилактики - по 250 мг 2 раза в день. При остром ОГ - по 250 мг 3 раза в день 7 дней.
Цимевен (ганцикловир), фл. для инъекций 500 мг (60$) или капс. 250 мг №84 (570$), F.Hoffman-La Roche (Швейцария)	Ганцикловир метаболизируется в ганцикловир трифосфат с последующим подавлением синтеза вирусной ДНК.	К ганцикловиру чувствительны герпесвирусы 1, 2, 3, 4, 5 и 6 типов. Основное показание - лечение и профилактика угрожающей жизни или зрению ЦМВИ.	В/в по 5 мг/кг каждые 12 ч (10 мг/кг/сут) в течение 14-21 дня. Для поддерживающей терапии назначают в капсулах внутрь в дозе 6 мг/кг 5 раз в неделю или 5 мг/кг ежедневно.

Гевизош (эпервудин), мазь 0,8% - 10 г (7$), Biogal (Венгрия)	Эпервудин встраивается в ДНК инфицированной клетки, препятствуя репликации вирусной ДНК.	Лечение острых, хронических и рецидивирующих форм ПГ, ГГ и ОГ.	Наносится на пораженные участки кожи 3-5 раз в день в течение 3-5 дней. Срок лечения может быть продлен до 6-12 дней.
Офтан IDU (идоксиуридин), 0,1% р-р во фл. по 10 мл (2$), Santen (Финляндия)	Совпадая по химической структуре с тимидином вирусной ДНК, при синтезе вирусной ДНК заменяет его, что ведет к образованию дефектных вирионов.	Герпетический кератит.	Закапывают в конъюнктивальный мешок каждый час в течение дня и каждые 2 ч в течение ночи, курс лечения не более 3 недель.
1.2. Специфические ингибиторы			
Алпизарин (мангиферин) - вещество ксантоновой природы, получаемое из листьев манго), табл. 0,1 г №20 (3$), мазь 5 или 2% - 10 г (1,5$), ПЭЗ «ВИЛАР»	Ингибирует репродукцию герпесвирусов. Усиливает продукцию гамма-интерферона клетками крови, стимулирует клеточный и гуморальный иммунитет.	Острые и рецидивирующие формы ПГ, ГГ, ОГ, вирусные заболевания слизистой оболочки полости рта.	Взрослым и детям старше 12 лет по 1-2 табл. 3-4 раза в день, от 6 до 12 лет - по 1 табл. 2-3 раза в день, 1 года до 6 лет - по 1/2 -1 табл. 2-3 раза в сут. Накожно - 5% мазь, на слизистые - 2% мазь. Курс лечения до 30 дней.
Гипорамин (экстракт полифенольного комплекса галлоэллаготанинов из листьев облепихи крушевидной), табл. 20 мг №20 (1$), ПЭЗ "ВИЛАР	Противовирусная активность связана с ингибицией вирусной нейраминидазы и индукцией выработки эндогенного интерферона.	ПГ и ЦМВ инфекция, грипп типов А и В, ОРВИ.	При лечении герпеса и ЦМВИ у взрослых и детей старше 12 лет: 20 мг 4-6 раз в день; у детей 6-12 лет: 20 мг 3-4 раза в день. Дети от 3 до 6 лет: 10-20 мг 2-4 раза в день в течение 3 нед. Курсы повторяют несколько раз.
Панавир (гексозный гликозид, получаемый из побегов картофеля), амп. 0,01% - 2 мл, (30$), ГУ "Мосхимфармпрепараты" по заказу ООО "Флора и Фауна +".	Связывается с гликопротеидами оболочки вируса и блокирует его проникновение в клетку, препятствуя, тем самым, размножению вирусов.	Хроническая рецидивирующая герпетическая инфекция (ПГ, ГГ, ОГ), клещевой энцефалит.	При герпесе - 5 мл в/в через 48 ч, повторить курс лечения через 1 месяц или в момент обострения. При клещевом энцефалите - 5 мл в/в с интервалом 48 ч, всего 3 инъекции.
Панавир защитный гель (косметическое ср-во), туба 3 гр., (3$), ЗАО "Зеленая Дубрава" по заказу ООО "Флора и Фауна +" .	То же.	Рекомендуется для использования при ПГ, вульгарных и плоских бородавках, папилломах, остроконечных кондиломах, полипах, моллюсках.	Применяется местно по несколько раз в день от 2 до 30 дней в зависимости и клинических проявлений.
Виру-Мерц-Серол (тромантадин), гель 1% -5 г (4$). Merz (Германия)	Блокирует включение вируса в клетки хозяина.	ПГ, ОГ	Местно, 3-5 раз в день.

Бонафтона мазь 0,5 % - 15 г и 0,05 % - 10 г (0.5$), ЗАО «МПСЗ» и др.	Подавляет синтез цитоплазматических белков, нарушая сборку вирусов ПГ И ОГ, аденовирусов.	Герпетические и аденовирусные кератиты и кератоконъюнктивиты.	Мазь закладывают за нижнее веко 3-4 раза в сутки. Курс лечения составляет 7-10 дней.
Оксолиновая мазь 0,25% - 10 г и 0,3% - 10 г (0,3$). Свыше 10 производителей в России	Вирулицидное действие в отношении герпес, рино- и миксовирусов.	ПГ, ОГ	Мазь наносится на пораженные участки 3 раза в день.
Риодоксоловая мазь - 0,5% - 25 г, 1% - 25 г (0,5$). ЗАО «Фармакон», ЗАО «Биохимик» и др.	Обладает противовирусной и противогрибковой активностью.	Вирусные (в т.ч. герпетические) и грибковые заболевания кожи	Местно 1-3 раза в день в течение 1-4 недель
1.2. Препараты на основе глицирризиновой кислоты			
Эпиген-интим (водный раствор глицирризиновой кислоты), флакон-спрей 60 мл (18$), и **Эпиген крем для губ** - 5 мл (5$), Cheminova (Испания)	Прямое противовирусное противовоспалительное и иммуномодулирующее действие глицирризиновой кислоты.	ПГ, ГГ, ОГ, папилломавирусная инфекция, профилактика вирусных инфекций при половом акте, неспецифический кольпит и вагиноз.	Наносится на пораженную поверхность гениталий и кожи 6 раз в день в течение 5 дней, при упорном течении - в течение 10 дней.
Герпиген – косметическое ср-во, спрей 60 мл (17$), крем для губ - 5 мл (4$), Catalysis (Испания)	Состав и действие средства аналогичны таковым у препарата Эпиген (см. выше).	Устраняет симптомы, вызываемые ПГ, ГГ, ОГ и вирусом папилломы человека.	Наносится на пораженную поверхность гениталий и кожи 6 раз в день в течение 5 дней.
Виусид – БАД (глицирризиновая кислота 40 мг, комплекс аминокислот и витаминов), пакет 3,2 г № 21 (31$), Catalysis (Испания)	То же.	ПГ, ГГ, ОГ, ЦМВИ, синдром хронической усталости, вирус папилломы человека, вирусные гепатиты и другие хронические вирусные инфекции.	По одному пакету, растворенному в воде, соке или молоке 2-3 раза в день в течение 3 месяцев и более. Показан детям после 5 лет и беременным.
Лакринат – БАД (порошок корня солодки), табл. 200 мг №60 (2$), ООО «ИНАТ-ФАРМА»	Предполагается противогерпетическая активность содержащейся в корне солодке глицирризиновой кислоты.	Лечение и профилактика ПГ и ГГ.	При лечении: 400 мг 2-3 раза в сут; для профилактики: 200 мг 2 раза в сут несколько мес.
Герпинат - крем для губ, косметическое ср-во (экстракт корня солодки) - 1,5 г. (1$), ООО «ИНАТ-ФАРМА»	То же.	Лечение и профилактика герпетических высыпаний на коже и слизистых оболочках.	Наносится на герпетические высыпания или на предполагаемое место их появления.
2. Средства иммунозаместительной и интерферонозаместительной терапии. 2.1. Иммуноглобулиновые препараты			

Иммуноглобулин человека нормальный донорский с титром антител к вирусу простого герпеса (фракция белка сыворотки крови человека), амп. 1,5 мл №10 (10$), Хабаровское и Екатеринбургское предприятия по производству бакпрепаратов	Антитела против вируса ПГ 1 и 2 типа связываются с экстраклеточно находящимися вирусами и нейтрализуют их, также активируют комплемент-опосредованный лизис и антителозависимую клеточную цитотоксичность в отношении инфицированных клеток.	Первичные и рецидивирующие формы герпетической инфекции, герпетическая инфекция у новорожденных, герпетические энцефалиты и энцефаломиелиты, обострение герпетической инфекции во время беременности.	В/м по 3,0 мл в количестве 5 инъекций на курс с интервалом 2-3 сут. Детям в возрасте до 3 лет препарат вводят в/м по 0,15 мл на 1 кг массы тела с интервалом 2-3 сут. У беременных назначается после 12 недели беременности.
Иммуноглобулин человека нормальный донорский с титром антител к ЦМВ (фракция белка сыворотки крови человека), амп. 1,5 мл № 10 (10$), Хабаровское и Екатеринбургское предприятия по производству бакпрепаратов	То же.	Первичная или обострение хронической ЦМВИ у беременных женщин, у детей грудного и раннего возраста, у реципиентов трансплантированной почки и костного мозга.	Беременным – в/м по 3 мл 5 инъекций через 48 ч. Детям до 2 лет – в/м по 0,15 мл на 1 кг массы тела 5 инъекций с интервалом 2-3 сут. Реципиентам органов – в/м по 3 – 4,5 мл в количестве 7-8 инъекций с интервалом 48 ч, повторяя курсы по мере необходимости.
Иммуноглобулин нормальный человека для внутривенного введения (фракция белка сыворотки крови человека), флаконы по 25 мл 5% р-ра, (17 -25$), ГП «ИмБио», Хабаровское предприятие по производству бакпрепаратов	Содержит антитела против различных возбудителей - вирусов и бактерий (в т. ч. и вируса герпеса). Механизм действия см. выше (недостатком препарата является отсутствие на производствах отбора тех серий препарата, которые содержат наиболее высокие титры антител к вирусу герпеса).	Лечение герпетической инфекции и ЦМВ у беременных после 12 недели беременности.	По 25 мл в/в на 200 мл физиологического раствора 3 раза в неделю (3 курса за беременность).

Цитотект (фракция белка сыворотки крови человека, содержащая высокий титр антител против ЦМВ и других герпесвирусов), ампулы 10% р-ра 10 мл (170$), Biotest Pharma (Германия).	Повышает содержание в организме антител против ЦМВ, вируса ПГ и ВЭБ. Механизм действия см. выше.	ЦМВИ у новорожденных, беременных и у пациентов с иммуносупрессией. Наличие антител к другим типам герпесвирусов предполагает возможность использования препарата для лечения герпеса.	В/в со скоростью не более 20 капель/мин (1 мл/мин) в разовой дозе 2 мл/кг каждые 2 дня до исчезновения клинических симптомов.
2.2. Препараты интерферонов			
Реаферон-ЕС (рекомбинантный интерферон-a2b), амп. 1 млн. №10 (13$), амп. 3 млн. № (17$), амп. 5 млн. №5 (23$), ДГУ ПП "Вектор-Фарм"	Интерферон вызывает синтез в клетках протеинов, которые обеспечивают антивирусный и иммуномодулирующие эффекты, направленные на освобождение клеток от вирусов.	Субконъюнктивально в инъекциях - при стромальных кератитах и кератоиридоциклитах. Местно в форме капель - при конъюнктивите и поверхностных кератитах.	Субконъюнктивально под местной анестезией 60 тыс. МЕ в объеме 0,5 мл ежедневно или через день № 15- 25. Для местного применения 1 млн. МЕ растворяют в 5 мл физ. р-ра и закапывают по 2 капли до 6-8 раз в сут.
Инфагель мазь (рекомбинантный интерферон-a2b), 1 г/10 тыс. МЕ - фл. 2 г (1$), ДГУ "Вектор-Фарм"	То же.	Поражения кожи и слизистых при ПГ, ГГ, ОГ, герпетический стоматит, гингивит.	Наносят на пораженные участки кожи и слизистых оболочек каждые 12 ч в течение 3-5 дней.
Лейкоцитарный интерферон для инъекций (природный лейкоцитарный интерферон) амп. 1 млн. МЕ №10 (160$), ООО "Интекор"	То же.	Среди прочих показаний - рецидивирующий ГГ.	В период обострения в/м по 1-3 млн. МЕ ежедневно в течение 3 дней, затем по 1 млн. МЕ через день еще 2 раза. Суммарно на цикл требуется 5-11 млн. МЕ.
Локферон глазные капли (природный лейкоцитарный интерферон), фл. 8 тыс. МЕ (1$), АООТ "Биомед"	То же.	Конъюнктивиты, кератиты, кератоувеиты герпесвирусной и аденовирусной этиологии.	В острый период закапывают до 8 раз в день, в последующем - 4-6 раз в день, курс лечения составляет от 2 до 4 недель.

Интерферон человеческий лейкоцитарный в свечах, ректальные свечи по 40 тыс. МЕ №10 (15$), НПО "Биомед", ООО «Фермент»	То же.	Среди прочих показаний - ГГ.	Ректально, 1-2 раза в сут, 15 свечей на курс.
Лейкинферон (комплекс альфа-интерферона и острофазовых медиаторов иммунного ответа), ампулы по 10 тыс. МЕ активности интерферона № 10 (51$), ООО "Интекор"	Противовирусная и иммуномодулирующая активность интерферона потенцируются содержащимися в препарате интерлейкинами-1, 6, 12, ФНО, факторами ингибиции миграции макрофагов и лейкоцитов.	Герпес, ЦМВИ, гепатиты, грипп и ОРЗ, другие острые и хронические вирусные инфекции: вирусные стоматиты, иммунодефицитные состояния и др.	В/м инъекции по 10 тыс. МЕ через каждые 24-48 ч. Продолжительность лечения и дозировка подбираются индивидуально.
Кипферон (рекомбинантного интерферон-a2b 500 тыс. МЕ и КИПа 60 мг), вагинальные свечи №10 (8$), ООО "Алфарм"	Противовирусная и иммуномодулирующая активность интерферона потенцируется КИПом (комплекс иммуноглобулинов классов А, G и М).	Установлена эффективность препарата при ГГ, папилломах и кондиломах половых органов.	При ГГ после менструации интравагинально по 1-2 свече два раза в день в течение 10 дней. Такая же дозировка в 3-м триместре беременности.
Виферон свечи (рекомбинантный интерферон-a2b, токоферола ацетат, аскорбиновая кислота), ректальные свечи, Виферон-1 – 150 тыс. МЕ №10 (6$), Виферон-2 – 500 тыс. МЕ №10 (8$), Виферон-3 – 1 млн. МЕ№10 (12$), Виферон-4 - 3 млн. МЕ №10 (22$), ООО «Ферон»	Противовирусная и иммуномодулирующая активность интерферона потенцируется содержащимися в препарате антиоксидантами - витаминами Е и С.	Комплексное лечение широкого спектра вирусных и бактериальных инфекций, в частности, герпеса и ЦМВИ у детей и взрослых, в том числе и у беременных начиная с 3-го триместра беременности.	При лечении герпеса и ЦМВИ детям до 7 лет применяется Виферон-1, детям старше 7 лет и взрослым - Виферон–2 по схеме: ректально 2 свечи ежедневно в течение 10 дней, далее 3 раза в неделю по 2 свечи в сут в течение 1-12 мес. Беременным на сроках с 28 по 34 неделю применяют Виферон-1 по 2 свечи в сут через день 10 свечей, с 35 по 40 неделю - Виферон-2 по 2 свечи в сут ежедневно в течение 5 дней.
Виферон мазь, 1 г/ 200 тыс. МЕ, банка 10 г, (3,5$), ООО «Ферон»	То же.	Герпетические поражения кожи и слизистых.	Наносят на пораженные участки несколько раз в день.
Ребиф (рекомбинантный бета-1а-интерферон), фл. 22 мкг/0,5 мл - 6 млн. МЕ, в упаковке 3 дозы (300$), Serono Pharma (Италия)	См. Реаферон-ЕС	В гинекологии и дерматологии применяется при ПГ, ГГ, ОГ, вирусных папилломах и кондиломах.	При герпесе - 2 млн. МЕ в/м 1 раз в сут в течение 10 дней.
3. Иммуномодуляторы **3.1. Индукторы интерферона**			

Амиксин (тилорон), табл. 125 мг № 10 (26$) или №6 (16$), ООО «ЛЭНС-ФАРМ»	Усиление выработки альфа-, бета-, гамма- интерферонов, иммуномодулирующее действие, прямое подавление репродукции герпесвирусов.	Герпес, ЦМВИ, вирусный гепатит А, В, С и D, инфекционно-аллергические и вирусные энцефаломиелиты, грипп и ОРВИ.	Для лечения герпеса и ЦМВИ по 2 табл. 125 мг в день в первые 2 дня, затем по 1 табл. через 48 ч в течение 4 недель.
Неовир (криданимод), амп.12,5% - 2 мл № 5 (10$), ЗАО "Фармавит"	Стимуляция выработки альфа- и бета-интерферонов, иммуномодулирующее действие.	Среди прочих показаний - ГП, ГГ, ОГ, герпетические энцефалиты ЦМВИ у лиц с иммунодефицитом.	При обострении 2 инъекции в/м по 250-500 мг с интервалом в 24 ч, далее 3 инъекции с интервалом 48 ч. В межрецидивном периоде 250 мг 1 раз в неделю длительно с перерывами через каждый месяц лечения на 4-5 недель.
Циклоферон для инъекций (производное акридонуксусной кислоты), амп. 12,5% - 2 мл № 5 (4,5$), ЗАО «НТФФ ПОЛИСАН»	То же.	Среди прочих показаний - герпетическая инфекция и ЦМВИ, инфекционный мононуклеоз и др. у детей и взрослых.	Препарат вводят в/м на 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20 и 23 день. При сохранении репликации вируса продолжают введение препарата раз в 5 дней в течение 4 недель.
Циклоферон таблетки, 150 мг № 10 (25$), ЗАО НТФФ «ПОЛИСАН»	То же.	То же у взрослых.	При герпесе принимают по 2 – 4 таблетки на прием на 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20 и 23 сутки.
Циклоферон линимент, 5% р-р 5 мл №10 (5$), ЗАО НТФФ «ПОЛИСАН»	То же.	Среди прочих показаний - ГГ у взрослых.	Внутриуретрально или интравагинально по 5 мл один раз в сутки в течение 10-15 дней.
Ридостин для инъекций (натриевая соль дрожжевой РНК), амп. 8 мг №5 (16$), ДГУ "Вектор-Фарм", ООО "Диафарм"	Усиление выработки альфа-интерферона, активация фагоцитоза и естественных киллерных клеток.	ГП, ГГ, ОГ, грипп, урогенитальные инфекционно-воспалительные заболевания .	При ГП, ГГ, ОГ в/м по 8 мг 3-5 инъекций один раз в три дня.
Ридостин мазь, 0,15% - 2 г (1,3$), ООО "Диафарм"	То же.	Профилактика и лечение ГП, ГГ, ОГ, и других вирусных заболеваний.	При герпесе интравагинально или накожно в течение 7 дней в разовой дозе 3 г.
Полудан (комплекс полиадениловой и полиуридиловой кислот), фл. 200 мкг №1 для приготовления глазных капель (1$) и фл. 200 мкг №10 для приготовления раствора для инъекций (7,5$), ЗАО "ЛЭНС-ФАРМ"	Усиление выработки эндогенного интерферона.	Герпетический конъюнктивит, иридоциклит, хориоретинит, герпетический стоматит, фарингит, вульвовагинит, кольпит.	В офтальмологии: субконъюнктивально по 100 мкг ежедневно или через день №15 - 20 на курс или по 1-2 капли 6-8 раз в сут 5-7 дней. При герпетическом фарингите, стоматите, вульвовагините, кольпите - орошения (400 мкг на 10 мл воды) 2-3 раза в день в течение 2-4 дней.

Арбидол, табл. 100 мг №10 (4$), ЗАО "ЛЭНС-ФАРМ"	Иммуномодулирующее, интерфероногенное и антиоксидантное действие.	Рецидивирующая герпетическая инфекция.	Взрослым и детям старше 12 лет - по 0,1 г 3 раза в сут, детям 6-12 лет - по 0,1 г 1 раз в 1 - 3 дня в течение 3-4 недель.
3.2. Иммуномодуляторы, преимущественно действующие на макрофаги			
Полиоксидоний (производное полиэтилепиперазина), фл. 3 мг №5 (20$), фл. 6 мг №5 (26$), ректальные свечи 6 мг №10 (25$), ООО "Иммафарма"	Активация фагоцитирующих клеток, естественных киллеров, стимуляция антителообразования дезинтоксикационное и мембраностабилизирующее действие.	Иммунодефицитные состояния (в составе комплексной терапии), в том числе при хроническом рецидивирующем герпесе.	При рецидивирующем герпесе у взрослых по 6 мг № 10 в/м или в/в через день в сочетании с противовирусными препаратами, интерферонами или индукторами интерферонов.
Ликопид (глюкозаминилмурамилдипептид), табл. 1 мг №10 (5$) и 10 мг №10 (25$), ЗАО «Пептек»	Имунорегуляторный эффект, реализующийся через первичное изменение функциональной активности макрофагов.	У взрослых - при офтальмогерпесе, у детей - при герпетических инфекциях любой локализации.	При офтальмогерпесе по 10 мг 2 раза в сут в течение 3 дней, после перерыва в 3 дня курс лечения повторяют. При лечении герпеса и ЦМВИ у детей от 1 до16 лет по 1-2 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней.
Галавит (производное фталгидрозида), фл. 100 мг №5 (40$), ЗАО "Центр современной медицины "Медикор"	Имунорегуляторный и противовоспалительный эффекты, реализующиеся через изменение метаболической активности макрофагов.	Патогенетическое лечение острых и хронических инфекционных заболеваний, в т.ч. вирусных инфекций (герпес, ЦМВИ)	При рецидивирующем герпесе лечение начинают с в/м введения 100 мг 1 раз в день в течение 5 дней, затем по 100 мг 1 раз в 2 дня еще 15 инъекций.
Тамерит, (тот же состав), фл. 100 мг №5 (40$), ООО "АБИДОФАРМА"	То же.	То же.	То же.
Иммуномодуляторы, преимущественно действующие на Т-лимфоциты			
Имунофан (синтетический гексапептид), амп. 0,005% - 1 мл №5 (7,5$), ООО «НПП «Бионокс»	Имунорегуляторный эффект, реализующийся через Т-лимфоциты, антиоксидантное и детоксицирующее действие.	Профилактика и лечение различных иммунодефицитных состояний, в том числе при герпесе и ЦМВИ.	При оппортунистических инфекциях (герпес, ЦМВИ, токсоплазмоз и др.) в/м по 1 мл 1 через каждые 48 ч, курс лечения 10-15 инъекций.
Ронколейкин (рекомбинантный интерлейкина-2 человека), амп. 500 тыс. МЕ (15$), ООО «Биотех»	Иммуномодулирующее действие, реализующееся через Т-лимфоциты, ведущее к усилению противобактериального, противовирусного, противогрибкового и противоопухолевого иммунного ответа.	Среди прочих перспективных направлений применения препарата – рецидивирующий герпес.	500 тыс. МЕ на 400 мл физиологического р-ра в/в капельно медленно (в течение 4 ч). Курс лечения состоит из 3 введений с интервалом по 48 ч.

Аффинолейкин (низкомолекулярные белки из лейкоцитов человека), амп. по 1 ед. № 10 (15$), НПО "Биомед"	Белки Т-клеточного происхождения восстанавливают иммунореактивность на инфекционные антигены (в том числе на вирус герпеса).	Иммунотерапия острого и рецидивирующего офтальмогерпеса (дополнительно к этиотропным средствам).	Взрослым и детям с 4-летнего возраста подкожно по 0,5-2,0 ед. 1-3- раза в неделю в течение 2-5 недель.
Тактивин (полипептиды из тимуса крупного рогатого скота), амп. 0,01% - 1 мл №10 (4$), АООТ «Биомед»	Нормализует количественные и функциональные показатели Т-системы иммунитета, стимулирует синтез лимфокинов.	Рецидивирующий офтальмогерпес.	Подкожно по 0,01 - 0,025 мг 1 раз в сутки или через день в течение 8-14 дней. Для профилактики - каждые 3-6 месяцев по 0,025 - 0,05 мг через день № 5.
Изопринозин (инозин пранобекс), табл. 500 мг №10 (20$), Biogal (Венгрия)	Увеличивает число Т-лимфоцитов и синтез ими интерлейкина-2, стимулирует хемотаксическую и фагоцитарную активность макрофагов, тормозит размножение вирусов.	Вирусные инфекции, в том числе ПГ, ГГ, ОГ, ЦМВИ, заболевания, вызванные вирусом папилломы человека и др.	При герпесе по 2 табл. 3-4 раза в сутки 5-10, в тяжелых случаях - до 15 дней (лечение продолжают 2 дня после исчезновения симптомов).
Гроприносин (инозин пранобекс), табл. 500 мг №50 (15$), Polfa (Польша)	То же.	Вирусные инфекции, в том числе вызванные вирусом ПГ, ОГ.	По 1-2 табл. в 3-4 приема в течение 5 дней или более, при необходимости курс повторяют через 8 дней.
3.3. Иммуномодуляторы смешанного механизма действия			
Глутоксим (синтетический гексапептид), амп. 1% -1 мл №5 (28$), 1% - 2 мл №5 (36$), 2% - 1 мл №5 (24$), 3% - 2 мл №5 (57$), ЗАО «ФАРМА-ВАМ»	Иммуномодулирующее действие, индукция апоптоза в генетически измененных клетках (в том числе клетках, пораженных вирусами)	Вторичные иммунодефицитные состояния, ассоциированные с инфекционными факторами; потенцирование этиотропной противовирусной терапии.	В/в или в/м ежедневно или через день по 10-60 мг (50-600 мг на курс) в зависимости от тяжести заболевания в сочетании с противовирусными препаратами.
Деринат (натриевая соль нативной ДНК), фл.-капельница 0,25% р-р 10 мл (3$), фл. для наружного применения 0,25% р-р 10 мл (2,5$), амп. 1,5% р-р 5 мл №5 (37$), ЗАО "ФП "Техномедсервис"	Иммуномодулирующее действие, антиишемическое и регенераторное действие, в эксперименте демонстрирует антивирусную активность в отношении ДНК и РНК содержащих вирусов.	Среди прочих показаний - коррекция иммунитета при хронических вирусных инфекциях.	В/м по 5 мл 1,5% через каждые 2-3 дня №5, при герпетическом поражении слизистых – местно 0,25% р-р, при герпетических кератоконъюнктивитах возможно использование в виде глазных капель и субконъюнктивальных инъекций по 0,5 мл 1,5% р-р 1 раз в 2 дня №5.

Ферровир (металлокомплекс натриевой соли нативной ДНК с железом), амп. 1,5% р-р 5 мл №5 (50$), ЗАО "ФП "Техномедсервис"	Иммуномодулирующее действие, восстановление количества Т-лимфоцитов, антивирусное действие в отношении ДНК и РНК содержащих вирусов.	Профилактика и лечение герпетической инфекции у ВИЧ-инфицированных, лечение ВИЧ-инфекции.	В/м 1 раз в сутки по 5 мл 1,5% р-ра №20.
Гепон (синтетический пептид из 14 аминокислот), амп. 2 мг №2 с растворителем (50$), ООО "Иммафарма".	Иммуномодулирующее и противовирусное действие. Усиливает продукцию a- и b-интерферонов, активирует макрофаги, ограничивает выработку цитокинов воспаления, подавляет репликацию вирусов.	Иммунодефицитные состояния, лечение и профилактика оппортунистических инфекций, профилактика и лечение кандидоза слизистых.	Для лечения инфекционных поражений слизистых и кожи у лиц старше 12 лет 1-2 мг в виде 0,02-0,04% раствора. Проводится местная обработка пораженных участков 1 раз в 1-3 дня №3.
Имудон (комплекс лизатов 14 видов бактерий), табл. 50 мг №40 (6$), Solvay Pharma (Германия).	Активирует фагоцитоз, увеличивает содержание лизоцима, количества иммунокомпетентных клеток и sIg G слюны.	Среди прочих показаний – лечение острых герпетических стоматитов.	Табл. для рассасывания – при острых состояниях по 6-8 табл. в день (через каждые 2 ч) до 10 дней, при хронических – по 6 табл. 10-20 дней.
Милайф - БАД (биомасса гриба Fusarium sambucinum), табл. 0.2 №30 (5,0$), Агрофирма "ДИЖА".	Адаптогенное, регенерирующее, дезинтоксикационное, иммуномодулирующее, интерфероногенное действие.	Среди прочих показаний - острые и хронические инфекции вирусной и вирусно-бактериальной этиологии.	При обострении 1-2 день - 400 мг 5 раз в сутки, 3 - 4 дни - 400 мг 3 раза в сутки, далее - 50 мг 2 раза в сутки в течение месяца. Курс повторяется каждые 4 - 6 месяцев.
4. Герпетическая вакцина			
Вакцина герпетическая культуральная инактивированная сухая (инактивированный вирус простого герпеса I и II типов)**,** амп. 0,3 мл №10 (7$), С.-Петербургский НИИ вакцин и сывороток и предприятие по производству бакпрепаратов.	Вакцина стимулирует клеточные механизмы резистентности организма человека к вирусу простого герпеса I и II типов.	Лечение больных герпетической инфекцией с тяжелыми рецидивирующими формами герпетических поражений кожи и слизистых различной локализации.	Цикл лечения состоит из 5 внутрикожных инъекций по 0,3 мл, которые проводят с интервалом в 3-4 дня. Основной курс включает 1 или 2 таких цикла с интервалом между ними в 7-10 дней. Через 6 месяцев проводят повторный курс вакцинации (1-2 цикла по 5 инъекций).

В межрецидивный период иммуномодулирующая терапия направляется на коррекцию цитотоксических свойств эффекторных клеток иммунной системы, обеспечивающих киллинг вирусинфицированных клеток - макрофагов и NK- клеток, Т-лимфоцитов (препараты групп 3.2, 3.3 и 3.4), а также системы интерферонов – основного механизма неспецифической противовирусной защиты организма (препараты групп 2.1, 3.1).

Очевидно, иммуномодулирующая терапия по продолжительности должна составлять период не меньший, чем превентивная противовирусная терапия, и может проводиться курсами на протяжении нескольких лет. При этом выбор иммуномодуляторов, их комбинаций и оценка эффективности иммуномодулирующей терапии осуществляются под контролем иммунного статуса и маркеров активности инфекционного процесса. При отсутствии рецидивов на протяжении не менее 1-2 месяцев проводится терапия противогерпетической вакциной дважды с интервалом в 6 мес.

В заключение необходимо отметить, что герпетическая инфекция до сих пор относится к разряду трудно управляемых хронических инфекционных болезней. Несмотря на значительный перечень противогерпетических препаратов, в настоящее время нет достаточно эффективных, безопасных и общепринятых схем лечения, позволяющих обеспечить полный контроль над течением данного инфекционного процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Глутоксим. Новая идеология сопровождения антибактериальной, противовирусной и противоопухолевой терапии: методические материалы для врачей. – М.: Гелла-принт, 2002. - 86 с.
2. Ершов Ф.И. Антивирусные препараты. – М.: Медицина, 1998. – 192 с.
3. Ершов Ф.И., Оспельникова Т.П. Современный арсенал антигерпетических лекарственных средств // Инфекции и антимикробная терапия – 2000. – Т. 2, №2.
4. Исаков В.А., Исаков Д.В. Современные средства и перспективы терапии герпесвирусных инфекций // TERRA MEDICA nova. – 2001. - №2 (22). - С.6-9.
5. Марченко Л.А., Шуршалина А.В. Обоснование принципов современной терапии генитального герпеса // Гинекология. – 2000. – Т.2, №3.
6. Семенова Т.Б. Генитальный герпес у женщин // Русский медицинский журнал. – 2001. –Т.9, № 6.
7. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Андронова Т.М.. Отечественные иммунотропные лекарственные средства последнего поколения и стратегия их применения // Лечащий врач. – 1998. - №4. - С.46-51.
8. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные иммуномодуляторы: основные принципы их применения // Иммунология. – 2000. - №5. - С.5-8
9. Хахалин Л.Н. Вирусы простого герпеса у человека // Consilium medicum (журнал доказательной медицины для практических врачей). – 1999. – Т.1, №1. С.5-17.
10. Хахалин Л.Н. Герпес-вирусные инфекции в амбулаторной практике // Инфекции и антимикробная терапия. – 2000. – Т.2, №2.

В.Н. Прилепская, Г.Т. Сухих, С.И. Роговская, Е.А. Межевитинова,
М.Н. Костава, Л.В. Ванько, Л.З. Файзулин, Н.С. Логинова, Н.К. Матвеева

ИЗУЧЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ ПРЕПАРАТА ЭПИГЕН ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГЕНИТАЛЬНОГО ГЕРПЕСА У ЖЕНЩИН

Научный Центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН РФ (Москва)

Простой герпес является одной из самых распространенных вирусных инфекций человека. Около 90% населения земного шара инфицировано вирусом простого герпеса (ВПГ), 10-20% из них имеют те или иные клинические проявления (данные ВОЗ, 1989 г.). Это хроническое рецидивирующее заболевание, проявляющееся пузырьковыми высыпаниями на коже и слизистых оболочках. Рецидивирующее течение генитального герпеса наблюдается у 50-75% инфицированных пациентов.

Наряду с острыми формами герпетической инфекции существуют и субклинические, латентные и атипические, трудные для диагностики формы.

Многие случаи герпесвирусной инфекции остаются не распознанными, что может быть объяснено способностью ВПГ к пожизненному персистированию в нервных клетках, суперинфекции и свойством вируса в любое время переходить из латентного состояния в форму, инфекционную для окружающих, независимо от наличия или отсутствия жалоб и клинических проявлений герпеса.

Вертикальная передача ВПГ, приводящая к спонтанным абортам и гибели плода и новорожденного, возможное участие в развитии онкологических заболеваний делает герпесвирусную инфекцию медико-социальной проблемой. В связи с этим поиск и клиническая оценка эффективности новых препаратов для лечения клинических проявлений заболеваний, обусловленных ВПГ, является весьма перспективным и актуальным.

Цель настоящего исследования - оценить эффективность и преемлемость противовирусного препарата Эпиген при герпесвирусной инфекции гениталий у женщин.

Обследовано 18 женщин (в возрасте от 18 до 40 лет) с клиническими проявлениями герпесвирусной инфекции. Наличие инфицирования было доказано путем выявления вирусной ДНК полимеразной цепной реакцией.

До начала и в процессе лечения Эпигеном всем женщинам проводилось:

- общеклиническое обследование,
- анамнез, анкетные данные,
- типирование вируса герпеса полимеразной цепной реакцией,
- определение иммунного и интерферонового статуса.

Оценивались:

- удовлетворенность использованием средства,
- побочные эффекты и осложнения,
- наличие или отсутствие язвенных эрозий,
- частота рецидивов герпесвирусной инфекции.

Изучение эффективности, переносимости и безопасности препарата Эпиген проводилось на основании исчезновения или уменьшения высыпаний и жалоб, анализа частоты и характера побочных реакций и осложнений, изучения параметров иммунного и интерферонового статуса, наличия вируса после лечения при типировании вируса герпеса полимеразной цепной реакцией. Статистическая обработка полученных результатов производилась в соответствии с общепринятыми методами медицинской статистики.

Методика применения препарата заключалась в следующем: обработка пораженных поверхностей кожи и слизистых оболочек Эпигеном проводилась путем распыления препарата 6 раз в сутки в течение 5-7 дней. Во время исследования лечение какими-либо другими противовирусными препаратами не проводилось.

Наблюдение за пациентками осуществлялось через 7-10 дней после окончания лечения и в дальнейшем - с интервалом в 1 месяц в течение полугода.

В процессе постклинического испытания препарата Эпиген амбулаторно обследованы и пролечены 18 женщин (в возрасте от 18 до 40 лет) с клиническими проявлениями герпесвирусной инфекции в стадии обострения.

Все 18 женщин страдали рецидивирующим генитальным герпесом. Давность заболевания до 1 года имело 8 женщин, от 1 до 5 лет - 6, от 6 до 10 лет - 4. Рецидивы 1 раз в месяц имели 3 женщины, 1 раз в 2 месяца – 7, 1 раз в 3 месяца - 8 пациенток. Длительность рецидива до 7 дней была у 7 пациенток, от 7 до 10 дней - у 8, от 11 и более – у 3 женщин. У 5 пациенток из 18 высыпания сопровождались повышением температуры до 37,5 ^{o}C, ознобом, общим недомоганием, регионарным лимфаденитом. Жалобы на зуд и жжение во время обострения отмечали все пациентки.

Таким образом, основную группу составили пациентки с давностью заболевания до 1 года, с рецидивами 4-6 раз в год и с длительностью течения рецидива 6-10 дней. У всех больных до и после лечения проводились исследования иммунной системы с определением некоторых звеньев клеточного, гуморального иммунитета и системы интерферонов.

Клинические наблюдения свидетельствуют о высокой эффективности препарата Эпиген при герпетической инфекции. У женщин с герпетическими высыпаниями на половых органах уже на 2-е сут после начала его использования отмечался обезболивающий и ранозаживляющий эффекты; эпителизация герпетических эрозий происходила, как правило, на протяжении первых 3 дней. Отсутствия клинического эффекта при лечении герпетических поражений у данной группы больных не зарегистрировано. При тестировании ВПГ в материале через 1 месяц после лечения Эпигеном ВПГ не обнаруживалось у 9 пациенток, через 6 месяцев - ещё у 3. На основании анализа иммунного и интерферонового статусов у большинства пациенток до лечения выявлены достоверные изменения в иммунной системе. При анализе исходной иммунограммы обнаружено снижение относительного и абсолютного содержания лимфоцитов $CD3^{+}$- и $CD4^{+}$-фенотипов. Было снижено соотношение регуляторных субпопуляций (CD4/CD8), средняя величина которого составила в нашем исследовании 1,5 при нормативных показателях от 1,7 до 2,6. Отмечено повышение уровня сывороточного IgM (23 7± 18,5 мг %).

Показатели системы ИФН, определяемые до лечения, были практически у всех пациенток изменены: наблюдалось увеличение уровня сывороточного ИФН, тогда как интерфероновая реакция лейкоцитов (ИРЛ) была достоверно ниже нормативов. Анализ иммунограммы, проведенный через 1 месяц после окончания лечения, показал достоверное повышение соотношения CD4/CD8, преимущественно за счет увеличения содержания $CD4^{+}$-клеток, которое достигало нижних значений нормальных величин. Измененные показатели в интерфероновом статусе у большинства пациенток либо нормализовались, либо приближались к нормативным показателям. Клинический эффект сопровождался нормализацией измененных показателей в иммунном и интерфероновом статусах.

Рецидивы в течение 6 месяцев наблюдения возникли у 6 пациенток. Каких-либо аллергических реакций и побочных эффектов при назначении нами Эпиген не отмечено.

Таким образом, Эпиген является высокоэффективным препаратом для наружного лечения проявлений герпетической инфекции, удобен в применении, хорошо переносится больными, не вызывает побочных эффектов и может быть рекомендован для широкого практического применения.

В.Ю. Редькина, Ю.В. Редькин, Э.Ф. Зайкова

АНАЛИЗ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОГО ПОЛИМОРФИЗМА ОППОРТУНИСТИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ У ЖИТЕЛЕЙ г. ОМСКА

Кафедры внутренних болезней и поликлинической терапии, фармакологии ОГМА, ГКИБ №1 им. Д.М.Далматова (Омск)

В группу оппортунистических принято относить инфекции, которые манифестно проявляют себя у пациентов с иммунодефицитными состояниями любой природы. Для города Омска и Омской области особый интерес представляют инфекции, вызванные вирусом простого герпеса 1 и 2 типа (ВПГ-1, 2), цитомегаловирусом (ЦМВ), токсоплазмой. Это объясняется их широким распространением (так, серопозитивность жителей Омской области к ЦМВ в 2000 г. составила 76,1% [1]) и крайне неблагоприятным влиянием на уровень здоровья и воспроизводство населения [2].

Для всех ОПИ характерны следующие свойства: 1) персистенция в организме человека с рождения или с раннего детства со способностью вызывать латентно протекающие инфекции, способные к реактивации в условиях иммунодефицита; 2) внутриклеточное паразитирование, особенно в клетках моноцитарно-макрофагальной системы; 3) элиминация в нормальных условиях Т-клетками или макрофагами во взаимодействии с Т-лимфоцитами [5]. На фоне иммунодефицитных состояний ОПИ имеют тенденцию протекать с опасными для жизни обострениями. Характерна диссеминация возбудителей с обнаружением их в эктопических органах и тканях, низкая чувствительность к специфической терапии и частое рецидивирование, а также слабый специфический иммунный ответ на родственных возбудителей [5].

Манифестируя в условиях иммунологической недостаточности макроорганизма, сами ОПИ могут обусловливать развитие вторичных иммунодефицитов, которые клинически проявляются хроническими рецидивирующими инфекционно-воспалительными процессами в различных органах и тканях [2]. Поэтому оценка иммунного статуса при ОПИ может представлять трудности, связанные с определением причинно-следственных отношений. Длительная антигенная стимуляция оказывает сильное неспецифическое действие на иммунную систему, вызывая скорее иммуносупрессию, чем стимулируя приобретенный иммунитет [4]. По мнению [4], при чрезмерных антигенных нагрузках может наступить функциональный срыв, приводящий к развитию патологии. При этом реакция организма будет клиническим эквивалентом иммунологической недостаточности.

Целью нашего исследования являлось определение границ клинико-лабораторного полиморфизма у больных активной герпетической инфекцией 1 и 2 типов, ЦМВИ, токсоплазмозом и микст-инфекцией, а также выработка диагностического алгоритма данных заболеваний для врача общей практики.

В когортное исследование были включены 230 больных, находившихся на стационарном лечении по поводу рецидива хронической инфек-ции в отделении ВИЧ-инфекции и СПИД-маркерных заболеваний городской клинической инфекционной больницы №1 г. Омска в период с 1997 по 2000 г. Средний возраст пациентов составил 29,1±2,2 лет. Распределение по полу оказалось следующим: 83% составили женщины, 17% - мужчины. Анализ выборки по профессиональному признаку выявил следующее: 24,3% больных нигде не работали; 14,2% обучались в высших и средних учебных заведениях; 20,2% составляли педагоги и медицинские работники; 2,7% - частные предприниматели и 38,6% приходилось на остальные категории. Средний койко-день во время нахождения в стационаре составил 22,7. Все пациенты были разделены на 4 группы по нозологическому признаку. В первую группу вошли 20 больных герпетической моноинфекцией, во вторую - 42 больных ЦМВИ, в третью - 20 больных токсоплазмозом, в четвертую (оказавшуюся наиболее представительной) - 148 больных микст-инфекцией (комбинация выше-указанных возбудителей). Все пациенты прошли комплексное обследование, включавшее сбор жалоб и анамнеза (в том числе эпидемиологического), физикальные методы обследования, общеклинические исследования (общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови, ЭКГ). Проводилась комплексная оценка иммунного статуса больных с исследованием клеточного, гуморального звеньев иммунитета, факторов неспецифической резистентности, интерферонового статуса, уровней ФНО-α и ИЛ-2 в сыворотке крови. Верификацию диагноза производили с помощью серологических (ИФА, РСК, РИФ, определение индекса авидности антител к возбудителю) и микробиологических (ПЦР) методов.

Для обработки и статистического анализа данных использовалась программа Statistica 5.5 для Windows, для расчета моделей принятия диагностических решений на основе метода Байеса - Microsoft

Excel. Для практического использования предложенных диагностических процедур, а также для накопления и обмена данными разработана собственная программа, работающая под операционными системами Windows 9x/Me/NT4/2000/XP. При этом решались следующие задачи: отбор из всей совокупности факторов статистически значимых для выработки рекомендаций по диагностике ОПИ в клинических условиях, синтез диагностических моделей, а также выявление значимых зависимостей между отдельными факторами и группами факторов в пределах каждой когорты с построением корреляционных плеяд.

Анализируемый массив данных имеет ряд особенностей, которые существенно ограничивают выбор статистических методов и заставляют ограничиться только процедурами непараметрической статистики: 1) многие анализируемые параметры являются качественными показателями (бинарными или дихотомическими); 2) сравниваемые группы заметно отличаются по объему; 3) большинство параметров в силу своей природы либо по причине малости выборок имеют распределение, отличное от нормального, либо вообще свободны от распределения. Поэтому любые процедуры, основанные на корреляционном анализе и параметрической статистике, не способны корректно работать с этими данными. Для определения степени зависимости между переменными внутри групп использовался показатель ранговой корреляции Спирмена и построение корреляционных плеяд. Для определения степени отличия по заданному признаку между группами использовался точный метод Фишера и U-критерий Манна-Уитни. Критерий Фишера-Ирвина проверяет нулевую гипотезу о том, отобраны ли две исследуемые бинарные выборки из генеральных совокупностей с одинаковой частотой встречаемости изучаемого признака. U-критерий Манна-Уитни проверяет нулевую гипотезу об одинаковом распределении совокупностей или служит для проверки равенства других характеристик, например, средних величин. Вычисления проводились с уровнем достоверности $P<0,05$.

Предложенная модель диагностики ОПИ включает несколько последовательных этапов: 1) выявление наличия ОПИ; 2) выявление герпетической моноинфекции; 3) выявление токсоплазмоза; 4) выявление ЦМВ-моноинфекции (отличие от группы больных микст-инфекцией). После выделения диагностически значимых признаков их диагностическая ценность определялась по Кульбаку. Для остальных признаков по Вальду были определены диагностические веса и поправочный прогностический коэффициент, характеризующий неравную численность выборок. Вероятность принятия гипотезы о принадлежности пациента к одной из четырех групп вычислялась по формуле Байеса:

$P = 10^{B/10} / (1+10^{B/10})$, где B - сумма прогностических коэффициентов.

Веса значимых для диагностики факторов приведены в табл. 1. Факторы, используемые в диагностических моделях, представлены в табл. 2 в порядке уменьшения веса.

В заключение приведем пример использования предложенного алгоритма.

Больная Б., 23 лет, предъявляет жалобы на зуд и жжение в области наружных половых органов, пузырьковые высыпания на лице и промежности, общую слабость в течение всего дня, субфебрилитет в вечернее время в течение полугода. Из анамнеза заболевания известно, что в течение трех последних лет отмечает частые (более 5 раз в год) пузырьковые высыпания в области носогубного треугольника и промежности, постоянную общую слабость. Около месяца назад перенесла медицинский аборт по поводу неразвивающейся беременности в сроке 8 недель. Из анамнеза жизни выясняется, что с 12 лет наблюдается у терапевта по поводу хронического бескаменного холецистита и нейроциркуляторной дистонии по кардиальному типу. Из возможных факторов риска отмечает парентеральные вмешательства при медицинском аборте. При общем осмотре обращает внимание увеличение подчелюстных и подмышечных лимфоузлов до 1 см в диаметре. В общем анализе крови гемоглобин 130 г/л, СОЭ 12 мм/ч, лейкоцитов $4,5\times10^9$/л (п-1%, с-65%, л-27%, м-7%). В общем анализе мочи, биохимическом анализе крови патологии не выявлено. По ЭКГ легкие метаболические изменения в миокарде. В иммунограмме признаки иммунокомплексного синдрома с угнетением функции фагоцитов (ЦИК по Дижону 2,4 мг/мл; комплексы среднего размера, фиксированы в зоне

Таблица 1

Факторы, используемые в диагностических моделях

1. Отличие больных ОПИ от «здоровой» популяции:	**2. Отличие больных герпинфекцией от остальных больных ОПИ:**

а) увеличение лимфатических узлов всех групп (+); б) фиксация ЦИК в зоне патогенности (+); в) уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) по Дижону выше нормального (+); г) коэффициент патогенности ЦИК больше нормального (+); д) общая слабость в течение дня (+); е) субфебрилитет (+); ж) общая сумма факторов риска в эпидемиологическом анамнезе >2 (+); з) показатель спонтанного НСТ-теста больше нормального (+).	а) герпетические высыпания на коже и слизистых (+); б) сумма факторов риска (-); в) жжение и дискомфорт во влагалище и уретре (+); г) увеличение паховых лимфоузлов (+).
3. Отличие больных токсоплазмозом от остальных больных ОПИ:	**4. Отличие больных ЦМВИ от больных микст-инфекцией:**
а) боли в мышцах и/или суставах (+); б) выезды за пределы Омской области в последние 1,5 года (+); в) увеличение подчелюстных лимфатических узлов (+); г) эозинофилия (+); д) головная боль (+); е) вульгарная сыпь на теле (+).	а) фиксация ЦИК в зоне патогенности (+); б) показатель Еа-РОК меньше нормального (+); в) абсолютное количество теофиллин-резистентных лимфоцитов меньше нормального (+); г) коэффициент патогенности ЦИК больше нормального (+); д) уровень ЦИК по Дижону больше нормального (+); е) уровень сывороточного IgA больше нормального (+); ж) жалобы на расстройство зрения (-); з) субфебрилитет (+).

Таблица 2

Диагностические веса значимых факторов

Фактор	**Выявление ОПИ**	**Выявление герпетической инфекции**	**Выявление токсоплазмоза**	**Отличие больных ЦМВ-моноинфекцией от больных микст-инфекцией**
Субфебрилитет	6,749(-2,324)			
Герпетические высыпания	7,924	7,375(-3,851)		
Головная боль	3,802		2,441(-4,115)	
Общая слабость	5,821(-5,302)	-2,389(4,117		(2,955)
Снижение работоспособности		-4,848		
Увеличение лимфоузлов	10,990(-4,072)		(-4,442)	
Жжение или выделения из влагалища или уретры		10,864		
Жалобы со стороны органа зрения			4,357	-6,711
Боли в суставах			5,036	
Боли в мышцах			24,373	
Выезды за пределы Омской области			5,042	
Контакты с больными ОПИ	-2,697		-5,628	
Сумма факторов риска в эпиданамнезе ≤2	5,131	3,470	-3,408	
Сумма факторов риска >2		-8,126		
Вульгарная сыпь	10,598(-3,483)	-4,232	3,118	
Увеличение подчелюстных лимфоузлов			(-5,032)	
Увеличение подмышечных лимфоузлов		2,583(-2,512)		
Увеличение паховых лимфоузлов		6,953		
Уровень сывороточного IgA ≥ 2,5 г/л		10,854		2,532(-1,249)
Коэффициент патогенности ЦИК >1,24				2,338(-1,716)

Коэффициент патогенности ЦИК >1,1	8,451(-4,771)			
Фиксация ЦИК в зоне патогенности	9,435(-8,679)			-6,982
ЦИК по Дижону > 1,9мкг/мл	8,688(-5,326)			
ЦИК по Дижону > 2,53мкг/мл				2,141(-1,718)
Спонтанный НСТ-тест > 16%	5,051			
ЕаРОК, абс. число>$0,59\times10^9$/л				-2,435(1,382)
Т-резистентные лимфоциты, абсолютное число>$1,41\times10^9$/л				-1,249(2,532)
Поправочный прогностический коэффициент	5,682	-10,953	-9,810	-4,004

патогенности, коэффициент патогенности 1,2; фагоцитоз с латексом 89%; фагоцитарное число 6,5; индекс завершенности фагоцитоза 0,7). При подсчете суммы прогностических коэффициентов получаем: В = 6,749+7,924+5,821+10,990-2,697+8,451+9,435+8,688+ППК = 55,361+5,682 = 61,043, где ППК - поправочный прогностический коэффициент. В этом случае вероятность наличия оппортунистической инфекции у больной Б. равна 0,99(9). Далее диагностический поиск сводится к выяснению вероятности обнаружения у Б. герпетической инфекции. Сумма прогностических коэффициентов В = 7,375-2,389+10,864+3,470+2,583+10,854-10,953 = 21,804. Таким образом, вероятность наличия у Б. герпетической инфекции равна 0,963. Действительно, при детальном серологическом обследовании методом ИФА выявлены IgM к ВПГ-2 в титре 1/100, IgG в титре 1/400 с индексом авидности 24%. Антиген ВПГ-2 в вагинальном секрете методом РИФ ++++.

Предварительное тестирование предлагаемой диагностической модели показало свою эффективность в 93% случаев ее использования у больных ОПИ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Долгих Т.И. Актуальные оппортунистические инфекции: Дисс. … докт. мед. наук. - Омск, 2000. – 258 с.
2. Лысенко А.Я., Турьянов М.Х. ВИЧ-инфекция и СПИД-ассоциируемые заболевания. - Москва, 1996. – 624 с.
3. Мирзоян Ж.В. // Журн. мед. эпидем. и иммунол. - 2001.- №3. - 15-16.
4. Михайленко А.А., Покровский В.И. // Тер. арх. - 1998. - №11. - С.5-9.
5. Klatt E.C., Nichols L., Noguchi T.T // Arch. Pathol. Lab. Med. - 1994. - V.118. - P.884-890.

Ю.К. Скрипкин

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПАНАВИРА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ГЕРПЕСОМ

Кафедра дерматовенерологии МГМУ (Москва)

Генитальный герпес и его рецидивирующая форма (РГГ) является одним из наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), и имеет важное медицинское и социальное значение. Рецидивирующее течение генитального герпеса наблюдается у 50-75% инфицированных больных. Заболевание характеризуется островоспалительными проявлениями, вариабельностью клинической картины и тенденцией к упорному рецидивирующему течению. Особую эпидемическую опасность представляют лица, у которых РГГ протекает атипично или в ассоциации с другими возбудителями (цитомегаловирусами, хламидиями, микоплазмами др.). Многочисленными исследованиями показано существование связи между РГГ и передачей ВИЧ-инфекции, а также развитием онкологической патологии гениталий у женщин. За последние годы во всем мире и в России отмечается тенденция к распространению генитального герпеса. Основными факторами в распространении заболевания являются: большое число сексуальных партнеров, пренебрежение принципами безопасного секса, атипичное (без характерных клинических проявлений) течение и бессимптомный генитальный герпес. В большинстве случаев заражение половых партнеров происходит тогда, когда они либо не знают о наличии инфекции, или при асимптомном выделении вируса у одного из партнеров. Учитывая многообразие клинических проявлений РГГ, лечение остается трудным и не всегда эффективным. Тактика лечения во многом определяется частотой и степенью тяжести обострений, наличием психо-социальных проблем у пациента, иммунным статусом, а также возможностью риска передачи инфекции половому партнеру. В связи с этим поиск и клиническая оценка эффективности новых препаратов для лечения рецидивирующего генитального герпеса является перспективным и актуальным.

Традиционные методы лечения РГГ включают противовирусные препараты различного механизма действия. Как одно из альтернативных средств нами при лечении РГГ был выбран препарат Панавир для внутривенного введения. Основным действующим началом препарата Панавир является полисахарид, получаемый из растительного сырья (ростки картофеля).

Мы применяли Панавир у 100 больных с рецидивом РГГ. Среди них было 42 мужчины и 58 женщин в возрасте от 18 до 57 лет. Длительность заболевания варьировала от 1 года до 15 лет, продолжительность рецидива - от 4 до 8 дней, по частоте рецидивов больные распределялись таким образом: 15 больных отмечали рецидивы 2-3 раза в месяц; у 41 больного – 1 раз в месяц; у 44 больных рецидивы повторялись 5-6 раз в год.

Все 100 больных ранее применяли для лечения противовирусные препараты внутривенно, per os и наружно, но, к сожалению, рецидивы сохранялись.

Препарат Панавир в виде инъекционного раствора назначался в момент рецидива по схеме: 2-х кратные внутривенные инъекции с интервалом 24 ч. Одновременно 35 больным назначали гель Панавир для наружного применения 3-4 раза в день на пораженную поверхность. Контрольный просмотр назначался на 7 день от начала лечения.

У 86 больных наблюдалось сокращение длительности рецидива до 2-4 дней, у 14 больных длительность рецидива сокращалась незначительно до 5-7 дней. Все пациенты отмечали быстрое исчезновение субъективных ощущений в виде зуда, жжения, ускорения процессов образования корочек и эпителизации. Пациенты, применявшие гель, дополнительно отмечали выраженный противовоспалительный, обезболевающий и заживляющий эффекты.

При наблюдении за пациентами в течение 6 месяцев у 64 наблюдалась ремиссия, у 28 пациентов межрецидивный период увеличивался в 2 раза, у 8 пациентов количество рецидивов осталось прежним.

Препарат Панавир применялся у 205 больных с рецидивирующим герпесом на губах.

На момент обращения к врачу у 112 больных наблюдались пузырьковые высыпания на красной линии губ, отечность, чувство зуда и жжения. Частота рецидивов составляла в среднем 1 раз в 2 месяц с увеличением частоты до 2 раз в месяц в осенне-зимний период. Пациентам назначался препарат Панавир для внутривенного введения по следующей схеме: две инъекции внутривенно с интервалом 24-48 ч и гель защитный Панавир наружно на пораженную поверхность 4-6 раз в день в течение 7 дней. На момент второй инъекции все пациенты отмечали прекращение зуда, жжения, покалывания. Через 1-2 дня после начала лечения у 103 пациентов пузырьки спадали, на их месте образовывались корочки, которые отпадали через 2-3 дня. У 9 пациентов развитие рецидива проходило без изменений и завершалось на 7-8 день. За 6-месячный период наблюдения у 97 пациентов рецидивов не было. У 15 пациентов частота рецидивов снизилась в 2-3 раза.

93 пациента обратились к врачу в момент появления первичных субъективных недомоганий в виде покалывания, чувства жжения, зуда в местах обычных проявлений герпеса на губах. Препарат назначали однократно, внутривенно. У 69 пациентов на фоне использования препарата рецидива не было, у 13 наблюдалась абортивная форма, отмечались жалобы на зуд, жжение, имелись припухлость и гиперемия, сохранявшиеся 3-4 дня.

11 пациентам, у которых наблюдалось развитие рецидива, назначали двукратное введение инъекционного раствора препарата Панавир и наружную обработку пораженной поверхности гелем Панавир 4 раза в день в течение 7 дней. Длительность рецидива сокращалась на 3 дня.

В клинику обратились 4 пациента с диагнозом опоясывающий герпес в возрасте 45-67 лет. Все пациенты имели тучную конституцию, жаловались на выраженный болевой синдром, многочисленные кожные поражения. Всем пациентам назначали препарат Панавир по схеме: 1, 2-й день внутривенно в дозе 10,0 мл, 3, 4-й день - в дозе 5,0 мл. Все пациенты отмечали заметное снижение воспалительных процессов, сокращение длительности болевого синдрома. На 3-4-й день на месте пузырьковых высыпаний образовывалась корочка с последующей эпителизацией пораженных поверхностей. Длительность рецидива сокращалась до 7-8 дней. За период наблюдения (не менее 1 года) рецидивы не повторялись.

В группе пациентов (70 человек) при обследовании помимо РГГ установлен диагноз хроническая хламидийная инфекция. Всем пациентам назначалось лечение препаратом Панавир по схеме: 1, 2, 4-й день в дозе 5,0 мл. Начиная с 5-го дня после начала лечения Панавиром назначали Рулид (по 15 мг 2 раза в день в течение 5 дней, всего 150 мг). Через 24-26 дней после окончания лечения с применением антибиотика проводили контроль мазков методом полимеразной цепной реакции. Эффективность лечения хронического хламидиоза составляла 96-98%.

У 15 пациентов методами ПЦР обнаруживали цитомегаловирус. Лечение проводили по стандартной схеме (2-х кратное внутривенное введение, 48 ч). Через 1 месяц после проведенного лечения у 12 пациентов ЦМВ в крови не обнаруживался.

Таким образом, можно сделать выводы, что:

1. Препарат Панавир является высокоэффективным противовирусным средством, показавшим выраженное влияние на течение рецидивов генитального герпеса.

2. Использование Панавира оказалось эффективным в момент появления первых симптомов заболевания.

3. Показана высокая эффективность препарата Панавир при лечении РГГ, герпес-лабиалис, опоясывающего герпеса, а также при наличии смешанной вирус-вирус инфекции или вирус-бактериальной инфекции.

4. Гель защитный Панавир оказался эффективным для снятия воспалительных процессов, в качестве ранозаживляющего средства.

5. Отмечена хорошая переносимость препарата пациентами.

В.В. Сызько, Д.В. Долгих, А.М. Годисов

К ВОПРОСУ О НЕОБХОДИМОСТИ РАСШИРЕНИЯ ОБЪЕМОВ ОБСЛЕДОВАНИЯ НА ИППП У МУЖЧИН, СТРАДАЮЩИХ ХРОНИЧЕСКИМИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА

ООО «Центр мужского здоровья «Аполлон» (Омск)

Среди инфекций, передаваемых половым путем, одно из ведущих мест занимают герпесвирусные инфекции (ВПГ I, ВПГ II, ЦМВ), что определяется повсеместным распространением вирусов, большим количеством недиагностированных случаев заболевания, пожизненной персистенцией в организме инфицированных. Особая актуальность проблемы герпесвирусных инфекций связана с появлением больных СПИДом, так как герпесвирусы могут стимулировать экспрессию ВИЧ-белков у носителей и способствовать прогрессированию болезни. Также к заслуживающим внимание аспектам следует отнести онкогенную потенцию ВПГ и неонатальный герпес, что подчеркивает медико-социальную значимость проблемы. В период с 1997 по 2000 гг. нами проводилось комплексное обследование на ИППП, включая герпесвирусные инфекции (ВПГ I, ВПГ II, ЦМВ). С этой целью нами применялся прямой метод иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител и иммуноферментный анализ для определения специфических антител классов Ig M и Ig G к ВПГ I и II типов, ЦМВ, индекса авидности Ig G.

Было обследовано 1386 мужчин в возрасте от 15 до 60 лет, из них у 383 человек (27,6%) выявлена герпесвирусная инфекция урогенитального тракта, вызванная ВПГ I и II типов. Удельный вес этих герпесвирусных инфекций среди выявленных ИППП составил 15,2%. Генитальный герпес, как моноинфекция, нами не зарегистрирован. Из числа выявленного генитального герпеса, вызванного ВПГ I и II, типичную форму заболевания имели лишь 55 человек (14,4%). У остальных 328 (85,6%) серопозитивных лиц была выявлена активно атипичная и бессимптомная форма генитального герпеса. Больные с данными формами являются наиболее опасными в эпидемиологическом отношении, так как являются источниками распространения инфекции в популяции. Поражение урогенитального тракта цитомегаловирусом выявлено у 362 мужчин, удельный вес составил 26,1% из числа выявленных ИППП за период с 1997 по 2000 гг. Среди возрастных групп наибольший процент герпесвирусных инфекций приходится на 20-29 лет, затем на 30-39 лет.

Таким образом, учитывая распространенность и актуальность герпесвирусных инфекций урогенитального тракта, возможность их влиять на репродуктивное здоровье мужчин, мы считаем целесообразным проводить комплексное обследование на ИППП, включая вирусы простого герпеса I и II типов и цитомегаловирус.

А.Е. Шульженко

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПОЛИОКСИДОНИЯ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ВИРУСАМИ ПРОСТОГО ГЕРПЕСА

ГНЦ Институт иммунологии МЗ РФ (Москва)

Одной из нозологических форм, вызываемых ВПГ у человека, является генитальный герпес. В настоящее время эта форма ВПГ-инфекции считается наиболее распространенным заболеванием среди инфекций, передающихся половым путем. Генитальный герпес вызывают 2 серотипа вируса простого герпеса: ВПГ-1 и ВПГ-2; наиболее часто - ВПГ-2. Согласно данным сероэпидемиологических исследований, инфицирование ВПГ-1 обнаруживается у 20-40%, а ВПГ-2 – у 50-70% больных генитальным герпесом [2]. Заболевание передается преимущественно при сексуальных контактах от

больного генитальным герпесом. Нередко генитальный герпес передается от лиц, не имеющих симптомов заболевания на момент полового контакта или даже не знающих о том, что они инфицированы [5]. Эта особенность ВПГ, связанная с бессимптомным вирусоносительством, является сложной задачей, от решения которой зависит не только трудоспособность и здоровье, но и личная судьба миллионов потенциальных больных. Имеются сведения, что от 60 до 80% новорожденных, у которых развивается неонатальный герпес, рождаются от матерей с бессимптомным носительством [6].

ВПГ-инфекция также может быть причиной нарушения репродуктивной функции, невынашивания беременности, преждевременных родов и патологии плода. Возможно участие ВПГ в развитии онкологических заболеваний гениталий, иммунодефицитных состояний, что позволяет считать герпесвирусные инфекции важной медико-социальной проблемой практического здравоохранения [2].

Лечение хронических, часто рецидивирующих форм ВПГ-инфекции до настоящего времени представляет определенные трудности, которые объясняются особенностями взаимодействия вируса с макроорганизмом. Жизнедеятельность герпесвирусов основывается на следующих биологических особенностях:

- все герпесвирусы являются внутриклеточными паразитами;
- герпесвирусы пожизненно персистируют в аксоноганглионарных структурах центральной и периферической нервной системы;
- в течение жизни человек многократно реинфицируется новыми штаммами герпесвирусов, при этом возможно одновременное сосуществование нескольких видов и штаммов вирусов [12];
- при нарушении динамического равновесия между иммунным гомеостазом и вирусами последние переходят в активную форму [9].

Согласно современным данным, только 20% инфицированных ВПГ имеют диагностированный генитальный герпес, 60% - нераспознанный симптоматический генитальный герпес (атипичную форму) и 20% - бессимптомный герпес. В настоящее время только 27% пациентов с диагнозом генитальный герпес получают противовирусную терапию, из них треть – местное лечение [2]. По данным некоторых авторов, около 95% пациентов с клиническими проявлениями генитального герпеса вообще не получают лечения [11].

Все разнообразие методов терапии и профилактики герпесвирусных инфекций в конечном счете сводится к трем главным подходам:

1. химиотерапия;
2. иммунотерапия;
3. комбинация этих двух методов.

Каждый врач в своей практической работе так или иначе сталкивается со сложностью решения этой задачи, требующей индивидуального подхода к каждому пациенту, страдающему ВПГ.

Теоретически идеальным вариантом химиотерапии был и остается механизм прямой инактивации вирусной ДНК, но из-за неизбежных общего токсического, цитопатического и канцерогенного эффектов этот способ для клинического использования оказался неприемлемым [8]. Поэтому был разработан менее опасный способ инактивации вирусной ДНК – подавление активности вирусных ферментов, обеспечивающих жизнедеятельность ДНК. Наиболее безопасным вариантом оказалось создание синтетических аналогов нуклеозидов герпесвирусной ДНК, которые избирательно фосфорилируются не клеткой, а вирусоспецифическим ферментом – тимидинкиназой. В процессе копирования вирусной ДНК эти псевдонуклеазиды встраиваются в дочерние вирусные ДНК, что приводит к генетическому дефекту или нежизнеспособности вирусной ДНК [1]. Первый лечебный синтетический нуклеозид – ацикловир (ациклический аналог гуанозина) – стал «золотым стандартом» противогерпетической химиотерапии. Будучи включенным в какой-либо участок новой ДНК, ацикловир никогда не заменяется естественным гуанином [13]. В последнее время синтезированы и широко используются новые противовирусные препараты этой группы – валтрекс и фамвир.

Различают 2 способа применения противовирусных химиопрепаратов: эпизодическое назначение (при обострениях герпесвирусной инфекции по мере необходимости) и супрессивная или превентивная терапия. В первом случае препарат назначается коротким курсом (5-10 дней), во втором – ежедневный прием препарата в течение нескольких месяцев, а то и лет призван не столько купировать рецидив, сколько предотвращать развитие рецидивов как таковых.

За последние 10 лет увеличилось число исследований, в которых показано, что изоляты вируса простого герпеса, полученные от пациенток с продолжающимися рецидивами генитального герпеса на фоне длительной супрессивной терапии (более 4 месяцев), обладают резистентностью по отношению к ацикловиру [10]. К тому же ни ацикловир, ни другие противовирусные агенты – фамцикловир, валацикловир – не предотвращают ни перехода вируса в латентное состояние, ни возникновения рецидивов после их отмены, ни передачи инфекции, а также, к сожалению, не влияют на естественное течение этой инфекции в плане полного излечения. Поэтому на протяжении последних 2 десятилетий

ученые изыскивают методы непосредственного воздействия на иммунную систему больных генитальным герпесом с целью стимуляции специфических и неспецифических ее факторов, тем самым способствуя блокаде репродукции вируса [1].

Главной мишенью применения иммуномодулирующих препаратов служат вторичные иммунодефициты, которые проявляются частыми, рецидивирующими, трудно поддающимися лечению инфекционно-воспалительными процессами разной локализации [7]. Именно к таким процессам, требующим иммунокоррекции, и относится хроническая рецидивирующая герпесвирусная инфекция, в частности, ее генитальная форма. Иммуномодуляторы назначают в комплексной терапии одновременно с противовирусными средствами.

Полиоксидоний – отечественный иммуномодулятор с широким спектром фармакологического действия, не имеющий аналогов в мире [3]. Опыт применения Полиоксидония с 1996 г. показал его высокую клиническую эффективность в комплексном лечении многих вторичных иммунодефицитных состояний, проявляющихся хроническими, рецидивирующими и вялотекущими инфекционно-воспалительными процессами различной локализации, в том числе в лечении вирусных инфекций [4] .

У нас уже имеется определенный позитивный опыт применения полиоксидония у пациентов, резистентных к ацикловиру [9].

Целью настоящего исследования явилось определение клинической эффективности и выявление побочных эффектов при лечении пациентов с генитальной формой хронической рецидивирующей герпесвирусной инфекции Полиоксидонием в составе комплексной терапии и оптимизация схем применения этого иммуномодулятора у данной категории больных.

Исследование проводилось открытым методом у 50 пациентов с ХРГВИ. В состав исследуемых включались пациенты (возраст - от 18 до 65 лет) мужского и женского пола с достоверным диагнозом – ХРГВИ. К исследованию не допускались пациенты с гиперчувствительностью к Полиоксидонию и беременные женщины. Все пациенты, включенные в исследование, находились в периоде продрома или обострения не более 48 ч от момента появления высыпаний. Условием включения для женщин детородного возраста было соблюдение полноценной контрацепции.

На предварительном этапе были сформированы 2 равнозначные группы пациентов по 25 человек. Пациенты, вошедшие в изучаемые группы, отбирались методом произвольной выборки при поступлении на амбулаторной лечение. У всех пациентов были жалобы на пузырьковые или эрозивные высыпания в области гениталий, зуд, жжение. До лечения всем пациентам проводилась ПЦР-диагностика ВПГ-2 (мазок) - положительный результат получен в 98,3%.

Распределение пациентов, страдающих генитальной формой герпесвирусной инфекции, по полу в обеих группах было приблизительно одинаковым (43,6 лет в 1-й группе и 38,9 лет - во 2-й), в то время как в первой группе средний возраст женщин и мужчин был несколько старше по сравнению со второй группой.

Дозировка и схемы введения. Всем пациентам проводилась в/м инъекция препарата утром, под контролем врача. 1-я схема: терапия проводилась в течение 45 дней: пациенты получали по 6 мг полиоксидония в день в/м в течение 5 дней и по 6 мг в/м через день в течение 10 дней. Поддерживающая терапия – по 6 мг в/м 2 раза в неделю в течение месяца. 2-я схема: 6 мг полиоксидония в/м через день в течение 10 дней (всего 5 инъекций на курс).

Обследование проводилось до приема препарата (0 день) и на 12-14-й день от начала приема препарата, на 3-6-й день после окончания приема препарата. Обследование включало общее клиническое, иммунологическое исследования крови, мочи, объективное исследование. Накануне приема препарата собирался подробный анамнез пациента. В состав исследуемых включались совершеннолетние пациенты мужского и женского пола с достоверным диагнозом – ХРГВИ.

Объем сопутствующей терапии: все пациенты получали стандартную сопутствующую терапию (ацикловир по 0,2 5 раз в день в течение 5 дней и антиоксиданты).

Критериями оценки эффективности являлись следующие параметры: первичные критерии - время достижения полного выздоровления (полная реэпитализация); вторичные критерии - длительность ремиссии и частота рецидивов в ближайшем отдаленном периоде после терапии Полиоксидонием. С целью оценки местных симптомов проводился наружный осмотр места поражения. Оценивалось состояние кожных покровов и слизистых: наличие пузырьков, язвочек, корочек, гиперемии; выяснялись жалобы пациента (зуд, жжение, общее состояние, температура, миалгия).

На фоне лечения Полиоксидонием по 1-й схеме – длительность течения рецидива и период реэпителизации сократились в среднем с 6,44 до 3,5 дней, в то время как на фоне стандартной терапии (ацикловир и антиоксиданты) те же показатели изменились с 6,44 до 5,16 дней соответственно. После курса терапии в ближайшем отдаленном периоде длительность рецидива и быстрота наступления реэпителизации в среднем составляла 4 дня. В процессе лечения препаратом свежие высыпания ни у кого не наблюдались. 76% (19 человек) отметили уменьшение тяжести течения рецидивовя, остальные – 24% (6 человек) – не отметили разницы по сравнению с периодом до получения препарата. На фоне лечения

Полиоксидонием по 2-й схеме длительность течения рецидива и период реэпителизации сократились в среднем с 6,72 до 4,24 дней, вместо 6,72 – 5,04 дня соответственно. После лечения Полиоксидонием в ближайшем отдаленном периоде длительность рецидива и быстрота наступления реэпителизации в среднем составляла 4 дня. 64% (16 человек) отметили уменьшение тяжести течения рецидива; остальные 36% (9 человек) – не отметили разницы по сравнению с периодом до получения препарата.

Частота рецидивов у пациентов, получавших Полиоксидоний по 1-й схеме в течение 6 месяцев после лечения уменьшилась в среднем с 6,5 до 3 раз по сравнению с периодом ближайших 6 месяцев перед получением препарата. Длительность ремиссии возросла в среднем с 27 до 75 дней. Максимальная длительность ремиссии увеличилась в среднем с 45 до 180 дней (у отдельных пациентов максимальная ремиссия достигала 190-220 дней, что связано с неравномерностью возникновения рецидивов в исследуемом временном интервале). У 84% пациентов (21 человек) отмечается ослабление клиники течения рецидива; у 16% (4 человека) после лечения клиника не изменилась. Никто не отметил ухудшения течения заболевания. Частота рецидивов у пациентов, получавших Полиоксидоний по 2-ой схеме, в течение 6-ти месяцев после лечения уменьшилась в среднем с 6 до 3,6 раз по сравнению с периодом ближайших 6-ти месяцев перед получением препарата. Длительность ремиссии возросла в среднем с 33 до 62 дней. Максимальная длительность ремиссии увеличилась в среднем так же, как и у пациентов 1-вой группы с 45 до 180-ти дней. 72 % пациентов (18 человек) отмечалось ослабление клиники течения рецидива; у 28 % (7 человек) после лечения клиника не изменилась. Так же, как и в 1-ой группе, никто из пациентов не отметил ухудшения течения заболевания.

Максимальная длительность ремиссии за период наблюдения (2 года) составила 1,9 года в 1-ой группе (у 9 пациентов – 36 %) и 1,1 года во 2-ой группе (у 4 пациентов – 16 %).

До лечения Полиоксидонием в обеих группах частота встречаемости и выраженность местных и общих клинических проявлений ХРГВИ была выше, по сравнению с теми же показателями на фоне лечения Полиоксидонием.

Побочные эффекты и осложнения

Парентеральное (в/м) введение Полиоксидония в соответствии со схемами (см. выше) не вызывало аллергических реакций, не оказывало гепато-нефротоксического действия и токсического действия на кроветворные органы; пациентами отмечалась хорошая переносимость препарата.

По данным общеклинических и лабораторных методов исследования, побочных эффектов и осложнений при приеме препарата полиоксидоний не выявлено.

Таким образом, использование полиоксидония в комплексной терапии пациентов с генитальной формой хронической рецидивирующей герпесвирусной инфекции является эффективным способом уменьшения клинических проявлений в фазе обострения, укорочения длительности рецидивов и заметного уменьшения их частоты в отдаленном периоде.

Раннее назначение полиоксидония способствует более быстрой реэпителизации и более выраженному удлинению ремиссии.

Использование инъекционной формы полиоксидония не вызывает аллергических реакций, а также не выявлено побочных эффектов и осложнений.

Препарат не обладает нефро- и гепатотоксическим действием при данном режиме дозирования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Марченко Л.А., Шуршалина А.В. // Гинекология. – 2000. - Т. 2,№3.
2. Масюкова С.А., Владимирова Е.В. // Росс. мед. журн. - 2001.– Т.9, №11.
3. Некрасов А.В., Пучкова Н.Г., Иванова С.А. // Иммунология. – 2000. -№5.
4. Петров Р.В., Хаитов Р.М., Некрасов А.В. и др. Аллергология, астма и клиническая иммунология. – 1999. - №3.
5. Скрипкин Ю.К., Шарапова Г.Я., Селисский Г.Д. Инфекции, передаваемые половым путем. // Практическое руководство. - Москва: «МЕДпресс-информ». - 2001.
6. Сухих Г.Т., Ванько Л.В., Кулаков В.И. Иммунитет и генитальный герпес. // Науч. центр акуш., гинек. и перинат. РАМН. - Н.Новгород: Издательство НГМА. - 1997.
7. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Современные иммуномодуляторы: основные принципы их применения // ГНЦ-Институт иммунологии Минздрава РФ, Москва.- Иммунология. – 2000. - №5.
8. Хахалин Л.Н. Этиопатогенетическое обоснование современной терапии генитального герпеса // Информационно-аналитический бюллетень. Заболевания, передаваемые половым путем. – 1995 - №3.
9. Шульженко А.Е. Иммуномодулятор полиоксидоний – новое направление в лечении HSV-2-инфекции при ее резистентности к ациклическим нуклеозидам.
10. Corey L. Currant standarts of management of genital herpes // World STD/AIDS Congress. - Singapore. - 1995.
11. Corey L. Recommendations from the IHMF Manadgement Strategies Workshop. - France. - 1997.
12. Cusini M. La diagnosi dell herpes genitale. – 1991.

13. Furman PA, St Clair MH. Acyclovir triphosphat is a suicide inactivator of herpes simplex virus DNA polimerase // J. Biol. Chem. - 1984.

Таблица 1

Длительность рецидива и быстрота наступления реэпителизации у пациентов с ХРГВИ (генитальным герпесом) у пациентов 1 и 2 группы (M±m)

№ группы	Длительность обострения и быстрота наступления реэпителизации в днях				Возникновение новых высыпаний на фоне терапии препаратом
	До лечения	На фоне стандартной терапии (ацикловир и антиоксиданты)	На фоне терапии Полиоксидонием	После терапии Полиоксидонием	
1	6,44 ± 1,85	5,16 ± 0,94	3,52 ± 0,82	4,00 ± 0,65	Нет
2	6,72 ± 1,51	5,04 ± 1,10	4,24 ± 1,09	4,08 ± 0,81	Нет

Таблица 2

Частота рецидивов и длительность ремиссии в днях у пациентов 1 и 2 группы до и через ½ года после лечения Полиоксидонием (M±m)

№ группы	*Частота рецидивов до лечения*	*Длительность ремиссии до лечения*	*Частота рецидивов после лечения*	*Длительность ремиссии после лечения*
1	6,48 ± 1,159	27,28 ± 6,742	3,08 ±1,787	75,48±49,06
2	5,88±1,536	32,96±8,876	3,64±1,670	62,0±39,678

Таблица 3

Частота встречаемости клинических проявлений у больных обеих групп до и на фоне лечения Полиоксидонием

Группы больных	Местные клинические проявления				Общие проявления		
	Везикулы	*Язвочки*	*Корочки*	*Гиперемия и отек*	*Т тела выше 37 С*	*Слабость, миалгия*	*Головная боль*
До лечения	36 (72,0%)	16 (32,0%)	32 (64,0%)	50 (100%)	25 (50,0%)	27 (54,0%)	14 (28,0%)
На фоне лечения	21 (42,0%)	7 (14,0 %)	42 (84,0 %)	39 (78,0%)	11 (22,0%)	18 (36,0%)	10 (20,0%)

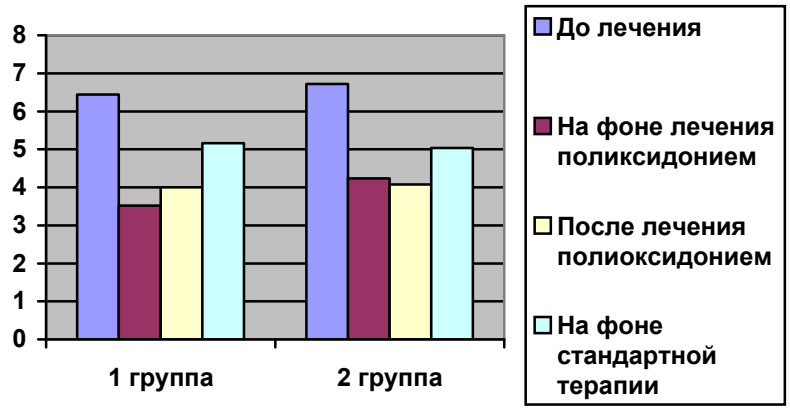

Рис.1. Длительность рецидива и быстрота наступления реэпителизации у пациентов 1-й и 2-й групп до, на фоне лечения и после терапии Полиоксидонием в ближайшем отдаленном периоде.

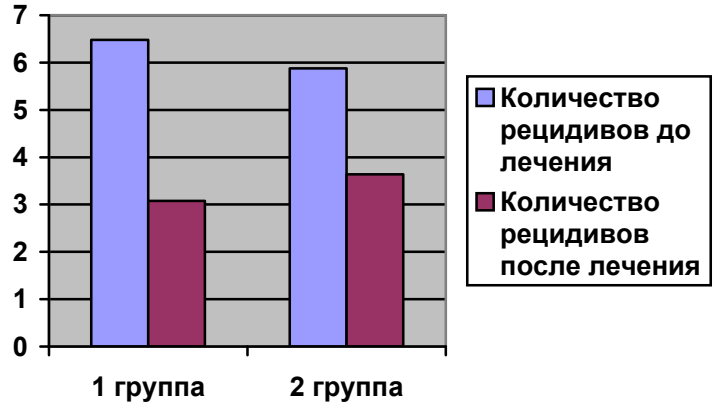

Рис.2. Количество рецидивов у пациентов 1-й и 2-й групп до лечения Полиоксидонием и в период 6-ти месяцев после курса терапии препаратом.

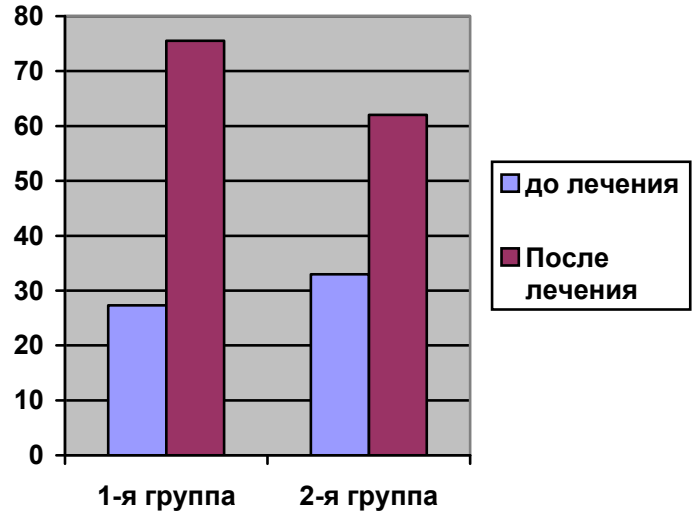

Рис.3. Средняя длительность ремиссии в днях до и после лечения полиоксидонием у пациентов 1-й и 2-й групп.

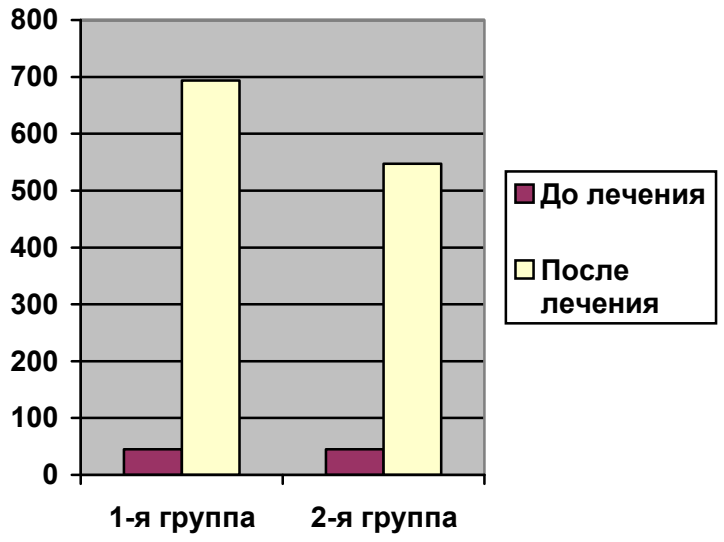

Рис. 4 . Максимальная длительность ремиссии в днях у пациентов 1-й и 2-й групп до и после лечения Полиоксидонием за период наблюдения (в течение 2-х лет после терапии Полиоксидонием).

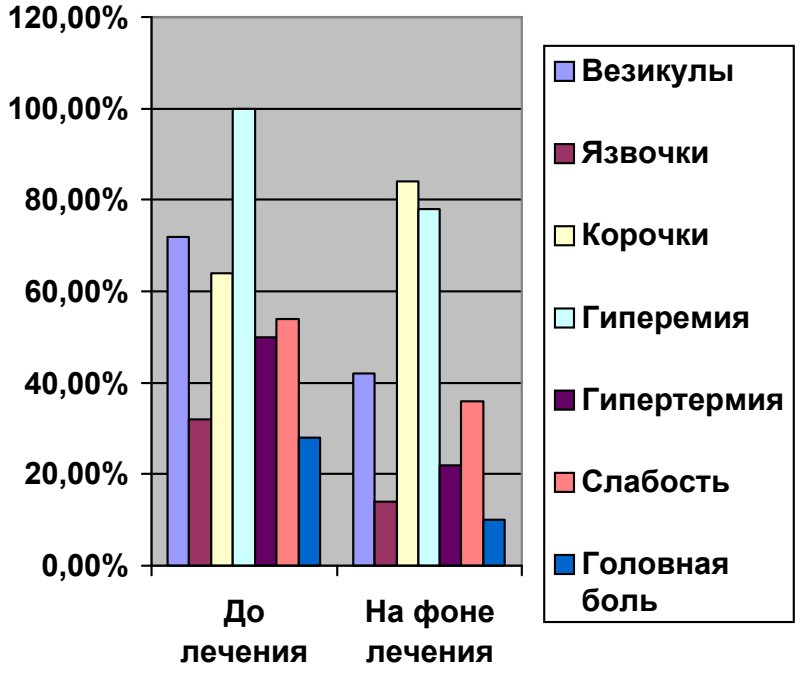

Рис. 5. Выраженность местных и общих клинических проявлений ХРГВИ у пациентов обеих групп до и на фоне терапии Полиоксидонием.

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ВТОРИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ

Б.Г. Городков

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИММУНОМОДУЛЯТОРА ДЕРИНАТ В РАЗЛИЧНЫХ ОБЛАСТЯХ МЕДИЦИНЫ

ЗАО ФП «Техномедсервис» (Москва)

Пять лет назад Русский биографический институт признал лучшим отечественным лекарственным препаратом года иммуномодулятор Деринат. Деринат в качестве активного вещества содержит только природный компонент – натриевую соль нативной ДНК, растворенную в 0,1% растворе поваренной соли. При создании Дерината единственной областью применения виделась радиология, к которой почти сразу же присоединилась онкология. Затем последовали кардиология и гастроэнтерология. Сегодня спектр применения препарата насчитывает десятки нозологических единиц. Целью настоящей работы является обзор наиболее важнейших направлений клинического применения Дерината.

Начало созданию препарата было положено в 1972 г. в недрах нашей «оборонки», когда группе ученых Института биофизики Минздрава СССР под руководством кандидата технических наук Ю.П. Вайнберга было предложено разработать средство, уменьшающее воздействие радиационного излучения на организм человека. В качестве основы его была выбрана дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК), поскольку в те годы и в нашей стране, и за рубежом во многих исследованиях было доказано влияние ДНК на восстановительные процессы облученных организмов. В частности, было установлено, что ДНК проникает в клетку и активизирует репарационные процессы. Ю.П. Вайнберг открыл, что именно нативная форма ДНК может быть биологически активным препаратом, проникающим в клетку путем пиноцитоза. Он же создал и запатентовал технологию производства субстанции нынешнего Дерината – порошка, из которого можно приготовить лекарственную форму любой концентрации. Именно ему удалось решить ряд проблем, над которыми до сих пор безрезультатно «бьются» ученые многих стран. В частности, проведенная несколько лет назад сертификация в Германии показала: промышленного препарата такой чистоты и таких жестких параметров, как российский Деринат, в мире не существует. Иными словами, уникальная технология нашего ученого позволяет получать килограммами на предприятии то, что другие получают граммами, и только в лабораториях.

К сожалению, рано ушедший из жизни ученый не довел до конца всех своих работ, но начатое им дело продолжили его единомышленники. Сейчас Деринат производится ЗФО ФП «Техномедсервис», возглавляемой сыном Ю.П.Вайнберга - В.Ю. Каплиным.

Первые испытания Дерината показали удивительную разносторонность действия препарата. При экспериментальном инфаркте миокарда у собак, пролеченных Деринатом, электронная микроскопия выявила отсутствие некроза в очаге инфаркта. Выявились ранозаживляющие свойства при травмах, ожогах и трофических расстройствах. Препарат оказался способным улучшать микроциркуляцию крови и при этом останавливать капиллярные кровотечения. Кроме того, новое лекарство обладало значительными иммуномодулирующими свойствами, что было подтверждено клиническими испытаниями, проведенными на людях, пострадавших в результате Чернобыльской катастрофы в 1986 г. Профессор А.В. Барабанова, лечившая "чернобыльцев" в больнице №6 Третьего главного управления МЗ СССР, высоко отзывалась о достоинствах Дерината как радиопротектора.

Первоначально Деринат классифицировался как репарант, то есть средство для усиления восстановительных процессов в организме. Считалось поэтому, что главное в действии препарата – его пластическая роль, использование нуклеотидов для замещения поврежденных участков собственной ДНК клеток. Однако, когда разработчики препарата и врачи заметили, что Деринат резко усиливает иммунный ответ на любую инфекцию, возникла и другая гипотеза о механизме действия нативной ДНК, которая объясняет иммуномодулирующий эффект Дерината тем, что в ранние периоды эволюции любая чужеродная ДНК рассматривалась клеткой как опасность, против которой у каждой клетки появилась эффективная защита. Поэтому на появление нативной ДНК каждая клетка отвечает включением своих самых древних механизмов защиты.

В 1990 г. на международной конференции в Москве впервые были доложены результаты лечения Деринатом детей, страдающих онкологическими заболеваниями. Сообщалось, что Деринат проявил себя как стабилизатор гемопоэза при цитопениях, вызванных применением цитостатиков. В 1994 г. опубликованы результаты лечения онкобольных с различной патологией путем введения в мышцу конъюгата деринат – доксорубицин. Показана высокая терапевтическая активность конъюгата при резком снижение кардио- и миелотоксичности, характерных для антрациклинов. Эта методика позволяет

эффективно лечить метастазы в печени, легких, костях, головном мозге, поскольку Деринат и конъюгат преодолевают гематоэнцефалический барьер.

Интересно, что Деринат может быть применен в качестве высокополимерного носителя для известной группы препаратов - цитостатиков, а именно, антрациклиновых антибиотиков (адриамицин, рубомицин, карминомицин). На молекулярном уровне такой конъюгат представляет собой прочный комплекс антрациклинового антибиотика и ДНК. Этот комплекс, не распадаясь, попадает в злокачественные клетки, а уже там под действием лизосомальных ферментов ДНК-носителя расщепляется на мелкие фрагменты, и антрациклиновый антибиотик может проникнуть в ядро, где образует комплекс уже с ДНК злокачественной клетки, блокируя в ней матричный синтез. Конъюгат деринат-антрациклиновый антибиотик применяется для лечения первичных опухолей и метастазов при раке молочной железы, желудка, прямой кишки, легких и др. Применение конъюгата позволяет преодолеть резистентность к повторным курсам лечения антрациклинами и даже снизить их дозу, необходимую для получения эффекта от курса.

Наибольшим опытом практического применения препарата в онкологии обладает сегодня канд. мед. наук Д.Ю. Мельников из Уральского медицинского университета. На 2-й Всероссийской конференции по использованию Дерината в различных областях медицины он доложил пятилетние результаты лечения ракового лимфангита легких при генерализованном раке молочной железы по схеме СА: циклофосфан - 600мг/м2, доксорубицин - 20 мг в/в и доксорубицин 40 мг в/м в виде иммуноконьюгата с Деринат. «Лимфангит – это неотложное состояние при развитии генерализации РМЖ с поражением жизненно важного органа – легких. Обычное введение препаратов в этих ситуациях абсолютно противопоказано. При кажущейся безысходности, помочь больным…можно. Общий эффект - 59,1% на срок до 5,5 лет заслуживает внимания (патент России № 2155590)».

Большой интерес представляет опыт применения Дерината в кардиологии. Впервые этим препаратом стали лечить больных ИБС в Институте патологии кровообращения (г. Новосибирск) под руководством чл.-корр. РАМН Е.Е. Литасовой.

Все больные (60 человек в возрасте от 36 до 70 лет) с различными клиническими формами ишемической болезни сердца (ИБС) были разделены на 3 клинико-функциональные группы:

- с преобладанием симптомов коронарной недостаточности – 28%;
- с преобладанием сердечной недостаточности – 34%;
- с признаками коронарной и сердечной недостаточности – 38%.

Деринат вводили внутримышечно, в дозе 5 мл через день, до 10-15 инъекций на курс.

В результате проведенного исследования установлено, что в 35% случаев применение Дерината способствовало значительному улучшению клинического состояния. Это выражалось в ослаблении или исчезновении клинических проявлений коронарной и сердечной недостаточности, что позволило у отдельных больных отменить антиангинальные средства. Благоприятная ЭКГ-динамика выражалась в нормализации конечной части желудочкового комплекса у больных без инфаркта миокарда в анамнезе.

По данным ЭХО-КГ выявлено улучшение сократительной функции левого желудочка, о чем свидетельствовало повышение фракции изгнания от 0,3-0,45 до 0,52–0,56 ед. В 47% случаев лечение Деринатом оценено как удовлетворительное. У больных уменьшилась частота, интенсивность и продолжительность ангинозных приступов, что позволило снизить дозу базисной антиангинальной терапии. 18% составили больные, у которых значимых положительных клинических результатов не отмечено. Это была клинически тяжелая категория запущенных больных с множественными рубцовыми изменениями миокарда и сердечной декомпенсацией. Однако в течение последующих 2-3 месяцев их заболевание не прогрессировало.

Таким образом, у большинства обследованных больных после курса лечения Деринатом отмечалось улучшение общего клинического состояния, а также повышение толерантности к физическим нагрузкам (согласно официальному отчету о клинических испытаниях).

По данным докт. мед. наук О.А. Балунова (зав. отд. научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева, Санкт- Петербург), применение Дерината приводит к улучшению состояния больных с последствиями инсульта и черепно-мозговых травм.

Препарат Деринат был применен при лечении 32 больных, из которых 25 находились в неврологической клинике с последствиями инсульта и дисциркуляторной энцефалопатией, и 7 – с остаточными явлениями черепно-мозговых травм. Больные получали по 5 мл Дерината внутримышечно через день в количестве 10 инъекций на курс.

В клинической картине больных первой группы (25 человек) преобладали двигательные дисфункции в виде различной степени выраженности гемипарезов с расстройствами чувствительности и психоорганическим синдромом, который у 16 человек выражался интеллектуально-мнести-ческими нарушениями. После проведения курса лечения препаратом Деринат у этих больных отмечалась следующая положительная динамика: у большинства пациентов произошло восстановление чувствительности в пораженных конечностях (после первой инъекции – у 6, а после третьей – у 16 человек), увеличение объема движений в них (22 человека), уменьшение степени пареза, несколько улучшились показатели при

исследовании мнестико-интеллектуальных нарушений, значительно возросли коммуникативные возможности, резко уменьшилась выраженность депрессивного компонента. Следует отметить, что у 3 больных препарат был отменен в связи с резко выраженной гипертермической реакцией (39–40 ^{o}C).

У больных с последствиями ЧМТ препарат имел различный эффект – от очень значительного улучшения состояния до практически полного отсутствия какого-либо результата. В основном улучшались двигательные функции, нарушенные в результате травм, а также быстро восстанавливалась утраченная чувствительность (как поверхностная, так и глубокая). Практически не поддавались излечению нарушения высших корковых функций в виде различных афазий, расстройств гнозиса и праксиса.

Приведенные данные доказывают эффективность применения Дерината у больных данных нозологических форм, особенно в тех случаях, когда речь идет о восстановлении чувствительности и двигательных функций.

Наконец, интересные результаты были получены группой исследователей из Москвы во главе с проф. П.А. Кольцовым (ММСУ им. Семашко) при лечении Деринатом язвенной болезни. Первоначально высокая эффективность Дерината была отмечена при экспериментальной язве желудка: по сравнению с другими репарантами (солкосерилом, энкадом), он не только в большей степени ускорял заживление язвы, но и повышал степень дифференцировки вновь образованной слизистой оболочки желудка. Эти наблюдения послужили обоснованием применения Дерината для терапии язвенной болезни.

Лечение было проведено у 15 больных с локализацией язвы в луковице двенадцатиперстной кишки (ЯДПК) и у 5 больных язвой желудка (ЯЖ), подтвержденных при эндоскопическом исследовании (размеры язвенных дефектов – от 0,6 до 2 см в диаметре). Возраст больных: от 25 до 58 лет, длительность болезни от 5 до 12 лет. Деринат вводился по 5 мл внутримышечно через день. Курс лечения включал 5 инъекций.

Контрольную группу составили 17 больных ЯДПК и 4 пациента ЯЖ (размеры язвенных дефектов от 0,2 до 2 см в диаметре). Возраст больных: от 24 до 62 лет, продолжительность болезни – от 3 до 18 лет. Для лечения этих больных использовали энкад (комплекс нуклеотидов дрожжевой рибонуклеиновой кислоты, который так же, как и Деринат, обладает высоким репаративным действием). Энкад назначали дважды в сутки по 175 мг (5мл) в/м в течение 19-21 дня.

Заживление язвенных дефектов наблюдалось через 10 дней у всех больных, получавших Деринат, и у 5 (24%) больных контрольной группы (у 4 больных ЯДПК и 1 больного ЯЖ). У 9 больных (43%) контрольной группы заживление язвы отмечалось через 21 день (8 больных ЯДПК и 1 - ЯЖ). Деринат оказался эффективнее таких широко применяемых для лечения язвенной болезни средств, как блокаторы H_2-гистаминовых рецепторов (ранитидин, фамотидин), препараты коллоидного висмута (де-нол, трибимол) и ингибиторы «протонового насоса» (омепразол). По литературным данным, сроки рубцевания пептической язвы при лечении этими препаратами у большинства больных составляют 4-6 недель, в то время как при лечении Деринатом этот срок сокращается до 2 недель.

Механизм действия препарата Деринат является пока еще недостаточно изученным, однако несомненно, что его общее воздействие на организм, реализующееся через систему иммунитета, создает условия для того, чтобы активизировать защитные силы самого организма и ликвидировать заболевание. Мы сталкиваемся со все новыми и новыми областями применения этого препарата, причем нередко – случайно, когда в процессе лечения одной болезни врач неожиданно отмечает возможности Дерината в терапии какой-либо другой, сопутствующей патологии.

В настоящее время в ряде клиник разрабатываются методы совместного применения Дерината с другими препаратами, и в частности, возможность использования его в комбинированной терапии вирусных гепатитов, рецидивирующего генитального герпеса и других хронических вирусных заболеваний. Предполагается, что наиболее эффективным Деринат окажется именно в этой области медицины. Результаты данных исследований смогут быть опубликованы в ближайший год при подтверждении первых положительных результатов на репрезентативной выборке больных и более длительном периоде наблюдения за частотой и продолжительностью получаемых ремиссий.

А.В. Казьянин, Л.В.Волкова

АФФИНОЛЕЙКИН – НАСТОЯЩЕЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ

НПО «Биомед» (Пермь)

Ежегодно в лечебные учреждения России обращается свыше 500 тыс. больных офтальмогерпесом; у половины из них герпесвирусная инфекция имеет рецидивирующее течение, нередко приобретая затяжной характер и резистентность к терапии современными этиотропными лекарственными средствами. Даже при использовании комбинации двух базовых противовирусных препаратов (полудан + ацикловир) примерно у третьей части больных с тяжелыми стромальными формами герпетического кератита выздоровления достичь не удается.

В Пермском НПО «Биомед» совместно с НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАМН (г. Москва) разработан новый иммунобиологический препарат Аффинолейкин (АФЛ), представляющий собой комплекс низкомолекулярных белков (молекулярная масса 3-8 КДа) лейкоцитарных и лимфоцитарных экстрактов. Препарат изготавливают из лейкоцитарной массы донорской крови на заключительном этапе производства интерферона. Лейкоциты человека собраны не менее чем от 1000 доноров крови, что позволяет сбалансировать представительство трансформаторных молекул разной специфичности, образующихся в результате перенесенных заболеваний, вакцинаций и латентной иммунизации.

АФЛ производят по оригинальной технологии с применением двухступенчатой дифференциальной диафильтрации, позволяющей очистить конечный продукт от примесей с нежелательной фармакологической активностью (гистамин, простагландины, токсические пептиды, гормоны, антибиотики и т.п.). Вирусологическая безопасность гарантируется проведением пастеризации при температуре 60 °С в течение 10 ч.

Действующим началом АФЛ являются трансферфакторные антигенспецифические белки Т-клеточного происхождения, обладающие аффинностью к специфическому антигену и способные переносить (отсюда - «трансферфакторный») противоинфекционный клеточный иммунитет от иммунного донора к неиммунному реципиенту при введении лейкоцитарного экстракта. Введение препарата, полностью или частично утратившему иммунореактивность индивиду, приводит к индукции или стимуляции специфической иммунной памяти, в частности гиперчувствительности замедленного типа в отношении тех антигенов, иммунной памятью к которым обладали доноры лейкоцитов. АФЛ позволяет компенсировать механизмы резистентности, сдерживающие возбудителя при персистентных инфекциях.

АФЛ относится к группе иммунофармакологических препаратов, которые выпускаются за рубежом под коммерческими названиями Imreg-1 (США); Transfer factor (Германия, Швеция, Франция, КНР); RCTF-1 (Япония); Hebertrans (Куба) и др. Эти препараты используются для иммунокомпенсации и инструктивной (молекулярной) иммунотерапии разнообразных форм недостаточности клеточного иммунитета, в частности, для лечения хронических и персистентных вирусных, бактериальных, грибковых инфекций и паразитарных инвазий.

Препараты трансферфакторных белков оказались достоверно эффективными при иммунотерапии хронических рецидивирующих герпесвирусных инфекций: лабиального и генитального герпеса, увеита, герпетического кератита, цитомегаловирусной инфекции; хламидиоза, а также заболеваний, вызванных вирусом Эпштейна-Барр и вирусом герпеса человека 6-го типа.

АФЛ прошел доклинические испытания, в результате которых установлена его безопасность и иммунологическая активность. Лечебная эффективность АФЛ была подтверждена данными контролируемых клинических испытаний, проведенных в 1993-1996 гг. по решению Комитета медицинских иммунобиологических препаратов МЗ РФ в Пермской государственной медицинской академии и Московском НИИ глазных болезней им. Г. Гельмгольца при лечении офтальмогерпеса (три группы — принимающие АФЛ, плацебо и группа ретроспективного сравнения). У всех пациентов офтальмогерпетический процесс характеризовался глубокими поражениями стромы роговицы, затяжным течением, частым присоединением вторичной (бактериальной и грибковой) инфекции и слабой или отсутсутствующей эффективностью традиционной фармакотерапии, даже при использовании современных этиотропных лекарственных средств (ацикловира, рекомбинантных интерферонов и др.). Три серии АФЛ и плацебо были зашифрованы и введены больным по принципу «блоковой рандомизации». После испытаний выяснилось, что 38 больных получали курс инъекций АФЛ, 11 - плацебо. Всем больным проводилось традиционное лечение - сочетанный прием этиотропных и патогенетических лекарственных средств.

Включение курса инъекций АФЛ в комбинированную фармакотерапию существенно повышало ее эффективность по основным критериям. Ни у одного больного не наблюдалось болевых ощущений, какой-либо кожной реакции на месте введения АФЛ или реакции регионарных лимфоузлов. Не выявлены случаи обострения офтальмогерпетического процесса как очаговой реакции. Из системных реакций определялись только легкие: у 2 пациентов отмечались субфебрильная температура тела после 1- и 2-й инъекций АФЛ и отсутствие ее повышения при последующих введениях, у 2 - появление лимфоцитоза и у 1 - развитие эозинофилии с нормализацией лейкоцитограмм через 1-2 недели после окончания курса АФЛ.

У больных, принимавших плацебо, зарегистрированы 1 случай углубления лейкопении и усиления приступов головной боли после инъекций и 1 - возникновения эозинофилии. Наличие легких системных реакций у больных группы плацебо и сходная частота их возникновения (10%) у пациентов группы ретроспективного сравнения свидетельствуют о том, что они не обусловлены реактогенностью АФЛ.

В результате проведенных клинических испытаний отмечен благоприятный эффект терапии АФЛ по следующим критериям: начало процесса эпителизации роговицы, сроки полной эпителизации, время резорбции инфильтратов и полное выздоровление. Нормализация иммунограммы произошла у 78% больных, получавших АФЛ, и у 42% - получавших плацебо. В целом, выраженный положительный эффект достигнут у 61% пациентов, входивших в исследуемую группу, по сравнению с 24% больных, которым проводилась только традиционная терапия. Побочных реакций на препарат не наблюдалось.

Основное свойство трансферфакторных белков - способность аффинно связываться с эпитопами гомологичных антигенов. Благодаря этому, они могут не только индуцировать иммунореактивность у неиммунных реципиентов, но и проявлять себя как эндогенные аффинитины (антиадгезивный эффект), вступая в прямое взаимодействие с поверхностными структурами возбудителей, например, стафилококков, блокируя их адгезию и колонизацию тканей организма. Биоспецифическая антиадгезивная терапия лежит в основе новой стратегии профилактики и лечения инфекционных заболеваний. Поэтому АФЛ может стать одним из лекарственных средств для ее осуществления. Подобно своим зарубежным аналогам, после соответствующих клинических испытаний АФЛ может быть использован для иммунотерапии других вирусных, бактериальных и грибковых инфекций, в частности гепатитов, СПИДа, кандидамикоза, стафилококкового сепсиса, туберкулеза и т.п. Имеются обнадеживающие данные в отношении противорецидивного эффекта АФЛ и его зарубежных аналогов при герпесвирусных поражениях глаз, для чего необходимо провести долгосрочные клинические испытания у больных офтальмогерпесом в межрецидивный период заболевания.

Представляется перспективным изучение терапевтического эффекта данного препарата при других заболеваниях, а также получение трансферфакторных препаратов, обладающих направленным действием против возбудителей определенных вирусных и бактериальных инфекций, и создание лекарственных форм для местного применения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мац А.Н., Перепечкина Н.П., Райхер И.И. и др. Аффинолейкин - биофармацевтический препарат для инструктивной противоинфекционной иммунотерапии при недостаточности клеточного иммунитета // ЖМЭИ. – 1998. - №2. - С.78.
2. Мац А.Н., Перепечкина Н.П. К характеристике нового иммунотерапевтического препарата «Аффинолейкин». Приоритетные проблемы инфекционной и неинфекционной патологии // Мат межрег. науч.- практ. конф. - ПГМА, Пермь, 1996.
3. Отчет о клиническом испытании иммунотерапевтического препарата «Аффинолейкин» // МИГБ им. Г.Гельмгольца, 1996.

Л.А. Кожемякин

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТА ГЛУТОКСИМ

ЗАО «ВАМ – исследовательские лаборатории» (Санкт-Петербург)

Глутоксим - химически синтезированное биологически активное соединение – гексапептид со стабилизированной дисульфидной связью (бис - (гамма-L-глутамил)-L-цистеинил-бис-глицин динатриевая соль) с суммарной формулой - (C20H32O16N6S2).

Общие положения

Показано, что по отношению к нормальным клеткам органов иммуно- и гемопоэза Глутоксим осуществляет инициацию системы цитокинов, в том числе регулирует эндогенную продукцию широкой палитры интерлейкинов и гемопоэтических факторов: IL-1b, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF, IFN; GM-CSF и эритропоэтина; воспроизведение эффектов IL-2 посредством индукции экспрессии рецепторов IL-2Ra и IL-2Kb.

Воспроизведение эффектов ряда цитокинов Глутоксимом имеет исключительное значение, ибо при заболеваниях, для которых характерно формирование выраженной иммунодепрессии, например, при онкопатологии, в первую очередь нарушается рецепция регуляторных эффектов цитокинов. Приведенные элементы специфической активности, в том числе иммуномодулирующей эффективности препарата, получили свое экспериментальное подтверждение в опытах по изучению апопотоз-регулирующих механизмов; в моделях радиационного и химического (циклофосфан) иммунодефицитных состояний; а также в процессе клинико-экспериментальных исследований при лечении онкологических больных.

Результаты выполненных клинико-экспериментальных исследований позволяют считать, что базовым механизмом общебиологической эффективности препарата является регулируемая эскалация редокс-состояния клеток и модификация «критических цистеинов» ключевых белков сигнал-передающих систем. Новый уровень редокс-контура клеток, а также динамики фосфолирирования (соотношения содержания цАМФ/цГМФ) и активности транскриптационных факторов NFkB и AP-1 формирует цепную реакцию генетически детерминированных биохимических механизмов содержания функционального ответа клеток на действие препарата.

Таким образом, по векторному содержанию молекулярных механизмов своего действия, препарат может быть отнесен к группе регуляторов редокс-чувствительной экспрессии генов, в первую очередь,

иммунологически значимых генов, включающих: а-цепь интерлейкина-2 (IL-2), фактор некроза опухоли α (TNFα), интерферонов альфа и гамма (IFNα,γ), генов c-fos, Bax и Bcl-2.

Кроме того, получен фактический материал экспериментального и клинико-экспериментального характера, свидетельствующий:

- об индукции препаратом дифференцировки пре-Т лимфоцитов (маркер Thy-1 антиген) костного мозга;
- о возможности активации препаратом пролиферации и дифференцировки $CD34^+$ клеток нормальной гемопоэтической ткани и запуске апоптоз-индуцирующих механизмов (определяемых методом проточной цитометрии с использованием моноклональных антител к Fas-антигену) в активно-пролиферирующих клетках при лейкемиях.

Представленные механизмы действия препарата объясняют функциональную целостность наблюдаемых иммунофизиологических эффектов, включающих:

- высокую тропность препарата к клеткам центральных органов иммунитета и системы лимфоидной ткани с формированием цитопротекторных механизмов;
- усиление процессов эритропоэза, лимфопоэза и гранулоцито-моноцитопоэза;
- активацию системы фагоцитоза, в том числе в условиях приобретенного иммунодефицита, восстановление в периферической крови уровня нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов и тромбоцитов;
- активацию пролиферации и дифференцировки преимущественно Т-лимфоцитов, в том числе, в условиях радиационной, химической иммуносупрессии, а также СПИДа, восстановление уровня CD3+, CD4+, CD8+, CD16+/56+ и CD25+-клеток.

В целом, препарат Глутоксим можно классифицировать как метаболический иммуномодулятор, обладающий мультицитокин-активирующей и гемопоэтической активностью.

Фармакокинетика.

После внутримышечной, внутривенной или подкожной инъекции биодоступность превышает 90%. Как при внутривенном, так и при внутримышечном или подкожном введении препарата Глутоксим, наблюдается линейная зависимость между дозой и концентрацией препарата в плазме крови. Максимальная концентрация препарата в плазме при внутривенном способе введения наблюдается к 5-й мин. Максимальная концентрация препарата в плазме при внутримышечном или подкожном введении наблюдается к 7-15-й мин.

После внутривенного введения 5 мг препарата Глутоксим здоровым добровольцам объем распределения в равновесном состоянии составил 0,220-0,680 л/кг (в среднем 0,386 л/кг), что свидетельствует о том, что препарат преимущественно находится в дополнительных компартментах (исключая плазму крови), во внутриклеточном и внеклеточном пространстве или избирательно накапливается в определенных тканях.

Метаболизм

Глутоксим подвергается быстрому захвату различными органами. Максимальный захват наблюдался в печени, почках и органах иммуногенеза и гемопоэза, минимальный - в жировой ткани. После восстановления препарата естественными метаболическими системами клетки (в основном за счет ферментативного восстановления в присутствии глутатионредуктазы или неферментативно, за счет окисления сульфгидрильных групп), возможно внутриклеточное расщепление продуктов метаболизма препарата, каким является восстановленный глутатион, до составляющих его аминокислот или выведение в форме меркаптопуриновых кислот. В первом случае свободные аминокислоты могут быть использованы как белковый строительный материал или вступить в энергетический метаболизм клетки. В случае образования меркаптопуриновых кислот (главным образом за счет конъюгации в присутствии глутатионтрансферазы) происходит выведение метаболита в кровь и окончательное удаление из организма через почки.

Безопасность Глутоксима

Экспериментальное однократное введение препарата, в дозе 1000-кратно превышающей терапевтическую, и длительное, в течение 6 месяцев, введение препарата, в дозе 100-кратно превышающей терапевтическую, показали абсолютную безопасность препарата. Глутоксим не вызывал негативных изменений в состоянии ведущих биохимических и физиологических систем, определяющих жизнедеятельность организма. Не менее существенным обстоятельством является большая терапевтическая широта действия Глутоксима.

В процессе многосторонних клинических исследований также не зафиксировано ни одного случая отмены препарата в силу его непереносимости. Глутоксим оказался безопасным по всем критериям, предусмотренным в целях оценки безопасности исследуемого препарата.

Влияние Глутоксима на основные системы внутриклеточной регуляции, включая Ras-сигнальный каскад

Глутоксим является первым лекарственным средством дифференцированного действия, оказывающим позитивный комплексный эффект на нормальные клетки организма с одной стороны, а с другой – инициирующий процесс элиминации из организма генетически дефектных клеток (опухолевых, пораженных вирусами). Элиминация генетически поврежденных клеток осуществляется за счет восстановления их способности к программированной клеточной гибели - апоптозу. В частности, действие Глутоксима на генетически неповрежденную клетку способствует активации каскада внутриклеточных протеинкиназ, пролиферации и восстановлению чувствительности клетки к влиянию гуморальных факторов и мобилизует ферменты редокс-комплекса, связанные с обменом глутатиона [1]. Эффект на генетически поврежденные клетки выражается в их реакции на действие гуморальных факторов индукции апоптоза, а также на действие факторов регуляции клеточного деления и апоптоза, зависящих от редокс-состояния клетки. На молекулярном уровне Глутоксим, как структурный аналог окисленного глутатиона, активирует глутатионредуктазу, глутатионтрансферазу и глутатионпероксидазу, которые, в свою очередь, активируют внутриклеточные реакции тиолового обмена, а также сопрягают процессы синтеза серо- и фосфоросодержащих макроэргических соединений, необходимых для нормального функционирования внутриклеточных регуляторных систем. Известно, что с помощью активной АТФ-зависимой системы клетка осуществляет захват окисленного глутатиона, в то время как захват его восстановленной формы минимален. Стабилизация дисульфидной связи окисленного глутатиона многократно усиливает его фармакологические эффекты, по сравнению с действием окисленного глутатиона.

Экспериментальные и клинические результаты применения препарата Глутоксим позволили выявить его противоопухолевую активность, реализуемую через депрессию редокс-потенциала в трансформированных клетках. Показано, что депрессия редокс-потенциала может вызвать апоптоз как за счет увеличения периода полужизни белка p53, так и посредством воздействия на каскад фосфопротеинкиназ Ras-сигнального пути. Полученные результаты исследований in vitro действия Глутоксима на количество клеток HL60 в течение 48 ч инкубации показывают, что препарат в концентрации 100 мкг/мл вызывает почти 100% гибель злокачественных клеток, несмотря на дефект гена p53. Внесение Глутоксима в культуральную среду с трансформированными фибробластами индуцирует апоптоз и показывает, что в реализации апоптоза, вызванного Глутоксимом, участвует Ras-сигнальный каскад. Однако, если через 2 сут после внесения Глутоксима (клетки C8), уровень апоптозной гибели в клетках с усиленно продуцируемым Ras-белком и нормально функционирующем p53-белком составляет почти 100%, то при дефекте гена p53 в тех же условиях гибнет только половина клеток. Таким образом, индукция апоптоза Глутоксимом реализуется с участием Ras-сигнального каскада протеинкиназ, как по p53-зависимому, так и по p53-независимому пути. При целостности обоих путей эффект Глутоксима выше, чем в случае работы только одного из них.

Глутоксим действует на Ras-сигнальный путь каскада внутриклеточных реакций фосфорилирования белков, запускающих, в конечном итоге, процесс клеточного деления – пролиферацию. Особенностью Ras-сиг-нального пути является двойственный эффект его активации. В нормальных клетках при этом активируется пролиферация и дифференцировка. В злокачественно перерожденных клетках или клетках с резким нарушением соотношения ГТФ – ГДФ (истощение по ГТФ), увеличивается готовность к апоптозной гибели. Это обусловлено тем, что в конце пути каскад Ras-зависимых фосфокиназных реакций разделяется на несколько ветвей. В нормальных клетках активны компоненты ветви пролиферации, тогда как в генетически поврежденных клетках потенциально активна ветвь самоуничтожения клетки – апоптоза, что и объясняет двойственный эффект активации Ras-сигнального пути Глутоксимом.

Активация Ras-белка требует отщепления его С-концевого трипептида, которое происходит в силу образования макроэргической связи между атомами серы в молекуле цистеина трипептида и фосфора в молекуле GTP. Воздействуя на этот процесс, Глутоксим способствует нормализации процессинга Ras-белка. Только после отщепления цистеинсодержащего трипептида Ras-белок адекватно прикрепляется к цитоплазматической мембране.

Наличие среди факторов Ras-сигнального каскада большого количества других ГТФ-связывающих белков, содержащих «критические цистеины», также не исключает взаимодействия с ним Глутоксима. Многокомпонентный эффект препарата Глутоксим на нормализацию Ras-зависимого каскада внутриклеточных реакций обосновывает его профилактическую роль при повышенном онкологическом риске.

Реализация эффекта многих цитокинов осуществляется через активацию Ras-сигнального пути (рис). Глутоксим, обеспечивая функциональную стабильность активации Ras-сигнального пути, способствует адекватной иммунокоррекции.

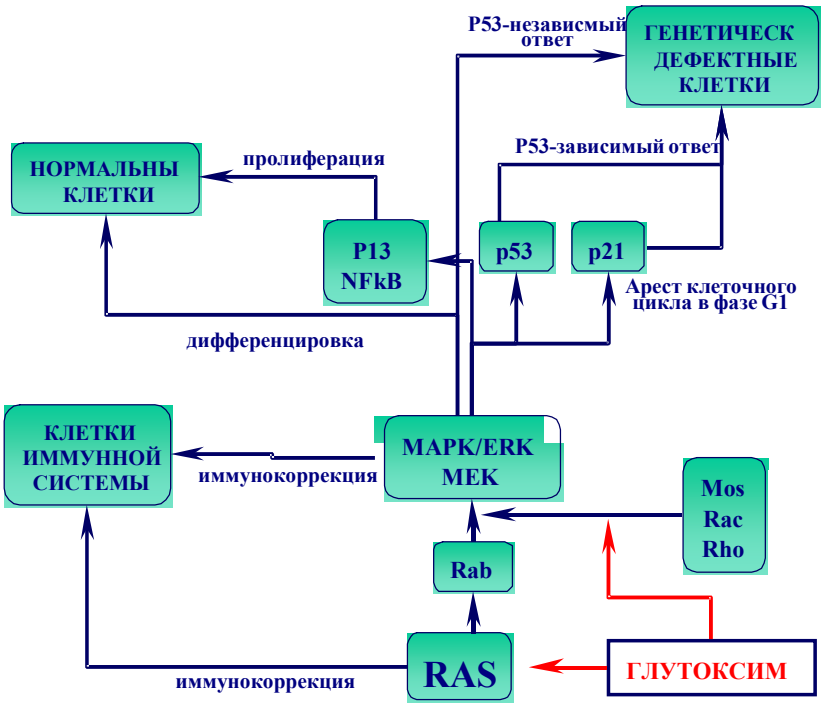

Рис. Воздействие Глутоксима на процесс клеточной пролиферации, дифференцировки и программируемой гибели через Ras-сигнальную систему.

RAS - Ras-белок; **P53** - p53-белок; **P21** - p21-белок; 1,2,3 - гуаниловые белки **Rho**, **Rac**, **Mos** и другие белки, влияющие на активность Ras-сиг-нального пути, включающего фосфокиназы **Raf**, **MEK**, **MAPK/ERK**, **PI 3**.

Таким образом, действие препарата Глутоксим на ключевые процессы клеточной жизнедеятельности в пораженном опухолью организме способствует как реставрации специфического противоопухолевого иммунитета, так и усилению апоптозной гибели злокачественных клеток.

Глутоксим улучшает состояние генетически нормальных и инициирует элиминацию генетически дефектных клеток, индуцирует широкий спектр клеточных реакций, в том числе на генетическом уровне, обеспечивая тем самым повышение устойчивости организма к экстремальным воздействиям химической, физической и биологической природы.

Многогранность внутриклеточных регуляторных эффектов Глутоксима определяет целесообразность его лечебного применения при острых и хронических заболеваниях, ведущим патогенетическим фактором которых являются синдромы гипоксии, цитолиза и нарушения соотношения процессов пролиферации и дифференцировки клеток.

Представляется столь же убедительной целесообразность применения препарата в качестве профилактического средства - позитивного модификатора биологического ответа клеток на агрессивные экзогенные и эндогенные воздействия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kozhemyakin L., Ketlinskaya O., Romanova S. et al. New Generation Drugs at Treatment of Viral Hepatitis: Differentiated Effect on Normal and Virus-Infected Cells.// ExConsilio.- 1999.-№ 1, 59-65.

Л.А. Кожемякин, Ю.Н. Левашов, А.И. Смирнов, С.В. Орлов

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА ГЛУТОКСИМ В КАЧЕСТВЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО СОПРОВОЖДЕНИЯ ХИМИОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКИХ

ЗАО «ВАМ - исследовательские лаборатории» (Санкт-Петербург)

Рак легкого – одна из наиболее распространенных опухолей, занимающая в развитых странах у мужчин первое, а у женщин второе место среди причин смерти от злокачественных новообразований. Хирургический метод остается основным в лечении рака легких, однако он может быть использован лишь у 25% пациентов в связи с распространенностью процесса на момент обследования. Кроме того, значительная

часть пациентов нуждается в комбинированном лечении – предоперационной (неоадьювантной) химиотерапии, либо лечении послеоперационных рецидивов или метастазов. Появление новых цитостатиков и их комбинаций позволило пересмотреть представление о «химиорезистентности немелкоклеточного рака легких», существовавшее до начала 80-х годов, что привело к широкому клиническому использованию химиотерапии. Вместе с тем, применение традиционных комбинаций цитостатических препаратов в лечении рака легких сопровождается значительной частотой развития осложнений в виде гемодепрессии, гепато- и нефротоксичности. В то же время недостаточно изученными остаются методы коррекции иммунологических нарушений. В связи с этим разработке методов системной цитопротекции и реставрации различных звеньев иммунитета с помощью лекарственных средств сопровождения полихимиотерапии придается все большее значение.

Использование существующих импортных лекарственных препаратов, таких как амифостин, кардиоксан, колониестимулирующих факторов и других, способствующих улучшению качества жизни и снижению токсических эффектов полихимиотерапии, крайне ограничено из-за их высокой стоимости, узкого спектра действия и побочных действий.

Таким образом, в настоящее время крайне необходимы лекарственные вещества, созданные на принципиально новой основе, способные осуществлять лучшее качество сопровождения химиотерапии.

В основу настоящего открытого рандомизированного исследования положены результаты обследования 68 больных немелкоклеточным раком легких, находившихся на лечении в Санкт-Петербургском НИИ Пульмонологии с 1995 по 1999 год. В основную группу вошли 38 больных раком легких, получавших полихимиотерапию плюс Глутоксим, в контрольной группе 30 больных раком легких получали только полихимиотерапию.

Критерии отбора пациентов

В исследование включены пациенты немелкоклеточным раком легких IIIb и IV стадии (первичный или рецидив) в возрасте от 18 до 70 лет. Больные обеих групп не имели тяжелых сопутствующих заболеваний и предшествующей иммуно-, химио- или радиотерапии. Объективный статус больных был более 30 по шкале Карновского, а предполагаемая продолжительность жизни – более 3 мес.

Из находившихся под наблюдением 38 больных основной группы - 35 мужчин и 3 женщины в возрасте от 21 до 70 лет (средний возраст – 59,1 лет). В контрольной группе из 30 больных - 3 женщины и 27 мужчин (средний возраст 61,7 лет).

У всех пациентов выявлена опухоль легкого, как правило, больших размеров, переходящая на средостение, сердце, крупные сосуды, трахею, пищевод, тела позвонков, карину, зачастую с плевральным выпотом и распространением на другое легкое. Имело место поражение лимфоузлов средостения или корня легкого, надключичных лимфоузлов. У 32% пациентов наблюдались отдаленные метастазы в печень, у 78 % - в контралатеральное легкое, у 14% - в кости и у 9% - в надпочечник. Шести пациентам были ранее выполнены резекции легких по поводу рака и к моменту исследования у них был выявлен рецидив заболевания.

Из 38 больных основной группы у 20 гистологически верифицирован эпидермоидный (плоскоклеточный) рак, у 11 – аденокарцинома различной степени дифференцировки, у 7 - крупноклеточный рак.

В контрольной группе у 20 больных гистологически верифицирован эпидермоидный (плоскоклеточный) рак, у 7 - аденокарцинома различной степени дифференцировки, у 3 - крупноклеточный рак.

Лечение

Использовалась схема полихимиотерапии EP (PE, VP-P): цисплатин 100 мг/м^2, на фоне предшествующей гидратации, вводился в первый день, этопозид 120 мг/м^2, разведенный в 400 мл физиологического раствора, применялся в 1, 3 и 5-й дни лечения, которое повторялись каждые 3 недели до 6 курсов.

В основной группе препарат Глутоксим применялся ежедневно в суточной дозе 60 мг внутривенно и внутримышечно в течение 20 дней. После проведения 6 курсов лечения больные получали препарат Глутоксим в поддерживающих дозах в монорежиме (срок наблюдения 12-36 месяцев). Сопутствующая терапия включала антиэметики (торекан, метоклоромид) в стандартных дозах.

Значения индекса Карновского определялись лечащими врачами по общепринятой методике. Качество жизни оценивалось самим пациентом по семибальной системе (7 - высшая оценка качества жизни) и опроснику EORTC QLQ – BR23.

Лабораторные данные определялись в следующие сроки наблюдения:
первый - оценка исходного уровня (до первого курса полихимиотерапии); второй – через 1 неделю после окончания 1 курса химиотерапии; третий - через 2 недели после окончания 1 курса химиотерапии.

Исследовались основные показатели крови, а также биохимические (билирубин, АлАТ, АсАТ, мочевина, креатинин) и иммунологические данные (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+/CD25+, CD72+).

Результаты

С июня 1995-го по август 1999-го года 68 больным основной и контрольной групп было выполнено 272 курса химиотерапии, от 2 до 10 (в среднем 6 курсов).

В основной группе каких-либо побочных действий препарата Глутоксим отмечено не было. В 3 случаях была отмечена субфебрильная лихорадка (37,4-37,6^0 С) через 15-20 мин после инъекции, которая купировалась самостоятельно через 4-5 ч.

Клиническое состояние больных, одинаковое до начала лечения, во 2-3-и сроки наблюдения у пациентов основной группы достоверно изменилось в сторону улучшения и достигло 82,33% по значению индекса Карновского. Среднее значение баллов оценки качества жизни в 3-й срок наблюдения (через 14 дней после курса ПХТ) в основной группе достоверно отличалось от значения, зарегистрированного на исходном уровне. Во 2-й и 3-й сроки наблюдения отличия были достоверны при сравнении с контрольной группой.

При анализе гематологических показателей выявлено, что в основной группе ко 2-му и 3-му сроку наблюдения (через 7 и 14 дней после окончания химиотерапии) показатели количества эритроцитов и гемоглобина статистически значимо отличались от контрольной группы, в которой нарастали проявления анемии.

Аналогично изменялось число тромбоцитов – степень их снижения была статистически значимо меньше в основной группе, где также наблюдалась нормализация этого показателя к третьему сроку наблюдения.

Содержание общего числа лейкоцитов и лимфоцитов в основной группе на всех этапах исследования находилось в границах нормы, что не наблюдалось в контрольной группе. При этом имелась тенденция увеличения их количества между 2-м и 3-м сроками наблюдения.

Полученные данные биохимических показателей сыворотки крови характеризуют отсутствие метаболических нарушений на фоне лечения препаратом Глутоксим в основной группе. Более того, в основной группе выявлена нормализация важнейших биохимических параметров функций печени и почек по сравнению с исходным уровнем и соответствующими параметрами контрольной группы.

Практически у всех пациентов обеих групп на этапе оценки исходного уровня иммунологических показателей крови, наблюдалось выраженное снижение основных значений, т.е. диагностировался определенный уровень иммунодефицита.

Анализ динамики иммунологических показателей в контрольной группе выявил статистически значимое снижение абсолютного содержания представленных показателей по сравнению с исходным уровнем, в частности: CD3+; CD4+; CD8+; CD4+/CD8+; CD25+; CD16+/CD56+ .

В основной группе все иммунологические показатели достоверно улучшились ко второму сроку наблюдения, а к третьему сроку достигли нормальных величин.

Таким образом:

1. Препарат Глутоксим является эффективным средством сопровождения химиотерапии, позволяющим уменьшить количество осложнений, вызываемых цитостатиками и не обладающий побочными действиями.
2. Применение Глутоксима обеспечивает уменьшение клинических проявлений токсичности химиотерапии, проявляющееся позитивной динамикой показателей клинического состояния и качества жизни.
3. У 82% пациентов основной группы препарат Глутоксим способствовал восстановлению до нормальных величин гематологических, биохимических и иммунологических показателей в течение 10-12 дней комбинированной терапии. В контрольной группе восстановление показателей гемопоэза происходит только к 21 –30-м сут.

В результате проведенного исследования были отмечены положительные эффекты комбинированного применения химиопрепаратов совместно с препаратом Глутоксим. У пациентов, получавших Глутоксим, нарушения гематологических показателей в период проведения полихимиотерапии были выражены в меньшей степени, а качество жизни, оцениваемое по шкале Карновского, существенно выше. Учитывая полученные предварительные результаты, было принято решение продолжить наблюдение за пациентами - участниками исследования, согласно дополнению к протоколу исследования, с целью оценки выживаемости пациентов в течение одного года с момента дня «0».

Сроки наблюдения

Планировалось наблюдение за пациентами, вошедшими в группы исследования в течение 1 года (365 дней с момента дня “0”, согласно действующему протоколу исследования). Наблюдение осуществлялось в амбулаторном режиме, т.е. пациент находился под контролем районного врача-онколога по месту

жительства и получал необходимую противоопухолевую или симптоматическую терапию в необходимом объеме. Районный врач-онколог согласовывал дальнейшую тактику противоопухолевого лечения с основным исследователем, наблюдавшим данных пациентов в рамках действующего протокола исследования, однако, текущий контроль за состоянием пациентов, осуществлял районный врач-онколог по установленной в данном медицинском учреждении форме.

Дальнейшее химиотерапевтическое лечение

С момента дня “64“, согласно действующему протоколу исследования, лечебная тактика в отношении пациентов-участников исследования определялась совместно основным исследователем и районным врачом-онкологом по месту жительства пациента. В случае целесообразности и приемлемости химиотерапевтического лечения, основной исследователь обсуждал тип и интенсивность терапии с районным врачом-онкологом и, при возможности, предпочтение отдавалось схемам CAP и MACC.

Схема CAP: Циклофосфан 500 мг/м^2, внутривенно в 1 день цикла ХТ; Адриамицин 50 мг/м^2 внутривенно в 1 день цикла ХТ; Цисплатин 50 мг/м^2 внутривенно, инфузионно в 1 день цикла ХТ.

Схема MACC: Метотрексат 40 мг/м^2, внутривенно в 1 день цикла; Адриамицин 40 мг/м^2 внутривенно в 1 день цикла ХТ, Циклофосфан 400 мг/м^2 внутривенно в 1 день цикла ХТ; CCNU 30 мг внутрь в 1 день цикла ХТ.

Общее количество курсов, а также схема ХТ определялась районным врачом-онкологом совместно с основным исследователем с учетом соматического состояния пациента и уровня ответа на проводимую терапию. При отсутствии противопоказаний для применения ХТ проводилось не менее 6 курсов ХТ в промежутке между днем «64» и днем «365» (начало отсчета – день «0», согласно протоколу исследования).

Проведение курсов химиотерапии осуществлялось в районной поликлинике в амбулаторном режиме или стационаре 1-го дня под наблюдением врача-онколога.

Дальнейшее применение исследуемого препарата

Больные, получавшие в рамках протокола препарат Глутоксим, начиная со дня «64», продолжили лечение данным препаратом под наблюдением районного врача-онколога по месту жительства по следующей схеме: в течение 3 дней до цикла химиотерапии Глутоксим вводили в дозе 30 мг, ежедневно, внутримышечно; непосредственно в день применения химиопрепаратов препарат вводился в дозе – 60 мг, внутривенно. В течение 10 дней после цикла химиотерапии Глутоксим вводили в дозе 30 мг ежедневно, внутримышечно.

Больные, не получавшие в рамках протокола препарат Глутоксим, продолжали лечение без данного препарата, однако, остальные принципы лечебной тактики были такими же, как и в группе применения Глутоксима.

В течение года выживаемость больных немелкоклеточным раком легких в основной группе составила 53%, в контрольной - 15%.

В.К. Козлов, М.Ф. Лебедев, В.Н. Егорова

ДИСФУНКЦИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ И ПРИНЦИПЫ ИХ КОРРЕКЦИИ РОНКОЛЕЙКИНОМ®

СПб МАПО, ООО «Биотех», СПб ГУ (Санкт-Петербург)

Дисфункции систем иммунореактивности характерны для патологических состояний различного генеза. В ответ на воздействие повреждающих агентов и ситуаций любой природы (стресс, инфекция, оперативное вмешательство, травма) включаются механизмы адаптации и повышается активность всех биологических интегративных регуляторных систем организма. Активация цитокиновой сети, интегрирующей работу иммунной, нервной и эндокринной систем, сопровождается многократным увеличением нагрузки на ее компоненты. Прежде всего это касается тех составляющих, которые специализированы на обеспечение адекватного гемопоэза и выполнение регуляторных функций [1, 2].

Для многих внутренних болезней та или иная форма дисфункций иммунореактивности является основным патогенетическим звеном. В частности, процессы гипер- и аутосенсибилизации характерны для соматической патологии в рамках различных нозологических форм, а значимый иммунодефицит является их исходом [3]. При инфекционных заболеваниях иммунная система неизбежно вовлекается в процесс ответа на этиопатоген, как основной компонент защиты организма, и при этом сама зачастую превращается в объект поражения. При онкологической патологии та или иная форма иммунной несостоятельности всегда предшествует и сопутствует неопластическому процессу.

Значительные отклонения в системах иммунореактивности сопровождают процессы биологической перестройки организма: старение, беременность, характерны они также и для недоношенных детей.

Особого внимания заслуживает наследственная предрасположенность, которая способна провоцировать иммунную недостаточность при воздействии даже незначительных повреждающих факторов.

В основе вторичной иммунной недостаточности чаще всего лежит отсутствие необходимого для адекватного осуществления иммунореактивности количества клеток или их функциональная несостоятельность [1, 2, 3]. При этом численность той или иной субпопуляции клеток сокращается как за счет активации программы апоптоза, так и при непосредственном повреждении воздействующим фактором. В последнем случае агент альтерации индуцирует некроз клеток.

В роли факторов, провоцирующих функциональную клеточную анергию, обычно выступают молекулы, участвующие в нормальной регуляции функций различных биологических систем: циклические нуклеотиды, медиаторы воспаления, цитокины, клеточные супрессорные факторы, факторы блокирующие опухоли. Как правило, индуктором клеточной анергии становится гиперпродукция названных молекул или увеличение их локальной концентрации выше физиологической нормы.

Еще одним значимым механизмом развития вторичной иммунной недостаточности является дисбаланс компонентов систем иммунореактивности, в наибольшей степени проявляющийся в регуляторном звене иммунного гомеостаза [1].

Незначительный регуляторный или иной дисбаланс систем иммунореактивности может сопровождать процесс адаптации организма к воздействиям, возмущающих иммунную систему агентов или ситуаций. Это является проявлением процесса поиска оптимальных алгоритмов адекватного ответа.

При превышении порогов адаптации (хронический стресс, воздействие инфекционных этиопатогенов, травм и других экстраординарных факторов) баланс между популяциями иммунокомпетентных клеток может нарушаться столь значительно, что формируется патологический вариант иммунореактивности, проявляющийся классическими синдромами иммунной недостаточности: инфекционным, аллергическим, аутоиммунным, лимфопролиферативным. Существуют нозологические формы (например, синдром хронической усталости), при которых вторичная иммунная недостаточность проявляется преимущественно симптомокомплексом дезорганизации интегративных регуляторных систем: нейропсихические расстройства, вегетоэндокринопатии, регуляторные иммунные дисфункции. Классические синдромы иммунной недостаточности в этом случае могут не иметь значимых проявлений.

Названные синдромы могут сочетаться с разным вкладом каждого из компонентов в общую клиническую картину. На этом этапе развития иммунная недостаточность может иметь компенсированную и субкомпенсированную формы.

При тяжёлых и прогрессирующих патологических процессах истощение компенсаторных возможностей достаточно быстро проявляется не только стойким дисбалансом адаптивного иммунитета, но и затрагивает резервы биологического гомеостаза организма - факторы и механизмы естественной резистентности. Это путь к истощению механизмов адаптации, проявление выраженной дезорганизации биологических систем интеграции и свидетельство поиска последних резервных возможностей организма.

При сохранении воздействия патологических факторов и нарастании проявлений истощения возможностей адаптации процесс переходит в следующие стадии – декомпенсированную, а затем тотальную иммунную недостаточность. Для этих стадий характерна невозможность эффективного выполнения иммунной системой своих основных функций. Тотальная иммунная недостаточность, как правило, является фатальным состоянием и не совместима с жизнью.

Следует заметить, что, независимо от характера и степени проявлений иммунной недостаточности, практически всегда неизбежен кратковременный или длительный дефицит продукции отдельных цитокинов, включая IL-2.

Профилактика и лечение выраженной вторичной иммунной недостаточности при различных заболеваниях обычно требует использования медикаментозных средств иммуноориентированной терапии [3, 4], среди которых выгодно выделяются цитокиновые препараты [5, 6]. Использование для иммунотерапии рекомбинантных цитокинов в настоящее время является одним из наиболее перспективных и постоянно расширяющихся направлений иммунофармакологии [5, 6, 7, 8] .

Семейство цитокинов, включающее интерлейкины, интерфероны, ростовые и колониестимулирующие факторы, хемокины, представляет собой сигнальные полипептидные регуляторные молекулы иммунной системы [1, 2, 4]. Обладая широким спектром биологической активности, они определяют не только адекватный уровень иммунологической отвечаемости, но и регулируют взаимодействия главных интегративных систем организма - нервной, иммунной и эндокринной.

Структура и механизм действия большинства цитокинов ранее детально охарактеризованы. С использованием методов генной инженерии и современной биотехнологии многие цитокины в настоящее время получают в виде рекомбинантных препаратов, полностью идентичных эндогенным молекулам, а количества выделяемых цитокинов достаточны для их клинического применения.

При использовании рекомбинантных цитокинов в клинике эффективность иммунотерапии значительно

возрастает, обеспечивая адекватную и целенаправленную медикаментозную коррекцию иммунных дисфункций. Вводимые в организм цитокины, восполняя дефицит эндогенных регуляторных молекул, полностью воспроизводят их эффекты. Это особенно важно в условиях тяжелой или хронической патологии, когда применение традиционных иммуномодуляторов или индукторов синтеза цитокинов бесполезно из-за истощения компенсаторных возможностей иммунной системы.

Особо следует выделить лекарственные формы, содержащие рекомбинантный интерлейкин-2 (rIL-2) человека, - один из ключевых компонентов цитокиновой сети [7, 8].

Основная функция IL-2 состоит в обеспечении клеточной составляющей адаптивного иммунитета. IL-2 является фактором роста и дифференцировки Т-лимфоцитов и NK-клеток. Одновременно, помимо влияния на пролиферацию и дифференцировку названых клеток, IL-2 участвует в регуляции координированного функционирования различных факторов и механизмов врожденного и приобретенного иммунитета [1].

IL-2 самостоятельно (без стимулирующего антигенного воздействия) вызывает активацию Т-лимфоцитов и NK-клеток с высокоаффинными (Т-лимфоциты) и промежуточными по аффинности (NK-клетки) рецепторами одноименной специфичности. Однако, большинство его эффектов связано с воздействием на предварительно активированные антигеном клетки. Следовательно, IL-2 способствует клональной (избирательной) активации адаптивного иммунитета в отношении целевого антигена.

Основные клеточные мишени IL-2: активированные Т- и В-лимфоциты, NK-клетки. На другие типы клеток IL-2 оказывает действие, опосредованное через компоненты цитокиновой сети. Главный эффект в отношении Т-лимфоцитов – индукция пролиферации. По некоторым данным пролиферировать в ответ на прямое воздействие IL-2 способны даже предшественники Т-лимфоцитов.

IL-2 служит дифференцировочным фактором для Т-киллеров. Этот тип воздействия проявляется позже, чем ростовой эффект и для его реализации необходимы дополнительные цитокины - IL-4, 6, 7, 12.

L-2 способствует проявлению функциональной активности субпопуляции Т-хелперных клеток, которые активно продуцируют INFγ.

IL-2 препятствует индукции толерантности к антигенам, в ряде случаев отменяя уже сформировавшуюся иммунную неотвечаемость.

IL-2 действует как один из ростовых факторов на предварительно активированные В-лимфоциты и усиливает синтез плазматическими клетками иммуноглобулинов всех изотипов.

IL-2 непосредственно воздействует на моноциты, которые экспрессируют на плазмолемме β,γ-димер рецептора IL-2. Описано непосредственное воздействие и на антигенпрезентирующие клетки различных тканей. Это воздействие увеличивает интенсивность респираторного взрыва, сопровождающего активацию мононуклеарных фагоцитов, и улучшает процессы переработки и презентации антигенов.

IL-2 интенсифицирует также процесс образования эозинофилов и тромбоцитов, подавляя при этом эритроидный и миелоидный ростки кроветворения [1].

Интегральный результат влияния IL-2 на названные типы клеток обеспечивает адекватную иммунореактивность, поэтому его можно считать ключевым компонентом иммунной системы.

Кроме того, IL-2 в условиях in vitro способствует дифферецировке NK-клеток в лимфокинактивированные киллерные (LAC) клетки, отличающиеся высокой цитолитической активностью и широким спектром действия. IL-2 активирует также опухольинфильтрующие (TIL) клетки. Клетки, относящиеся к LAC и TIL, чрезвычайно важны в системе противоопухолевого надзора [1, 2, 8].

IL-2 и его рекомбинантные препараты дополнительно обладают также способностью активировать процессы репарации и регенерации тканей.

Чрезвычайно важна биологическая активность рекомбинантных препаратов IL-2, связанная с его участием в регуляторных эффектах, обеспечивающих сопряжённую работу интегративных биологических систем: иммунной, эндокринной, нервной.

Спектр биологических эффектов IL-2 объясняет повышенное внимание специалистов к рекомбинантным препаратам этого цитокина как потенциальным средствам иммунотерапии различных вариантов вторичной иммунной недостаточности [2, 5, 7, 8]. При иммунотерапии рекомбинантными препаратами IL-2 не только восстанавливается количество иммунокомпетентных клеток, но и увеличивается их функциональная активность: цитотоксичность специфических и естественных киллеров и активированных моноцитов; способность различных клеток к синтезу цитокинов, способность активированных плазматических клеток секретировать иммуноглобулины всех изотипов и, наконец, устойчивость клеток к программированной клеточной гибели – апоптозу. IL-2 регулирует также экспрессию на клеточных мембранах различных рецепторов и молекул клеточной адгезии; продукцию самого IL-2, IFNγ и других цитокинов.

Отечественный препарат Ронколейкин® содержит активную субстанцию рекомбинантный дрожжевой IL-2 человека (rIL-2), который является полным структурным и функциональным аналогом эндогенного IL-2. Это полипептид, состоящий из 133 аминокислот с молекулярной массой около 15,4 кд, который обладает тем же спектром функциональной активности. Препарат получают методами современной биотехнологии из

клеток-продуцента – рекомбинантного штамма непатогенных пекарских дрожжей вида Saccharomyces cerevisiae, в генетический аппарат которого встроен ген человеческого IL-2.

Ронколейкин® способен восполнять дефицит IL-2 и воспроизводит его эффекты (табл.1). Многогранность биологической активности рекомбинантного IL-2 - препарата Ронколейкин® позволяет при его применении рассчитывать не только на коррекцию проявлений иммунной недостаточности, но и на оптимизацию всей системы иммунореактивности.

Позитивные иммунокорригирующие эффекты препарата наиболее выражены при декомпенсированных формах вторичной иммунной недостаточности, сопровождающих наиболее тяжелую патологию.

Ронколейкин® – мощное оружие современной иммунотерапии. Он обладает выраженной иммунокоррегирующей активностью, направленной на усиление и оптимизацию противобактериального, противовирусного и противогрибкового иммунитета.

При тяжелой системной патологии с проявлениями тотальной иммунной недостаточности Ронколейкин® является средством иммунореабилитации.

При онкологической патологии иммунотерапия Ронколейкином® иммунозависимых опухолей жизненно необходима, а при опухолях другой природы позволяет значительно улучшить качество жизни онкологических больных.

Таблица 1

Спектр иммунотропных эффектов Ронколейкина®

Прямые эффекты	Опосредованные эффекты
- активация клональной пролиферации Т-лимфоцитов - стимуляция клеточной дифференцировки цитотоксических Т-лимфоцитов - стимуляция клональной пролиферации В-лимфоцитов - увеличение синтеза плазматическими клетками Ig всех изотипов - увеличение функциональной активности мононуклеарных фагоцитов - уменьшение уровня спонтанного апоптоза Т-лимфоцитов хелперов	- коррекция субпопуляционного баланса Th1 и Th2 хелперных клеток - коррекция профиля цитокиновой регуляции - увеличение продукции эндогенных интерферонов - повышение экспрессии на цитоплазматических мембранах различных клеток молекул адгезии и рецепторов для цитокинов - повышение экспрессии на клеточных мембранах продуктов МНС I и II классов и увеличение эффективности презентации антигенов - интенсификация процессов пролиферации и дифференцировки эозинофиллов и тромбоцитов - подавление гемопоэза в эритроидном и миелоидном ростках кроветворения

Ронколейкин® как средство иммунотерапии может использоваться на всех фазах вторичной иммунной недостаточности. Цели применения препарата различны и зависят от степени дезорганизации систем иммунореактивности и фазы вторичной иммунной недостаточности.

Очевидны три стратегических направления применения препарата:

I. С целью иммунопротекции - для предотвращения развития иммунной недостаточности. Показанием для назначения иммунотерапии является сам факт предполагаемого или реального воздействия экстраординарного фактора или ситуации. В соответствии с данной целью предусматривается профилактическое введение препарата в дозе 125000–250000 МЕ однократно или двукратно (с интервалом между введениями 48-72 ч). В зависимости от этиологического фактора возможно использование не только внутривенного способа введения.

II. С целью иммунокоррекции - для компенсации проявлений иммунной недостаточности, связанной с клеточным компонентом иммунореактивности, и ликвидации регуляторного дисбаланса иммунной системы. Восстановление нормальной иммунореактивности обеспечивается использованием короткого курса иммунотерапии Ронколейкином® (2-3 введения с интервалом 48 ч) в дозе 250000-500000 МЕ.

III. С целью иммунореставрации - для воссоздания элементов иммунореактивности и восстановления функциональной и морфологической целостности иммунной системы. В условиях экстренной хирургической патологии предусматриваются повторные инфузии препарата в дозах 500000-1 000000 МЕ с интервалом между введениями 48-72 ч. В инфекционной патологии препарат также применяется в условиях курсового введения в тех же разовых дозах, но при тяжёлой патологии длительность курса может достигать 8-12 недель (до 24 инфузий при монотерапии Ронколейкином® хронического гепатита С). В онкологии в зависимости от цели использования препарат может применяться в разовых дозах 1 000000-2 500000 МЕ

(внутривенные введения) курсами из 5 инфузий и интервалами между курсами от 3 до 5 недель. Общая длительность иммунотерапии определяется особенностями онкопатологии и жизненными показаниями. В этих условиях иммунотерапия Ронколейкином® оказывается способом лечения и улучшения качества жизни онкологических больных.

Сегодня накоплен значительный опыт активного применения препарата в комплексных схемах лечения заболеваний различной этиологии [7]. Наиболее эффективно препарат используют при гнойно-воспалительных заболеваниях в хирургии, при инфекционных болезнях и в онкологии (табл. 2).

Таблица 2

Заболевания и состояния, требующие иммунокоррекции Ронколейкином®

З а б о л е в а н и я			
Гнойно-воспалительные	Инфекционные	Онкологические	
		иммунохимиотерапия	профилактика вторичного иммунодефицита:
сепсис	туберкулез	почечноклеточный рак	послеоперационного
перитонит	гепатит С	меланонома	на фоне лучевой терапии
панкреатит	иерсиниоз	колоректальный рак	на фоне химио- терапии
остеомиелит	СПИД	рак мочевого пузыря	на фоне гормональной терапии
абсцессы и флегмоны			
упорные пиодермии			
эндометриты			
рожистое воспаление			
гайморит			

Практически во всех случаях экстренного использования препарата цель его применения выходит далеко за рамки иммунокорригирующей терапии. Ронколейкин® является средством спасения жизни больных.

Изучаются новые возможности иммунотерапии Ронколейкином®:

1) профилактическое использование Ронколейкином® перед хирургическими операциями для нивелирования отрицательных эффектов оперативного вмешательства и профилактики послеоперационных осложнений;
2) терапия рожистого воспаления;
3) включение препарата в комплекс лечебных воздействий при заболеваниях с аллергическим компонентом (бронхиальная астма, атопические дерматиты, микотическая инфекция);
4) комплексное лечение вирусной патологии с применением Ронколейкина® (генерализованная герпетическая инфекция, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, ВИЧ-инфекция).

ЛИТЕРАТУРА

1. Ярилин А.А. Основы иммунологии. - М: Медицина,1999. - 608 с.
2. Sedlacek H.-H., Möröy T. Immune reactions. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York. - 1995. – 581 p.
3. Караулов А.В. Клиническая иммунология. - М.: Медицинское информационное агентство, 1999. - 606 с.
4. Нестерова И.В., Сепиашвили Р.И. // Аллергология и иммунология. – 2000. – Т.1, № 3. – С.18-28.
5. Кетлинский С.А. // Вестн. РАМН. – 1993. - №2. - С.11-18.
6. Смирнов В.С., Малинин В.В., Кетлинский С.А. // Иммунодефицитные состояния / Под ред. В.С. Смирнова, И.С. Фрейдлина. - СПб: Фолиант, 2000. -С.477-533.
7. Егорова В.Н., Смирнов М.Н. Новые возможности иммунотерапии с использованием Ронколейкина® - рекомбинантного интерлейкина-2 человека. // Terra Medica. – 1999. - № 2. – С.15-17.
8. Atkinns M.B., Mier J.W. (eds). Therapeutic applications of Interleukin-2. Marsel Dekker, Inc., 1993.

А.В. Кононов, И.Г. Ваганова, М.А. Ливзан

ОБОСНОВАНИЕ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ИМУДОНА НА ЭТАПЕ ИММУНОРЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ЦЕРВИЦИТОМ

Кафедра патологической анатомии ОГМА (Омск)

У больных хроническим цервицитом для регресса воспалительного процесса, детерминирующего нарушение процессов регенерации в слизистой оболочке (СО) шейки матки, необходима элиминация инфекта и коррекция реакций местного иммунитета [17]. В условиях трудности эрадикации хламидий и папилломавирусов из ткани шейки матки основной акцент смещается в сторону воздействия на местный цервикальный иммунитет [19]. Ранее установлено, что у больных хроническим цервицитом в СО шейки матки развивается локальный вторичный иммунодефицит, преимущественно обусловленный снижением функции Th1-лимфоцитов и облигатных антиген-презентирующих клеток, наиболее выраженный при хламидийной и папилломавирусной инфекции [7]. В условиях плейотропности действия большинства синтетических иммуномодуляторов и непредсказуемости их побочных эффектов определенный интерес представляет применение естественных (природных) модуляторов местного иммунитета слизистых оболочек и, в частности, полисахаридов, обладающих способностью активировать моноцитарно-макрофагальную систему и усиливать Т-клеточный иммунный ответ, а также лекарственных средств, улучшающих условия жизнедеятельности кисломолочных бактерий, дефицит которых наблюдается у больных с воспалительными заболеваниями нижнего отдела гениталий [8, 20]. С этих позиций является перспективным применение на этапе иммунореабилитации больных хроническим цервицитом иммуностимуляторов бактериального происхождения, одним из которых является Имудон (Solvay Pharma, Франция), который применяется в виде растворимых таблеток местно в стоматологической практике для коррекции реакций местного иммунитета СО полости рта. В составе препарата (лиофилизированная смесь сухих бактерий Lactobacillus acidophylus, Lactobacillus fermentum, Lactobacillus helveticus, Lactobacillus lactis и др.) присутствует большинство ассоциантов нормального влагалищного биоценоза [1].

Цель работы: оценка эффективности влияния Имудона на местный иммунитет СО шейки матки в проспективном когортном открытом плацебо-контролируемом сравнительном исследовании.

Обследовано 133 больных хроническим цервицитом в возрасте от 15 до 44 лет (средний возраст 24,2 + 3,6) с длительностью заболевания от полугода до 2 лет (средняя длительность 1,5 + 0,4). У 121 (91,0%) женщины выявлены признаки инфицирования нижнего отдела гениталий грибами, простейшими, бактериями, вирусами. У 12 (9,0%) пациенток не удалось обнаружить признаков генитальной инфекции.

С учетом ранжирования агрессивности антигенного воздействия инфектов на СО шейки матки все больные были разделены на 5 групп. Первую составили 11 (8,3%) пациенток с хроническим цервицитом, у которых нам не удалось выявить признаков инфицирования шейки матки и влагалища. Во вторую группу были включены 22 (16,6%) женщины, инфицированные бактериями, грибками, простейшими, не имеющие хламидийного и папилломавирусного поражения нижнего отдела гениталий. Третью группу составили 42 (31,6%) больных урогенитальным хламидиозом (моноинфекция); четвертую – 7 (5,3%) женщин с верифицированной папилломавирусной моноинфекцией. В пятую группу были включены 51 (38,3%) пациентка с микстинфекцией, в которой один из ассоциантов представлен хламидиями или папилломовирусами. Пациентки групп сравнения были сопоставимы по возрасту и длительности заболевания. Пациентки внутри каждой группы были разделены методом стратификации (в качестве стратов применялись критерии возраста, длительности заболевания, активности воспалительного процесса) на равные по численности подгруппы, получавшие соответственно активное лечение – Имудон и плацебо – вазелин.

Всем больным было проведено комплексное обследование, которое включало: изучение анамнестических данных; общий и гинекологический осмотр; простую и расширенную кольпоскопию; бактериоскопическое и бактериологическое исследования; метод полимеразной цепной реакции с детекцией ДНК ВПЧ 16 типа и вируса герпеса II типа; иммуноцитохимическое исследование для верификации хламидийной и микоплазменной инфекции; цитологическое исследование мазков-отпечатков с шейки матки; прицельную биопсию с последующим гистологическим, иммуногистохимическим (с моноклональными антителами к CD3, ОРД4, CD8, CD25-рецепторам, IgA-, IgM-, IgG-плазмоцитам; DR-антигенам HLA, антигену ядер пролиферирующих клеток, p53, bcl-2, «Dako», Дания) , радиоавтографическим и электронно-микроскопическим исследованиями.

Имудон назначался интравагинально по одной из трех схем: 1 табл. - 2 раза в день, 2 табл. - 2 раза в день, 3 табл. - 2 раза в день в течение 10 дней. Пациентки в подгруппах сравнения получали 10 дней аппликации на СО шейки матки вазелином. Контрольное кольпоскопическое обследование пациенток проводили через 5 дней от начала приема препарата и по окончании лечения. Параллельно с последним кольпоскопическим осмотром выполняли гистологическое, иммуногистохимическое и радиоавтографическое исследования цервикобиоптатов курируемых больных.

В течение 10 дней приема Имудона и по окончании лечения ни одна из 133 наблюдаемых женщин жалоб не предъявляла.

При контрольном осмотре через 5 дней от начала лечения положительная кольпоскопическая динамика регистрировалось у 9 женщин первой группы и 11 пациенток второй группы, получавших Имудон по 2 табл. 2 раза в день. При этом примерно на 25-30% уменьшался размер патологического участка экзоцервикса, представленного эктопией шейки матки. Одновременно в пределах эктопии сокращался участок цилиндрического эпителия (ЦЭ), увеличивалась зона трансформации. Отмеченные 20 пациенток находились в состоянии лактационной аменореи (роды произошли за 5,4±0,6 месяцев до момента курации). У остальных, менструирующих женщин, при осмотре в процессе лечения зона поражения экзоцервикса, преимущественно представленная эктопией, в большинстве случаев уменьшалась на 10-15%, реже – оставалась без изменений. По окончании лечения у пациенток подгруппы сравнения характер кольпоскопических картин и показатели местного иммунитета не менялись.

После лечения Имудоном наиболее выраженная кольпоскопическая динамика отмечалась у больных хроническим цервицитом, получавших препарат по 2 или 3 табл. 2 раза в день. При этом существенных различий в характере кольпоскопических изменений у больных всех пяти групп, получавших Имудон по 2 табл. 2 раза в день 10 дней и по 3 табл. 2 раза 10 дней, не наблюдалось. У 20 пациенток с лактационной аменореей из числа первой, второй групп зона эктопии шейки матки уменьшалась на 50-70% по сравнению с исходной площадью поражения экзоцервикса. У остальных женщин первой, второй групп с сохраненным менструальным циклом зона поражения экзоцервикса уменьшалась на 25-50%. В пределах эктопии регистрировалось практически полное перекрытие очага ЦЭ многослойным плоским эпителием, выявлялись открытые железы. У 3 пациенток сохранялись отдельные островки ЦЭ. У больных третьей, пятой групп более выражено менялся характер доброкачественных кольпоскопических картин, менее значительно – аномальных картин. У большинства пациенток третьей, пятой групп (65% случаев) примерно на 20-25% уменьшалась площадь атипичных сосудов, нежной пунктации, нежной мозаики, плоского ацетобелого эпителия, немой йоднегативной зоны. При этом у больных пятой группы положительная кольпоскопическая динамика наблюдалась как в случае сочетанной хламидийной, так и папилломавирусной микстинфекции.

Среди больных четвертой группы (с верифицированной папилломавирусной моноинфекцией) только в 3 наблюдениях (25%) отмечалось сокращение площади патологического очага на 10-15% (кольпоскопически – сочетание нежной пунктации и нежной мозаики). Изменения показателей местного иммунитета после локального лечения Имудоном коррелировали с кольпоскопической динамикой. Так, у больных первой, второй и третьей групп, получавших Имудон по 2 или 3 табл. 2 раза в день, достоверно повышался уровень СД3+-, СД4+-клеток при одновременном уменьшении численности СД8+-лимфоцитов. У больных первых трех групп возрастала экспрессия рецепторов к ИЛ-2 по сравнению с аналогичным показателем до лечения. Активизировался IgA-синтез. Содержание IgG- и IgM-плазмоцитов снижалось только у пациенток первой и второй групп. В цервикобиоптатах женщин с лактационной аменореей по сравнению с менструирующими женщинами после лечения достоверно ($P<0,05$) выше был уровень СД4+-клеток и рецепторов к ИЛ-2. В цервикобиоптатах больных четвертой группы после приема Имудона возрастало содержание СД3+-клеток, увеличивалось количество Т-хелперов. У пациенток пятой группы повышался уровень СД4+-лимфоцитов, снижалось содержание СД8+-клеток. Но на фоне усиления IgA-синтеза не менялось количество IgM- и IgG-плазмоцитов. Экспрессия DR-антигенов после лечения снижалась только у больных третьей группы, в остальных наблюдениях – оставалась без изменений.

При гистологическом исследовании в цервикобиоптатах пациенток всех пяти групп сохранялись признаки белковой паренхиматозной дистрофии, но количество поврежденных эпителиоцитов было меньше, чем до лечения. У больных четвертой и пятой групп с верифицированной папилломавирусной инфекцией снижалось количество эпителиоцитов с признаками коилоцитарной атипии. Во всех наблюдениях возрастала плотность подэпителиального инфильтрата, в составе которого определялись лимфоциты, макрофаги, плазматические клетки. При оценке пролиферативной и метаболической активности покровного эпителия экзоцервикального типа у больных всех пяти групп отмечено, что индекс метки 3Н-тимидином, 3Н-уридином и индекс мечения антигена ядер пролиферирующих клеток после лечения Имудоном не отличались от аналогичных показателей до приема препарата. При этом в цервикобиоптатах больных пятой группы с папилломавирусной микстинфекцией индекс мечения p53 составлял 5,5±0,5%, что было достоверно ($P<0,01$) выше аналогичного показателя до лечения (2,3±0,1%). В остальных наблюдениях показатели апоптоза не менялись.

При локальном назначении Имудона у больных всех пяти групп достоверно менялись показатели местного клеточного иммунитета, что положительно коррелировало с восстановлением процессов репаративной регенерации и кольпоскопически проявлялось перекрытием цилиндрического эпителия многослойным плоским и в большинстве случаев – заживлением патологического очага, представленного эктопией. Отмеченный эффект регистрировался у больных хроническим цервицитом, инфицированных бактериями, грибками, простейшими. Применение Имудона у пациенток с хронической хламидийной инфекцией было вполне оправданным и с учетом того факта, что последний, являясь полисахаридом, способен усиливать действие антигенов со слабой иммуногенностью [14]. При хронических, персистирующих формах урогенитального хламидиоза в клеточной стенке ретикулярных телец хламидий

значительно снижается количество основного белка наружной мембраны (major outer membrane protein – MOMP). Последний составляет около 60% веса клеточной стенки хламидий и обладает выраженной иммуногенностью [3]. Поэтому низкий антигенный стимул, обусловленный уменьшением содержания MOMP и в связи с этим слабой иммуногенностью штаммов Chlamydia trachomatis, не индуцирует выраженный клеточный иммунный ответ при хроническом течении хламидийной инфекции [4]. В связи с этим, многие исследователи отмечают, что антибактериальные препараты, являющиеся эффективными при остром и подострим хламидиозе, на этапе хронизации процесса уступают место иммуномодулирующей терапии, которая способна приводить к элиминации возбудителя без использования химиотерапевтических средств [4].

У пациенток первых трех групп (инфицированных бактериями, грибками, простейшими) во всех наблюдениях после местного применения Имудона достоверно возрастал синтез IgA, функции которого обсуждены выше. Отмеченное обстоятельство объяснялось активизацией субпопуляции В1-лимфоцитов, которые являются основным источником IgA-плазмоцитов в системе местного иммунитета СО и, поскольку входят в реликтовый компонент локального иммунитета, активируются только местно, так называемыми Т-независимыми антигенами, к числу которых относятся полисахариды [11].

Наиболее низкая эффективность применения Имудона регистрировалась у больных с папилломавирусной инфекцией (ПВИ). Данный факт, по-видимому, объясняется тем, что для действенной борьбы с вирусом недостаточно восстановить γ-ИФН клеточный иммунный ответ путем привлечения дополнительных облигатных антигенпрезентирующих клеток (АПК) в очаг воспаления. Необходимо также преодолеть резистентность инфицированных клеток к интерферону.

Отмечено, что белки Е6 и Е7 вирус папилломы человека (ВПЧ) полностью ингибируют активацию латентного ИФН-стимулированного генного фактора – участника метаболических путей, индуцируемых при действии на клетку интерферона [6]. Один из способов коррекции клеточной резистентности к интерферону – обработка таких клеток прогрессивно увеличивающимися концентрациями интерферона, который может принимать участие в регуляции экспрессии собственных генов [2, 21].

Именно поэтому интерфероны продолжают занимать одно из лидирующих мест в лечении больных с генитальной ПВИ [1, 18].

Однако, широкое применение ИФН-нов, как и в целом использование цитокинотерапии, имеет определенные ограничения на сегодняшний день. Это определяется, прежде всего, плейотропностью действия цитокинов, трудностью достижения высоких локальных концентраций, отсутствием прямой зависимости «доза-эффект» [13, 22].

Установлено, что интенсивность ответа ВПЧ-инфицированных клеток на ИФН-терапию зависит от уровня содержания в зоне кондилом облигатных АПК. При этом, чем истощеннее ткань в отношении «профессиональных» АПК, тем ниже эффективность ИФН-терапии [15]. Следовательно, применение препаратов, активизирующих моноцитарно- макрофагальную систему, можно рассматривать как обязательный составной компонент иммунотерапии больных с генитальной ПВИ.

Привлечение в очаг поражения дополнительных макрофагов и стимуляция их активности обеспечивает нормализацию процессов репарации, следующую за повреждением СО на фоне хронического воспаления [9]. Продукты синтеза макрофагов, в частности ИЛ-1, интенсифицируют пролиферацию фибробластов и усиливают выработку последними компонентов внеклеточного матрикса [12].

В наших наблюдениях после применения Имудона в цервикобиоптатах практически всех больных хотя и сохранялись признаки белковой паренхиматозной дистрофии, но содержание поврежденных эпителиоцитов было меньше, чем до лечения. В покровном многослойном плоском эпителии у пациенток с ПВИ после иммунотерапии снижалось количество эпителиальных клеток с признаками коилоцитарной атипии.

Таким образом, при локальном назначении Имудона больным хроническим инфекционным цервицитом и воспалением шейки матки травматического генеза в течение 10 дней по 2 или 3 табл. 2 раза в день отмечалось достоверное изменение показателей местного клеточного иммунитета СО шейки матки. Это способствовало восстановлению репаративной регенерации в зоне экзоцервикса и кольпоскопически проявлялось перекрытием цилиндрического эпителия многослойным плоским и уменьшением площади патологического очага (в частности, эктопии). После лечения снижалось количество поврежденных эпителиоцитов и клеток с признаками коилоцитарной атипии, возрастало число апоптозов в покровном эпителии у больных с папилломавирусной микстинфекцией.

Наиболее быстрое и выраженное восстановление кольпоскопичеческих и иммуногистохимических параметров отмечалось у больных хроническим цервицитом, находящихся в состоянии лактационной аменореи. Полученные результаты обосновывают возможность применения Имудона in situ у больных хроническим инфекционным цервицитом как препарата иммунореабилитации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баев О.Р., Стрижаков А.Н. // Акушерство и гинекология. – 1997. – №6. – С.3-7.
2. Бажан С.И., Белова О.Е. // Вестн. РАМН. – 1998. – №3. – С.18-24.
3. Брагина Е.Е., Орлова О.Е., Дмитриев Г.А. // Заболевания, передаваемые половым путем. – 1998. – №1. – С.3-9.
4. Гомберг М.А., Машкиллейсон А.Л. // III Рос. нац. конгресс «Человек и лекарство»: Тез. докл., 16-20 апреля 1996. – М., 1996. – С.100.
5. Горовиц Э.С., Тимашева О.А., Петров В.Ф., Карпунина Т.И. // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1998. – №2. – С.72-75.
6. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии. – М.: Медицина, 1996. – 240 с.
7. Кононов А.В., Ваганова И.Г. Очерки клинической патологии шейки матки. – Омск, 2000. – 224 с.
8. Лазарева Д.Н., Алехин Е.К. Стимуляторы иммунитета. – М.: Медицина, 1985. – 256 с.
9. Пальцев М.А., Иванов А.А. Межклеточные взаимодействия. – М.: Медицина, 1995. – 224 с.
10. Роговская С.И., Лошнова Н.С., Файзуллин Л.З., Сухих Г.Т. // Заболевания, передаваемые половым путем. – 1998. – №5. – С.27-30.
11. Самойлов Р.С., Манько В.М. // Гематология и трансфузиология. – 1993. – №4. – С.15-18.
12. Симбирцев А.С. // Иммунология. – 1998. – №3. – С.9-17.
13. Шичкин В.П. // Иммунология. – 1998. – №2. – С.9-13.
14. Яровая Л.М., Алешкин В.А. // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1991. – №3. – С.73-78.
15. Arany I., Turyng S. // Sex. Transm. Dis. – 1996. – V.23, №6. – P.475-480.
16. Armstrong D., Maw R., Dinsmore W. et al. // Belfast. Genitourin Med. – 1996. – V.72, №2. – P.103-107.
17. Delcroix M. Infections gynecologiques. – Paris, 1997. – 342 p.
18. Facchini C., Eremita G., Bernabei A. // Minerva ginecol. – 1996. – V.48, №9. – P.345-349.
19. Finelli L., Nakashima A., Hillis S. et al. // Amer. J. Obstetr. Gynecol. – 1996. – V.174, №5. – P.1527-1533.
20. Papiernik E., Rozenbaum H., Belaisch J. Gynecologie. – Paris, 1990. – 787 p.
21. Vitale G., Linciano M., Salamanca S., Ferrari P. // Minerva ginecol. – 1994. – V.46, №3. – P.91-94.
22. Zarcone R., Bellini P., Cardone G. et al. // Minerva ginecol. – 1996. – V.48, №3. – P.61-63.

О.А. Мирошник

ВОЗМОЖНОСТИ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

ЗАО «Биомедсервис» (Омск)

В большинстве случаев для эффективного лечения онкологических заболеваний необходим комплексный поход, подразумевающий комбинацию оперативного вмешательства, лучевой терапии, химиотерапии, гормонотерапии, иммунотерапии и биотерапии. Зачастую в связи с ограниченными возможностями основных методов лечения – хирургического, химио- и радиотерапевтического, надежды врачей и пациентов возлагаются на альтернативные методы лечения, в частности, на иммунотерапию. В настоящей работе приводится анализ реальных возможностей использования существующих в России иммуномодуляторов в онкологической практике провинциального города.

Активное применение иммуномодуляторов началось в 70-х гг. XX века, когда получила признание иммунологическая теория происхождения опухолей и была продемонстрирована возможность восстановления иммунологических показателей у онкологических больных при использовании ряда препаратов. Спустя 30 лет иммунотерапия опухолей включает следующие основные направления:

1. Использование истинных иммуномодуляторов с целью воздействия на определенные параметры иммунитета.

2. Терапия препаратами на основе моноклональных антител (МА):

а) Мабтера (ритуксимаб, производитель Roche, Швейцария, стоимость 1 фл. 0,5 - 1900 $) – моноклональные антитела к рецептору CD20 В-лимфоцитов человека. Препарат применяется для лечения химиоустойчивых В-клеточных неходжкинских лимфом;

б) Герцептин (трастузумаб, производитель Roche, Швейцария, стоимость 1 фл. 0,44 мг -2400 $) - моноклональные антитела к эпидермальному ростовому фактору HER2-neo, который экспрессируется на поверхности опухолевых клеток молочной железы, яичников и предстательной железы. Герцептин используется в комбинации с химиотерапией для лечения диссеминированного рака молочной железы.

В настоящее время за рубежом на стадии клинических испытаний находится около 30 препаратов моноклональных антител. Большинство из них используются в составе комплексных лекарств для того, чтобы доставить активные химиотерапевтические или радиоактивные компоненты препарата к опухоли.

3. *Клеточная иммунотерапия:*

а) LAK-терапия, использование аутологичных лимфоцитов-киллеров, активированных путем экстракорпоральной инкубации в присутствии интерлейкина-2;

б) терапия сенсибилизированными лимфоцитами (аутологичные лимфоциты экстракорпорально подвергаются ультрафиолетовому, ионизирующему облучению или воздействию других физических факторов, вызывающих их активацию);

в) TIL-терапия (использование полученных от больного и экстракорпорально активированных лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль);

г) терапия дендритными клетками (использование полученных от больного и культивируемых вне организма дендритных клеток).

Первые из двух методов клеточной терапии используются в ряде отечественных клиник.

4. Противоопухолевые вакцины.

Клинические исследования по изучению активной специфической иммунотерапии больных с опухолями различных локализаций проводятся в настоящее время во всех онкологических центрах мира. Объектами исследования являются вакцины на основе аутологичных или аллогенных немодифицированных и модифицированных опухолевых клеток, синтетические поливалентные вакцины, вакцины на основе дендритных клеток и др. Препараты противомеланомной вакцины поступили на фармацевтический рынок Канады и Австралии

Проводятся исследования по созданию противоопухолевых вакцин и в России:

а) в НИИ клинической иммунологии СО РАМН (лаборатория регуляции иммунопоэза, зав. д. м. н. В.И. Селедцов) к настоящему времени имеется успешный опыт вакцинотерапии при меланоме, колоректальном раке, раке пищевода, тела матки, легкого, яичника, слюнной железы, гортани [9].

б) в Институте биологии гена РАН разработана противоопухолевая вакцина на основе генетически модифицированных опухолевых клеток. Клинические испытания вакцины при меланоме и раке яичника проводятся в Онкологическом центре.

в) аутологичные вакцины используются в СПб МАПО (каф. торакальной хирургии, зав. проф. В.А.Тарасов) для лечения злокачественных новообразований органов грудной клетки и брюшной полости [8].

В Белоруссии создана вакцина Ресан, в состав которой входят 40 разновидностей имитаторов опухолевых антигенов, что обеспечивает широкий спектр ее противоопухолевой активности.

5. Генно-инженерные методы модификации иммунных реакций:

а) введение в лимфоидные клетки больного генов, кодирующих синтез цитокинов (IL-2, IL-4, IL-7, IL-10, фактора некроза опухоли, γ-интерферона), которые ответственны за поддержание противоопухолевого иммунитета;

б) введение в опухолевые клетки генов, ответственных за синтез поверхностных антигенов и таким образом облегчающих их распознавание иммунной системой с последующей вакцинацией больных генетически измененными опухолевыми клетками.

Для практического отечественного здравоохранения большинство из перечисленных методов представляют больше познавательный, чем прикладной интерес.

Наиболее широкие возможности в использовании противоопухолевой иммунотерапии, можно предполагать, имеются в отношении иммуномодуляторов. Россия стоит на одном из первых мест в мире по числу разработанных и внедренных в практику указанных препаратов. Большинство из них относительно доступны по цене и фактически присутствуют на рынке.

В табл. приведены используемые в России иммуноактивные препараты, которые по тем или иным показаниям применяются в лечении онкологических заболеваний, о чем есть соответствующие указания в инструкциях по их применению. В таблице кроме того дана ценовая характеристика препаратов, поскольку это один из факторов расчета экономической эффективности их использования, и нередко является основным моментом, ограничивающим широкую возможность применения препарата на практике. В таблице указаны средние розничные цены на иммуноактивные препараты в Омске (по данным аптеки ЗАО "Биомедсервис") в первом полугодии 2002 г.

Таблица

Иммуномодуляторы, применяемые в комплексном лечении онкологических больных

Иммуномодуляторы	Показания в отношении онкологических заболеваний	Стоимость препарата	Количество на курс

Тимические и костномозговые пептиды и их синтетические аналоги			
Тималин	Профилактика инфекционных осложнений при химиолучевой терапии	10 амп. – 1,8 $	5 амп.
Тимоген	То же	10 амп. – 1,0 $	10 амп.
Тимусамин	Состояние после химиолучевой терапии	20 таб. – 4,7 $	60-80 табл.
Тактивин	Лимфопролиферативные заболевания (лимфогранулематоз, лимфолейкоз), в качестве иммунокорректора в раннем послеоперационном периоде	10 амп. – 4,0 $	5 - 6 амп. между курсами
Имунофан	а) химиолучевая терапия б) в качестве иммунокорректора перед радикальной операцией и в раннем послеоперационном периоде в) при распространенном опухолевом процессе (III, IV стадии) в плане комплексной или симптоматической терапии Препарат оказывает детоксикационный и антиоксидантный эффект	5 амп –7,4 $	а) 5 –10 амп. б) 5 –10 амп. в) несколько курсов по 5-7 инъекций
Миелопид	а) состояние после химиолучевой терапии б) в качестве иммунокорректора в раннем послеоперационном периоде	10 амп. – 19,3 $	5 – 10 амп.
Интерлейкины			
Беталейкин	а) стимуляция лейкопоэза при токсической лейкопении II-IV степени, осложняющей химиолучевую терапию, б) увеличение продукции тромбоцитов и лимфоцитов, повышение активности фагоцитов на фоне химиолучевой терапии	1 фл. – 42,0 $	5 фл.
Ронколейкин	а) в качестве противоопухолевого средства при лечении рака почки б) в качестве иммунокорректора в раннем послеоперационном периоде в) отрабатываются схемы лечения при меланоме, раке мочевого пузыря и толстой кишки	1 амп. 500 тыс. МЕ – 13,5 $	а) от 16 до 80 амп. б) 2 – 3 амп.
Пролейкин	а) в качестве противоопухолевого средства при лечении рака почки	1 амп. –400,0 $	до 80 амп.
Лейкинферон	а) в процессе радио-химиотерапии б) в качестве иммунокорректора в раннем послеоперационном периоде в) профилактика поздних рецидивов при опухолях молочных желез и яичников	10 амп. – 50,0 $	а) 10-15 амп б) 5 амп в) до 150 амп. на годичный курс
Колониестимулирующие факторы			
Граноцит	Профилактика и лечение нейтропении у больных, получающих химиотерапию	5 фл. –920,0 $	Не менее 5 фл.
Нейпоген		5 фл. –1430,0 $	
Лейкомакс		5 фл. –780,0 $	
Интерфероны			
Лейкоцитарный интерферон для инъекций	Рак почки, меланома, папилломатоз гортани, саркома Капоши. В гематологии: волосатоклеточный лейкоз, миеломная болезнь,	амп. 1 млн. МЕ – 15,5 $	Количество на курс варьирует от 10 до 360 амп.

Вэллферон	хронический миелолейкоз, Т-клеточная лимфома, неходжкинская лимфома, тромбоцитоз при миелопролиферативных заболеваниях, истинная полицитемия	фл. 3 млн. МЕ – 27,0 $	
Роферон		амп. 3 млн. МЕ – 32,0 $	
Реаферон		амп. 3 млн. МЕ – 3,3 $	
Интрон-А		амп. 3 млн. МЕ – 32,0 $.	
Иммуномодуляторы бактериального происхождения			
Вакцина "БЦЖ-Имурон" для иммунотерапии рака мочевого пузыря	Профилактики рецидивов поверхностного рака мочевого пузыря после операции, а также лечение поверхностного и in situ рака мочевого пузыря	1 амп 20 мг – 1,0 $	72 амп.
Ликопид	а) профилактика и лечение инфекционных осложнений при распространенном опухолевом процессе [1, 2] б) в качестве иммунокорректора в раннем послеоперационном периоде	табл. 1 мг №10 – 4,7 $ табл. 10 мг №10 –24,2 $	а) 14 табл. по 10 мг б) 10-60 табл. по 1 мг
Иммуномодуляторы животного происхождения			
Деринат	а) лечение лейкопении, тромбоцитопении и анемии у больных, получающих химиолучевую терапию б) профилактика токсических эффектов и доксорубицина при использовании в виде конъюгата деринат-доксорубицина	5 амп. – 34,0 $	5 –10 амп.
Дезоксинат	Лечение лейкопении, у больных, получающих химиолучевую терапию	1 амп. – 3,0 $	3 амп.
Полидан	Лечение и профилактика лейкопении у больных, получающих химио-лучевую терапию	1 фл – 58,0 $	3-5 фл.
Иммуномодуляторы грибкового происхождения			
Милайф	а) уменьшение интоксикации и восстановление гематологических показателей после химиолучевой терапии б) нейроэндокринные гинекологические нарушения (миома матки, мастопатия)	табл. 0,2 № 30 – 4,7 $	а) до 150 табл. б) 90 и более табл.
Синтетические (химически чистые) иммуномодуляторы			
Полиоксидоний	а) в процессе и после химиолучевой терапии опухолей б) в качестве иммунокорректора в раннем послеоперационном периоде в) пожизненная коррекция иммунитета у онкологических больных [6] Оказывает детоксицирущий эффект	5 амп по 6 мг – 26,7 $	а) 10 -20 амп. б) 10 амп. в) до 50 амп. на годичный курс

Глутоксим	а) профилактика лейкопении, иммунодепрессии и цитотоксичности у больных, получающих химио-лучевую терапию б) лечение лейкопении, анемии и иммунопрепрессии после химио-лучевой терапии в) торможение опухолевого роста при распространенном опухолевом процессе. Оказывает цитопротекторный, детоксицирущий и противоопухолевый эффект (в эксперименте)	5 амп 1%-1 мл – 25,5 $, 5 амп 1%-2 мл – 36,0 $, 5 амп 3%-1 мл – 40,0 $, 5 амп 3%-2 мл – 57,2 $	а) 10 амп. 3%-1мл и 5 амп.3%-2 мл б) 30 амп. 1%-1 мл в) 1%-1мл пожизненно
Галавит и Тамерит	Иммунокоррекция в комплексе с химио- и лучевой терапией. Оказывает противовоспалительный эффект	1 фл. – 7,7 $	25 фл.
Неовир	а) в составе комбинированной терапии как иммунокоррегирующее средство б) как монотерапевтическое средство при распространенном опухолевом процессе в) возможно применение при почечно-клеточном раке, распространенной меланоме, распространенном раке молочной железы с приобретенной резистентностью к ранее эффективному тамоксифену, распространенном раке толстой кишки [6]	5 амп. – 5,6 $	а) 16 -24 амп. б) 5-8 амп. в месяц пожизненно
Декарис (левамизол)	а) адъювантная терапия опухолей бронхов, толстой кишки, молочных желез на фоне химио- и лучевого или хирургического лечения, б) лимфогранулематоз и лейкозы (в период ремиссии или в интервалах между курсами химиотерапии).	2 таб. 50 мг – 0,8 $	около 200 табл.

Из приведенных в табл. данных видно, что среди иммуномодуляторов препараты с собственно противоопухолевой активностью представлены природным или рекомбинантным α-интерфероном, ронколейкином, вакциной БЦЖ-Имурон. Препараты с возможным противоопухолевым действием – Глутоксим и Неовир.

Препараты α-интерферона применяются при гемобластозах, раке почки и меланоме. Лейкинферон при длительном применении позволяет уменьшать число поздних метастазов при опухолях молочной железы и яичника [4, 5]. Ронколейкин (зарубежный аналог - препарат Пролейкин) применяется при раке почки, меланоме и раке мочевого пузыря, использование его при опухолях другой локализации находится на завершающей стадии клинических испытаний [8]. Вакцина БЦЖ-Имурон применятся только для лечения поверхностного рака мочевого пузыря.

Глутоксим в эксперименте демонстрирует способность усиливать апоптоз опухолевых клеток, в клинике потенцирует действие противоопухолевых препаратов, одновременно снижая их токсические эффекты. Глутоксим в режиме монотерапии при опухолях III-IY стадии тормозит прогрессирование опухолевого роста, одновременно улучшая гематологические параметры и общее состояние больных [3].

Показана эффективность Неовира у больных распространенным раком молочной железы (T 1-4 N 1-X M 1-X) в менопаузе с приобретенной резистентностью к ранее эффективному тамоксифену. Месячный курс лечения Неовиром на фоне продолжающегося приема тамоксифена приводил к клинической стабилизации или частичной ремиссии в 70% случаев. Эффект Неовира при этом связан с усилением эндогенными интерферонами экспрессии рецепторов прогестинов и эстрогенов в рецептор-позитивных клетках рака молочной железы и элиминацией рецептор-негативного пула. Предполагается, что с усиленной выработкой под действием Неовира эндогенного α-интерферона связана хорошая чувствительность к терапии данным препаратом таких опухолей, как почечно-клеточный рак и распространенная меланома [7].

Милайф применяют для лечения таких предопухолевых процессов как миома матки и мастопатия.

Хотя в показаниях у Декариса (левамизола) значатся злокачественные опухоли бронхов, толстой кишки, молочных желез, в настоящее время этот препарат не рассматривается как действенное средство комплексного лечения опухолевых заболеваний.

Данных о клинических испытаниях Галавита в отношении торможения роста опухолей и снижения частоты метастазирования не опубликовано. Между тем, его уже применяют для лечения терминальных

онкологических больных в отдельных клиниках Германии и США, что, впрочем, странно для развитых стран со стандартами лечения, основанными на принципах доказательной медицины [10].

Таким образом, несмотря на более чем тридцатилетний период использования иммуномодуляторов в онкологии, они, за исключением препаратов α-интерферона и интерлейкина-2, по-прежнему остаются вспомогательными средствами лечения. Большая часть иммуномодуляторов используются для профилактики и коррекции нарушений иммунитета и лейкопении на фоне проведения химиолучевой терапии или в послеоперационном периоде.

Однако и недооценивать значение иммуномодуляторов также было бы неверно. Относительно узкая область применения отнюдь не уменьшает значимость иммуномодуляторов в комплексном лечении онкологических больных. Применение этих препаратов способствует уменьшению токсичности химиопрепаратов, сокращению сроков восстановления лейкоцитов, в результате чего зачастую только на фоне применения иммуномодуляторов возможно выполнение полной программы намеченного лечения. Важность профилактики послеоперационных инфекционных осложнений также не вызывает сомнений. Предупреждение интеркуррентных инфекций и устранение интоксикации на фоне применения иммуномодуляторов ведет к повышению качества жизни онкологических больных.

Вероятно, иммунологическое обследование и первичную коррекцию необходимо проводить у каждого онкологического больного, подвергнувшегося оперативному вмешательству, лечению цитостатикам или облучению. Все эти воздействия подавляют иммунитет больного. В последующем онкологическим больным необходим мониторинг состояния иммунной системы и его соответствующая коррекция пожизненно.

Критериями для выбора иммуномодуляторов помимо вида опухоли должны быть как характер лечебного воздействия (что в отношении иммунной системы почти всегда служит повреждающим ятрогенным воздействием), так и особенности фармакологических эффектов отдельных иммуноактивных препаратов.

Так, в раннем послеоперационном периоде предпочтение следует отдавать иммуномодуляторам, повышающим функциональную активность макрофагов – Полиоксидонию, Лейкинферону, Галавиту, Миелопиду, Ликопиду, а также Имунофану и Ронколейкину. Во время химиотерапии – препаратам, способным предупреждать развитие лейкопении и обладающим антитоксическим действием – Глутоксиму, Беталейкину, Полиоксиданию, Деринату, Полидану. После химиотерапии – препаратам, восстанавливающим лейкопоэз: колониестимулирующим факторам, Деринату, Дезоксинату, Полидану, Глутоксиму, Ликопиду, Галавиту. Для коррекции осложнений, вызванных облучением, предпочтительно назначать препараты, обладающие антиоксидантным действием – Имунофан, Полиоксидоний, Глутоксим.

Данные предположения во многом носят умозрительный характер. До тех пор, пока не будут предприняты попытки разработки стандартов иммунологического сопровождения онкологических больных, коррекция иммунитета будет зависеть от знаний, опыта и интуиции практического врача-иммунолога, онколога, хирурга.

ЛИТЕРАТУРА

1. Венедиктова М.Г., Демидова М.А., Галимская Н.В. // 8 Росс. нац. конгр. «Человек и лекарство»: Тез. докл.. - М, 2001. - С. 294
2. Зотов П.Б., Чернецова Л.Ф. // Там же. - С. 301.
3. Кожемякин Л.А., БелохвостовА.С., Антонов В.Г. и др. // Глутоксим. Новая идеология сопровождения антибактериальной, противовирусной и противоопухолевой терапии: Методические материалы для врачей. – М., 2002. С. 10-14.
4. Кузнецов В.П., Беляев Д.Л., Бабаянц А.А. и др. // Там же. – С. 271.
5. Лейкинферон. Теоретические и практические аспекты применения в онкологии и гематологии (реф. обзор), вып. 1. М., НИИЭМ им Н.Ф. Гамалеи, НМЦ «ИНТЕКОР». - 44 с.
6. Механизм действия и клиническое применение иммуномодулятора полиоксидония: Сб. научн. работ / Под ред. Б.В. Пинегина и А.С. Сарафа. – ГНЦ - Институт иммунологии Минзрава России, ООО “Иммафарма” . - М., 2001. - 110 с.
7. Неовир. Научно-методические рекомендации. - СПб.: ЗАО «Фармавит», 2000. – 16 с.
8. Современные тенденции иммунотерапии злокачественных опухолей / О.Е.Молчанов, И.А. Попова, В.А.Козлов и др. – СПб.: Изд-во С.Петерб. ун-та, 2001. – 88 с.
9. Официальный сайт в интернете Новосибирского Центра Иммунотерапии и Трансплантологии: http://www.transplantation.ru.
10. Зарубежные сайты в интернете, посвященные Галавиту: http://www.institut-harz.com/cancertherapytotal.htm, http://www.dr-kroiss.at/Galavit, http://www.vrzverlag.com/esoterik/legalavi.htm, http://www.galavitum.de, http://www.hospitalsantamonica.com/id41.htm

В.В. Помазанов, Э.З. Рабинович, Ю.В. Королева

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ПИЩЕВОЙ ДОБАВКИ ВИУСИД

Академия медико-технических наук РФ, ЗАО «Каталисис-ЛК (Москва)

Трудно отрицать появившееся в научной (и околонаучной) среде мнение общественных деятелей и специалистов о возникновении в мире, в т.ч. и в России, так называемой «СПИД-индустрии», в высокодоходную систему которой втянуто большое число ученых, практикующих врачей и чиновников, служащих фармацевтических фирм, специализированных научно-популярных изданий и общественных организаций. Результатом их деятельности является не столько нахождение новых способов и средств лечения многочисленной ВИЧ-инфицированной части населения планеты, сколько пугающая констатация и официальная регистрация факта постоянно увеличивающегося числа таких больных.

В прошлом году официальная статистика к 210 тыс. россиян добавила 40 тыс. ВИЧ-положительных пациентов, требующих дополнительно все больше государственных инвестиций как на проведение научных исследований, так и на лечение. Наиболее ярые приверженцы системы уверяют общественность, что сейчас фактически зараженных в десять раз больше зарегистрированных, и предрекают смерть от вируса иммунодефицита в ближайшие годы как минимум 1 млн. россиян, в первую очередь, молодых. По данным Гарвардского университета, за 20 лет на борьбу со СПИДом в мире было затрачено более 500 миллиардов долларов, при этом результаты излечения самые прискорбные – практически все больные умирали от высокотоксичной лекарственной терапии, поражающей клетки иммунной системы, оставляя организм беззащитным практически против любой инфекции: вирусных гепатитов, герпеса, цитомегаловируса, гриппа, малярии, саркомы и других, условно объединенных в группу СПИД-ассоциированных заболеваний, число которых, по мнению некоторых авторов, сегодня превышает более шести десятков наименований.

В противовес этому, известно бесконечное число доказанных фактов о существовании постоянно растущего контингента ВИЧ-инфицированных пациентов, которые остаются практически здоровыми спустя много лет после постановки им этого смертельного диагноза. Обязательным условием их долголетия является осознанное или неосознанное игнорирование приема высокотоксичных лекарственных препаратов. Нормализацию иммунной системы и метаболизма такие индивидуумы осуществляют путем повышения качества жизни, в основном за счет здорового образа жизни, конструирования сбалансированного питания и регулярного приема безопасных биологически активных природных препаратов.

В этой связи, представляется актуальным широкомасштабное применение в лечебно-профилактических целях практически безопасных ортомолекулярных комплексов на основе органических кислот, животных или растительных экстрактов, аминокислот, витаминов и минералов, обладающих выраженным общеукрепляющим, антиоксидантным и иммуномодулирующими свойствами. В нашем случае таким средством является биологически активный препарат Виусид, разработанный и испытанный совместно с нами (более чем в 70 ведущих клиниках мира, в том числе в России и других странах СНГ) испанской компанией «Catalysis, S. L.», Мадрид и выпускаемый ею с 1993 г. Основное противовирусное, противовоспалительное и иммунокоррегирующее действие Виусида основано на интенсификации дополнительно активированными ингредиентами защитных сил самого организма, в том числе за счет продуцирования им необходимых количеств эндогенного интерферона.

Сегодня «золотым стандартом» при лечении большинства опасных вирусных заболеваний является использование интерферонов различной природы и структуры в комбинации с синтетическими фармпрепаратами или лекарственными средствами гаптенового типа, вызывающих сильную и неадекватную стимуляцию системы интерферона и клеточного иммунитета. Например, в случае вирусных гепатитов таким стандартом является на сегодня α-интерферон с рибавирином – крайне токсичная комбинация, вызывающая тяжелые побочные эффекты. Недавно появились «пегелированные» (модифицированные полиэтиленгликолем) интерфероны, что позволило улучшить фармакологическую активность препарата почти в два раза – с 5-35% до 56-60%, но не более. Однако, при этом существенно возросли частота и тяжесть побочного действия. «Пегелированные» интерфероны нельзя рекомендовать ни детям, ни беременным, ни ослабленным пациентам, ни больным с серьезными сопутствующими заболеваниями.

Модифицированный интерферон характеризуется замедленной абсорбцией, сниженным клиренсом и более продолжительным периодом полураспада в сыворотке по сравнению с исходными интерферонами, преимущественно концентрируется в крови, печени и имеет ограниченный объем распределения. В то же время, объективно усилилось негативное воздействие на организм и существенно увеличилась стоимость курса лечения, которая в случае, например, гепатита С составляет более 10-15 тыс. долларов за курс.

Биологически активный препарат Виусид представляет собой ортомолекулярный комплекс натуральных химических веществ, биологическая активность которых резко повышена за счет дополнительной молекулярной (электрохимической) активации. Этим и объясняется феномен интерфероногенности препарата. Индукция интерферона обусловлена не высокой (терапевтической)

концентрацией активных ингредиентов в организме человека, а их высокой активностью при низкой концентрации, реализующей, в частности, адекватный противовирусный и противовоспалительный эффекты при отсутствии негативных побочных реакций. Кроме того, технология активации и оригинальная формула препарата обеспечивает и другие важные эффекты, в частности, иммуногенность.

В состав Виусида, выпускаемого в виде порошка для приема внутрь (герметичные пакетики по 3,2 г), входят: глицирризиновая кислота – 0,04 г; глюкозамин – 0,7 г; аргинин – 0,7 г; глицин – 0,4 г; аскорбиновая кислота – 0,02 г; пиридоксин – 0,0006 г; кальция пантотенат – 0,002 г; цинка сульфат – 0,005 г; фолиевая кислота – 70 мкг; цианокобаламин – 0,4 мкг; яблочная кислота – 0,4 г; лимонный ароматизатор – 0,7 г; мятный ароматизатор – 0,04 г; натрия метилпарабен – 0,004 г; сахарин – 0,07 г; мальтодекстрин – 0,12 г.

Одним из основных действующих начал препарата является высокоочищенная глицирризиновая кислота, получаемая из корня солодки голой и определяющая мощное инактивирующее действие на различные типы ДНК и РНК-содержащих вирусов. Известны отечественные и импортные противовирусные препараты для орального, инъекционного и местного применения, содержащие глицирризиновую кислоту. В частности, отечественный лекарственный препарат Фосфоглив, японский – Неоминофагин-С и испанский аэрозоль Эпиген-Интим. Кроме этого, выпускаются отечественный препарат Глицирам и биологически активная добавка Корень солодки в виде экстрактов, содержащих до 23% глицирризиновой кислоты. Однако, противовирусная активность экстрактов крайне мала, и они обладают, в основном, противовоспалительным действием. В препарате Виусид противовирусную активность после электрохимического воздействия приобретают, и другие компоненты смеси, например глюкозамин, способный после такой обработки подавлять герпетическую инфекцию.

Механизм противовирусного действия Виусида:

- Ингибирует киназу Р, приводит к подавлению фосфолирирования клеточных и кодируемых вирусами белков в инфицированных клетках.
- Взаимодействует с вирусами, связывает вирусные частицы, находящиеся вне клеток, при этом вирусы Herpes инактивируется необратимо, действует на мутантные штаммы вирусов, резистентные к ацикловиру и диоксиуридину. Блокирует внедрение активных вирусных частиц через клеточную оболочку внутрь клетки. Нарушает способность вируса к синтезу новых структурных компонентов. Снижает количество вируса в крови,
- Стимулирует синтез α-интерферона.
- Способствует выработке собственных глюкокортикостероидов, оказывающих противовоспалительное действие.
- Активирует фагоцитоз, клеточное и гуморальное звенья иммунитета, тем самым, подавляя рост вирусов, бактерий, оказывая противовоспалительное действие.
- Уменьшает синтез провоспалительных цитокинов, прежде всего тумор-некротического фактора.
- Нормализует состояние соединительной ткани, уменьшает проявления любых воспалительных процессов.
- Снижает повышенный уровень фибриногена, который указывает на наличие воспалительного процесса.
- Снижает побочное действие базисной терапии: противовирусных, антибактериальных препаратов, химио-лучевой терапии; потенцирует действие любой базисной терапии; стимулирует гемопоэз, нормализует функцию печени.

Виусид испытан нами в моно- и комплексное терапии при ВИЧ-инфекции, гепатите А, В, С; Herpes simplex I и II типа, Herpes Zoster, цитомегаловирусной инфекции, гриппе, парагриппе, аденовирусной00, ротавирусной, респираторно-синтициальновирусной инфекции, туберкулезе, при онкозаболеваниях в комбинации с Ококсином (пр-во Catalysis, S. L., Испания) и др.

Нами и нашими коллегами в различных странах получены данные клинических испытаний, которые приводим в виде таблицы, иллюстрирующей лечебные и лечебно-профилактические свойства Виусида относительно различных заболеваний. Исходя из состава, а также результатов клинических испытаний препарата, его можно было бы отнести не к биологически активным добавкам к пище, а к категории лекарственных средств. В то же время, изменение формы регистрации неизбежно приведет к пересмотру количественной, а также даже качественной формулы препарата, что может повлиять не только на его терапевтическую эффективность, но, главное, приведет к потере безопасности препарата.

Таким образом, биологически активный препарат Виусид обладает выраженным противовирусным действием при комплексной (а, в ряде случаев, и моно-) терапии ВИЧ-ассоциированных заболеваний, хронических вирусных гепатитов и герпетической инфекции. Виусид отличается полным отсутствием побочных эффектов и безопасностью, что делает его препаратом выбора при лечении беременных и детей.

За практический вклад в укрепление здоровья нации», биологически активный препарат Виусид награжден в 2002 г. Большой золотой медалью им. И.И. Мечникова.

ЛИТЕРАТУРА

1. Виусид. Механизм действия и клиническое применение / Под ред. В.В. Помазанова. – Межд. межакадем. союз и АМТН РФ. - М., 2002. - 80 с.
2. Рабинович Э.З., Ореге П., Гонсалес А., Чиожан М. Применение Виусида в терапии ВИЧ-инфекции: Тез. докл. IX Росс. нац. конгр. «Человек и лекарство». - М., 2002.
3. Помазанов В.В., Королева Ю.В. Глицирризинсодержащие препараты – новое эффективное средство антивирусной терапии. - М., АМТН РФ, 2001. – С.27-30.
4. Рабинович Э.З. Виусид – как новое средство антивирусной терапии. - М., АМТН РФ, 2001.
5. Gonsales A. Prevencion y tratamiento tratammiento antitumoral, antiviral y de otras entermedactes degenerativas. - Madrid, Macarena, 14, «Catalysis, S.L.». - 2001, 60.

Таблица

Краткий обзор клинических испытаний Виусида

ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ	
Под наблюдением находилось 33 ВИЧ-инфицированных пациента, на III и IV стадии ВИЧ-инфекции (по классификации ВОЗ). Исходная вирусная нагрузка (ВН) от 30 до 300 тыс. копий/мл. ВИУСИД принимался в качестве монотерапии (по 1 пакетику 3 раза в день). После первых 3 мес изменилась стадия ВИЧ-инфекции (пациенты с IV и III стадией, перешли преимущественно в I и, отчасти, во II стадии), уменьшились клинические симптомы ВИЧ-инфекции, поражения слизистых, кожи, стабилизировалась динамика лабораторных показателей. Получены уникальные результаты уже через 3 мес., на поздних стадиях ВИЧ-инфекции у 40% лиц ВН уменьшилась в 2-3 раза. Через 9 мес. число оппортунистических инфекций не увеличилось. Через 18 мес. у 22 человек, что составляет 67% от участвующих в исследовании, выявлено снижение ВН, в среднем на 60%. У 7 из 22 пациентов ВН снизилась особенно значительно – на 80%, после 6-18 мес. приема ВИУСИДА. Максимальный эффект выявлен у одного пациента за 18 мес. ВН снизилась на 90%. Отмечена нормализация функции печени у всех 33 человек (уровни АСТ, АЛТ, ГГТ щелочной фосфатазы, билирубина). Содержание CD4+ лимфоцитов по средним значениям не снизилось в опытной группе через 9 мес. ВИУСИД через 18 мес. постоянного приема не давал побочных эффектов. **Выводы:** 1. ВИУСИД показал свою высокую клинико-лабораторную эффективность у ВИЧ-инфицированных пациентов со средней и высокой вирусной нагрузкой (от 30 до 300 тыс. копий/мл). 2. После 18 мес. приема выявлен положительный клинико-лабораторный эффект препарата у 67% пациентов. Отсутствие эффекта отмечено у 33% лиц, которые нерегулярно принимали препарат. 3. ВИЧ-инфицированные пациенты, принимающие ВИУСИД, были хорошо защищены практически от всех вирусных инфекций, часто поражающих больных СПИДом (герпетические инфекции, менингиты, диарея, ОРВИ, грипп, паротит), от возникновения опухолей вирусного происхождения (саркома Капоши, гепатокарцинома, лейкемии, лимфомы). 4. Эффект ВИУСИДА проявлялся при регулярном его применении (1 пакет – 3 раза в день) через 12-18 мес., у 2 пациентов – через 6 мес. приема препарата (вирусная нагрузка снизилась на 96%) и сохранялся последующие 12 мес.	**ОТЧЕТ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ 18-МЕСЯЧНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ВИУСИ-ДА В КАЧЕСТВЕ МОНОТЕРАПИИ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ** (Медицинский исследовательский институт, г. Кемри, Кения)
ВИУСИД в комплексной терапии с антиретровирусными препаратами у ВИЧ-инфицированных лиц II-Ш на стадии (по классификации ВОЗ) в течение 14-21 дня приема показал высокую клиническую эффективность, проявляющуюся в уменьшении симптомов кожных заболеваний, признаков астении, гепатотоксического эффекта, восстановлении измененных лабораторных показателей: нормализации гемограммы, уровней трансаминаз, билирубина. У 70% пациентов отмечено увеличение содержания CD4+ лимфоцитов, измененные показатели общего анализа крови, повышенные уровни мочевины, АЛТ, АСТ имели тенденцию к нормализации. У 30% лиц уменьшился исходно повышенный уровень фибриногена, CRP, характеризующих выраженность воспалительного процесса, у 40% нормализовался исходно повышенный уровень глюкозы. ВИУСИД способствует улучшению качества жизни ВИЧ-пациентов с сопутствующими вирусными инфекциями (СПИД, гепатит С, герпес Zoster-инфекция, цитомегаловирусная инфекция), в том числе в процессе антиретровирусной терапии (уменьшаются боли, слабость, утомляемость).	**ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИ-ВНОСТИ ПРЕПАРАТА ВИУСИД ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ** (Национальный Институт инфекционных болезней, г. Бухарест, Румыния)
Применение ВИУСИДА в сочетании с антиретровирусными препаратами у пациентов на II-III стадии (по классификации ВОЗ) в течение 3 мес. оказывает положительный эффект на клинико-лабораторные показатели у ВИЧ/СПИД пациентов, снимает побочные эффекты противовирусной терапии. Отмечено значительное повышение уровня CD4+ клеток с 678 (до приема ВИУСИДА) до 841 (клеток/мкл), соотношения CD4/ CD8 с 0,7 до 0,9 и снижение ВН с 880 до 593 копий/мкл.	**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТ И ПРЕПАРАТА ВИУСИД В КОМПЛЕК-СНОЙ**

ВИУСИД рекомендуется применять в сочетании с противовирусными препаратами при ВИЧ-инфекции.	**ТЕРАПИИ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ** (Клиника «Амигос», г. Бенидорф, Испания)
Под наблюдением находились 50 ВИЧ-инфицированных пациентов. Больные были разделены на группы: опытная – 40 человек принимали ВИУСИД в течение 3 мес. по 1 пакету 3 раза в день, и контрольная или группа «плацебо» состояла из 10 человек. Противовирусную терапию принимал 1 пациент из опытной группы и 1 - из контрольной. У всех пациентов из опытной и контрольной групп диагностирован гепатит С, у некоторых - гепатит В, а также другие оппортунистические заболевания. Максимальная ВН до применения ВИУСИДА была 3000 копий/мкл у 48 % лиц. У лиц, получавших ВИУСИД, отмечено снижение ВН, у 37 % лиц сохраняется ВН на исходном уровне, увеличение ВН после приема ВИУСИДА отмечено только у 4 (15 %) чел., по сравнению с 38 % лиц в контрольной группе. Снижение ВН при применении ВИУСИДА выражено в большей степени, чем в контрольной группе - у 30 % лиц она снизилась в 2-3 раза, в контроле такое снижение отмечено только у 12,5 %. У 42,3 % лиц содержание CD4+л в крови увеличилось, у 42,3 % лиц - сохранилось в пределах нормы или незначительно снизилось, у 4 из 26 человек отмечено уменьшение числа CD4+, причем только у одного после приема ВН увеличилась. **Выводы:** 1. Препарат ВИУСИД показал свою высокую клинико-лабораторную эффективность при монотерапии у ВИЧ-инфицированных наркоманов в стадии II Б и III В (при ВН до 3000 копий/мкл). 2. Под влиянием ВИУСИДА нормализуется повышенный уровень билирубина; уменьшается повышенный уровень АЛТ у 20% лиц; уменьшается вирусная нагрузка в плазме HIV у 43%; увеличивается содержание CD4+Т-хелперов в крови у 43%. улучшается клиническое состояние пациентов, уменьшаются жалобы на утомляемость, депрессию. Уменьшается тяжесть течения ОРВИ, гриппа 3. Препарат может быть использован, как реабилитационный, на начальных стадиях ВИЧ-инфекции (IIБ и IIIВ при ВН до 3000 копий/мкл.).	**ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕК-ТИВНОСТИ ПРЕПАРА-ТА ВИУСИД ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИ** (Институт иммунологии МЗ России, г. Москва; «Центр СПИД», г. Одинцово, «Центр СПИД», г. Красногорск Московской области, Туберкулезная больница №7, г. Москва, Институт вирусологии им. Ивановского РАМН, г. Москва)
Под наблюдением находилось 40 ВИЧ-инфицированных лиц. Больные были разделены на две группы: опытная – 30 человек принимали ВИУСИД в течение 1 мес. по 1пакету 3 раза в день; контрольная - 10 человек, которые принимали «плацебо». 75% (30 человек) из обеих групп находились на стадии вторичных проявлений III А (по классификации В.И. Покровского, 1989), 10 человек из опытной группы были на стадии преСПИД (IIIБ, IIIВ). **Выводы:** 1. Выявлена положительная динамика по процентному содержанию CD4+л, CD8+л, уровню сывороточных иммуноглобулинов G, A, M, содержанию лейкоцитов, лимфоцитов, эритроцитов и гемоглобина. 2. ВИУСИД может быть использован в качестве общеукрепляющего средства у ВИЧ-инфицированных пациентов (ранняя стадия IIIА-IIIВ), а также в комплексной терапии с антиретровирусными препаратами на различных стадиях ВИЧ-инфекции.	**КЛИНИКО-ЛАБОРА-ТОРНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ПРЕПАРАТА ВИУСИД У ВИЧ-ИНФИ-ЦИРОВАННЫХ ИНЪЕК-ЦИОННЫХ НАРКОМА-НОВ** (Республиканский Центр СПИД МЗ Республики Узбекистан)
ПРИ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТАХ	
Исследование проведено «двойным слепым» методом у 50 пациентов, которые 3 последних мес. не получали противовирусную терапию или иммунотерапию. ВИУСИД назначали по 1 пакету 3 раза в день в течение 30 дней. Пациенты были разделены на группы: опытная - 50 человек, находившихся на монотерапии ВИУСИДОМ; контрольная - 30 человек, из которых 10 находились на неспецифическом симптоматическом лечение и 20 человек находились на противовирусной терапии (α-интерферон и рибавирин при гепатите В и С, ламивудин – гепатите С). **Выводы:** 1. У пациентов из контрольной группы, получавших противовирусную терапию по клинико-лабораторным показателям не было выявлено преимуществ по сравнению с опытной, принимавшей ВИУСИД. 2. ВИУСИД очень хорошо переносится пациентами с различными формами вирусных гепатитов, поэтому он может применяться как в условиях стационара, так и в поликлиниках. Быстро улучшает клиническое состояние пациентов с различными формами гепатитов В и С. 3. ВИУСИД нормализует нарушенный метаболизм, уменьшает цитолитические, воспалительные процессы в печеночной ткани, восстанавливает нормальную функцию печени. 4. У больных с острыми формами и особенно острыми прогредиентными формами вирусных	**ИЗУЧЕНИЕ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВИУСИДА ПРИ ОСТРЫХ, ПРОГРЕДИЕНТНЫХ И ХРОНИЧЕСКИХ ГЕПАТИТАХ В и С** (Национальный Институт инфекционных болезней, г. Бухарест, Румыния)

гепатитов В, С без спонтанного улучшения ВИУСИД способствует быстрой положительной динамике клинико-лабораторных показателей. 5. При хронических формах вирусных гепатитов В и С ВИУСИД может быть альтернативой иммунопатогенетической терапии (у больных преклонного возраста, у пациентов, которым по клинико-лабораторным показаниям противопоказано применение интерферонов и противовирусной терапии). 6. ВИУСИД может быть рекомендован в комплексной терапии с интерферонами и рибавирином (ламивудином) для усиления их действия и снятия побочных эффектов.	
Пациенты с хроническим вирусных гепатитом С, участвующие в исследовании были разделены на группы: 12 человек получали монотерапию ВИУСИДОМ (по 1 пакету 3 раза в день, 3 мес.), 12 человек принимали ВИУСИД в комбинации с реафероном и контрольные группы: 15 человек на базисной терапии и 10 - на монотерапии реафероном. **Выводы:** 1. ВИУСИД обладает клинической эффективностью при лечении хронического вирусного гепатита С. 2. ВИУСИД может быть использован как в виде монотерапии, так и в первую очередь в комбинации с интерферонами для лечения хронического вирусного гепатита С, при этом выявлено исчезновение побочных эффектов интерферонов и более быстрое снижение ВН в крови у больных.	**ПРИМЕНЕНИЕ БАД ВИ-УСИД В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С** (МЗ РФ, Государственный медицинский университет, кафедра инфекционных болезней, тропической медицины и эпидемиологии, г. Москва, Россия)
Анализ данных, полученных после приема ВИУСИДА, в течение 3 мес. показал: уменьшение проявления жалоб у пациентов, стойкую тенденцию к уменьшению маркеров гепатита, уменьшение признаков воспаления, проявление иммуномодулирующего действия, активируя Т-клеточное звено иммунитета. ВИУСИД положительно влияет на патогенетические звенья, способствуя более благоприятному течению гепатита С, он хорошо переносится пациентами. ВИУСИД является эффективным и безопасным средством для лечения вирусного гепатита С и может быть рекомендован для применения.	**КЛИНИЧЕСКОЕ ИЗУ-ЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВ-НОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ ВИУСИДА У ПАЦИЕНТОВ С ВИРУС-НЫМ ГЕПАТИТОМ С** (НИИ иммунопатологии РАМН, г. Москва, Россия)
Препарат ВИУСИД обладает выраженным противовирусным действием по отношению к вирусу гепатита В. 90% больных становились HBs-негативными через 1-3 мес. применения препарата. У 10% лиц имелась нечувствительность к действию ВИУСИДА. Они оставались позитивными по HB_S антигену в оба срока наблюдения – через 1 и 3 мес. приема. У 2,5% лиц эффект при вирусном гепатите В является кратковременным.	**РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ВИУСИД У БОЛЬНЫХ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ В,** (Институт иммунологии АН Республики Узбекистан)
ВИУСИД положительно влияет на клинико-гематологические показатели больных анемией смешанного генеза, ассоциированной с хроническим вирусным гепатитом В. Наблюдается достоверное увеличение уровня гемоглобина и тромбоцитов только у больных анемией смешанного генеза в сочетании с хроническим вирусным гепатитом В. При комплексном лечении больных анемией смешанного генеза, ассоциированной с хроническим вирусным гепатитом В с применением ВИУСИДА через 3-4 недели отмечено исчезновение из крови HbsAg.	**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА ВИУСИД ПО КЛИНИКО-ГЕМАТОЛОГИЧЕС-КОЙ ДИНАМИКЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ АНЕМИЕЙ СМЕШАННОГО ГЕНЕЗА С ГЕПАТИТОМ В**

	(Институт гематологии и переливания крови МЗ Республики Узбекистан)
Выявлена значительная клинико-лабораторная эффективность препарата ВИУСИД, применяемого в течение 3 месяцев у больных детей с ХВГВ: улучшилось общее самочувствие, повысился эмоциональный тонус, появился аппетит, увеличилась масса тела, значительно сократились размеры печени и селезёнки, увеличился уровень гемоглобина, повысилось количество эритроцитов. У большинства больных после месячного курса приема ВИУСИДА нормализовались уровни АСТ, АЛТ, билирубина, гаммаглобулина, повысилось содержание альбумина. ВИУСИД является активным индуктором α и γ-интерферонов при хроническом вирусном гепатите В у детей. ВИУСИД может быть рекомендован в комплексной терапии хронических вирусных гепатитов В у детей.	**ВЛИЯНИЕ ВИУСИДА НА КЛИНИКО-ЛАБО-РАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ – ИНТЕРФЕРОНОВЫЙ СТАТУС ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИ-ТОМ В** (НИИ Вирусологии МЗ Республики Узбекистан)
ПРИ ГЕРПЕС-ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ	
В основу исследования было положено применение препарата ВИУСИД в лечении вирусного гепатита В, С и цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ) у 50 женщин во время беременности (после 32-34 недель беременности), ВИУСИД назначался по 1 пакету 3 раза в день, в течение 1 месяца. Препарат ВИУСИД хорошо переносится пациентками и способствует более благоприятному течению вирусного гепатита В и С, а также цитомегаловирусной инфекции у женщин во время беременности (отмечалось снижение титра активности антигенов ЦМВ pp62 и pp72, также более быстрое исчезновение антител класса IgM к ЦМВ), что способствует снижению активности вирусной инфекции перед родами и рождению здоровых детей.	**КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА ВИУСИД ПРИ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЯХ У ЖЕНЩИН ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ** (Московский государственный медико-стомато-логический университет, факультет постдипломного образования, кафедра акушерства и гинекологии с курсом новых технологий и перинатальных инфекций, г. Москва, Россия)
Под наблюдением находилось 32 пациента с герпес-вирусной ифекцией, из них – с Варицелла Зостер - 3 человека, сочетанное инфицирование герпесом простого типа (ВПГ 1, 2 типа) – 16 человек, ВПГ 2 - 6 человек, 3 человека с ассоциированной урогенитальной инфекцией (ВПГ, хламидии, микоплазма, уреплазма), 4 человека – с цитомегаловирусной инфекцией. Клиническое выздоровление (в виде отсутствия герпетических высыпаний) наступало достаточно рано, у 45% больных в течение 4-6 дней от начала лечения, максимальная эффективность препарата составляла 74%, что соответствовало схеме приема ВИУСИДА по 1 порошку 2 раза в день в течение 14-21 дня. Остальным приходилось удлинять схему приема препарата до 1 мес. ВИУСИД оказывает положительное влияние на клинико-лабораторные показатели больных с острыми и хроническими герпес-вирусными инфекциями, а также у больных с другими ассоциированными с урогенитальной инфекциями и может быть рекомендован в терапии данных заболеваний.	**ПРИМЕНЕНИЕ ВИУСИ-ДА ПРИ ГЕРПЕС-ВИ-РУСНОЙ ИНФЕКЦИИ** (НИИ Иммунопатологии РАМН, г. Москва, Россия)
ПРИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ	
Препараты ВИУСИД и ОКОКСИН значительно улучшают качество жизни обследованных онкологических больных, восстанавливают гемопоэз, улучшают состояние печени, снимают побочные эффекты химиотерапии и лучевой терапии.	**КЛИНИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТОВ ВИУСИД И ОКОКСИН ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОПУХО-ЛЕВЫХ**

	ЗАБОЛЕВА-НИЙ (Институт онкологии МЗ Румынии, г. Бухарест)
Изучение противоопухолевой активности биологически активной добавки ВИУСИД in vivo на перевиваемые опухоли мышей показало: - на эпидермоидной карциноме легкого Льюис имеет место достоверный противоопухолевый эффект у 88% животных при введении ВИУСИДА в терапевтической дозе (P<0,05); - на лимфоме Р-388 ВИУСИД в терапевтической дозе, 1/10 терапевтической дозы и в 10-кратно увеличенной по сравнению с терапевтической дозой проявляет слабое противоопухолевое действие (P>0,05); - наличие индивидуальной чувствительности мышей к пищевой добавке ВИУСИД; - отсутствие противоопухолевого эффекта на перевиваемую меланому В-16 у мышей, отсутствие торможения процессов метастазирования в легкие эпидермоидной карциномы легкого Льюис. На экспериментальных животных при оценке средних значений показано умеренное или слабое противоопухолевое действие ВИУСИДА на одни опухоли, отсутствие противоопухолевого эффекта при действии ВИУСИДА на другие. При этом выявлена индивидуальная чувствительность животных-опухоленосителей к ВИУСИДУ.	**ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВ-НОСТИ БИОЛОГИЧЕС-КИ АКТИВНОЙ ДОБАВ-КИ ВИУСИД** (Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Москва, Россия)
Проведенное в течение 3 мес клиническое испытание ВИУСИДА и ОКОКСИНА у больных онкологического профиля с гастроинтестинальной локализацией опухолевого процесса после радикального хирургического лечения и 2 курсов химиотерапии позволило выявить положительное влияние препаратов на гемопоэз, иммунологические показатели, гепатопротекторное действие препаратов. Это способствовало лучшей переносимости цитостатической терапии, усилению противоопухолевого эффекта химиотерапии в сочетании с ВИУСИДОМ и ОКОКСИНОМ, повышению качества жизни пациентов.	**ОТЧЕТ О КЛИНИЧЕСКОЙ АПРОБАЦИИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОЙ ДОБАВКИ ВИУСИД У БОЛЬНЫХ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ** (Специализированное онкологическое отделение ОКБ г. Томска, Россия)
ВИУСИД можно применять в онкологической практике в качестве стимулятора гемо- и лейкопоэза, в качестве иммуностимулятора, как препарат, улучшающий общее состояние пациентов, а также в раннем послеоперационном периоде с целью ускорения реабилитации. Можно предположить, что ВИУСИД будет оказывать прямое противоопухолевое действие при опухолях вирусной природы: ходжкинская злокачественная лимфома (вирус Эпштейн-Барра), рак печени (вирусы гепатитов В и С), саркома Капоши.	**ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ВИУСИДА В ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ** (НИИ Онкологии и Радиологии МЗ Республики Узбекистан)
ПРИ КОЖНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ	
ВИУСИД может быть использован при псориазе, по эффективности он обладает преимуществами по сравнению с другими иммуностимуляторами. На основании клинического исследования можно заключить, что ВИУСИД при пероральном применении оказывал выраженный терапевтический эффект при различных формах псориаза. Положительная динамика кожного процесса различной выраженности отмечена у 28 из 30 больных.	**ВИУСИД В ТЕРАПИИ ПСОРИАЗА У ДЕТЕЙ** (Кафедра детской дерматовенерологии Ташкентского педиатрического медицинского института, Республика Узбекистан)
Применение препарата в терапии псориаза и дискоидной красной волчанки оправдано и целесообразно, особенно при комплексном его применении пациентам с указанными дерматозами.	**ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА ВИУСИД В ТЕРАПИИ НЕКОТОРЫХ ДЕРМАТОЗОВ** (НИИ дерматологии и венерологии МЗ Республики Узбекистан)

Лечение хронической фетоплацетарной недостаточности с использованием ВИУСИДА позволило снизить частоту задержки развития плода с 63 до 27%, что свидетельствует об улучшении плацентарного кровотока и трофической функции плаценты. ВИУСИД может применяться при беременности.	**КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВИУ-СИДА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ФЕТОПЛА-ЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ** (НИИ акушерства и гинекологии МЗ Республики Узбекистан)

А.Д. Сафонов

ВЛИЯНИЕ ГЛУТОКСИМА НА СИСТЕМУ АНТИПЕРЕКИСНОЙ ЗАЩИТЫ КЛЕТОК У БОЛЬНЫХ ВИРУСНЫМИ ГЕПАТИТАМИ

Кафедра инфекционных болезней ОГМА (Омск)

Важную роль в защите клетки от продуктов чрезмерной липопероксидации играет глутатион (G-SH), являющийся трипептидом γ-глутамилцистеинилглицином. Он содержит в своем составе активную -SH-группу, способную отщеплять атом водорода. Эффект G-SH может быть опосредован восстановлением некоторых "тушителей" активных форм кислорода, в частности аскорбата и токоферола. Данный трипептид способен также с высокой скоростью реагировать со свободными радикалами, превращаясь при этом в присутствии кислорода в соединения, содержащие серу в более окисленной форме. Глутатион играет важную роль в детоксикационных механизмах, происходящих в печени. Изменение его уровня в эритроцитах обладает высокой информативностью при оценке активности патологического процесса и может служить критерием эффективности фармакотерапии. "Глутатионовая антипероксидная система" защищает клетки от "пероксидного стресса" и обычно только при ее недостаточности или истощении возникают серьезные повреждения биомембран (В.И. Кулинский, Л.С. Колесниченко, 1990).

Лекарственный препарат Глутоксим – химически синтезированное биологически активное соединение – гексапептид со стабилизированной дисульфидной связью (бис - (гамма-L-глутамил)-L-цистеинил-бис-глицин динатриевая соль) с суммарной формулой – (C20H32O16N6S2). Являясь производным окисленного глутатиона, он участвует в регуляции редокс-комплекса, от которого зависит состояние антиоксидантных и прооксидантных систем клеток организма человека.

Целью работы явилось изучение состояния системы антиперекисной защиты (АПЗ) клеток у больных вирусными гепатитами (ВГ) и роли Глутоксима в коррекции выявленных нарушений.

Обследованы 191 взрослый больной ОВГ (ГА - 14, ГВ - 88, ГС - 32, ГВ+ГС - 43, ГВ+ГD - 14; легкая форма - 32, среднетяжелая - 135, тяжелая - 24) и 36 больных ХВГ: 1-я группа (25) – больные ХВГ с минимальной и слабо выраженной активностью; 2-я группа (11) - больные ХВГ с умеренной и выраженной активностью хронизации. Диагноз подтвержден в ИФА и ПЦР. Исследовались клинические показатели, активность АлАТ, маркеры вирусной репликации, содержание G-SH, малонового диальдегида (МДА), активность супероксиддисмутазы (СОД), каталазы, глутатионредуктазы (ГР) и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ) в эритроцитах и интенсивность перекисной хемилюминесценции (ПХЛ) в сыворотке крови. Глутоксим вводился 26 пациентам (ОВГ – 14, ХВГ – 12 больных) по схеме: 3%-1,0 мл (30 мг) в/в в течение 30 дней - при ОВГ, с поддерживающим курсом по 30 мг через день до 3 месяцев - при ХВГ. Контрольная группа – 30 доноров.

Известно, что развивающийся при ВГ цитолиз гепатоцитов может быть обусловлен преимущественно прямым цитопатическим действием вируса (ГА, ГЕ, ГD, ГС) или явиться результатом иммуноопосредованных процессов, как при ГВ (А.Ф. Блюгер, И.Н. Новицкий, 1988; С.Н. Соринсон, 1996). Независимо от механизма повреждения гепатоцитов, его следствием является распад нуклеиновых кислот с усилением в тканях катаболизма АТФ до АДФ и АМФ с последующим расщеплением АМФ до инозинмонофосфата (Dagley, Nicholson, 1973). Кроме того, в результате репликации вирусов в клетках развивается дефицит пластического материала, аминокислот, коферментов, пиримидиновых и пуриновых мононуклеотидов (А.Ф. Блюгер с соавт., 1981). Увеличение содержания АМФ вследствие торможения генерации митохондриями АТФ приводит к нарушению регуляции аденозином базального кровотока с развитием гипоксии ткани (Berne, Rubio, 1975). В этих условиях увеличение степени восстановленности

коферментов дыхательной цепи митохондрий приводит к генерации активных форм кислорода (Л.Д. Лукьянова с соавт., 1982).

Нами установлено, что активность Г-6-ФДГ в эритроцитах больных ВГ достоверно снижается пропорционально тяжести заболевания (на 20-28% ниже контрольного уровня). Торможение активности данного фермента связано, на наш взгляд, как с нарушением его биосинтеза, обусловленного дефицитом аминокислот, никотинамида, нуклеотидов вследствие "обкрадывания" гепатоцитов вновь образующимися вирусами, так и с повреждающим воздействием на него перекисных соединений (Zimmer e.a., 1981).

При легких формах ВГ в разгар заболевания происходит достоверное нарастание содержания G-SH в эритроцитах в среднем на 17,1-18,0% ($P<0,05$) по отношению к контролю. Среднетяжелые формы заболевания характеризовались менее значительным увеличением G-SH (на 13,1-14,0%; $P>0,05$), в то время как при тяжелых формах наблюдалось существенное (на 14,7%; $P<0,05$) снижение уровня его содержания в сравнении с показателем у доноров. Снижение концентрации данного трипептида может быть связано как с торможением его биосинтеза, обусловленного дефицитом глутамата, цистеина и глицина, вызванного усиленным их использованием размножающимися вирусами, так и чрезмерным его потреблением в реакциях инактивации перекисных соединений. Именно с нарастанием дефицита глутатиона связано, по нашим данным, развитие тяжелых форм ВГ. В период обострения уровень G-SH у больных ХВГ 1-й группы достоверно превышает его содержание, как у доноров, так и у больных 2-й группы.

Усиленная продукция активных форм кислорода приводит к необходимости активации ферментов АПЗ. Тем не менее, по нашим данным, активируется только второй энзим АПЗ - каталаза. Активность СОД при легкой и среднетяжелой формах ВГ не увеличивается, а при тяжелом течении наступает даже ее торможение. Это может быть связано как с недостаточно эффективным ее биосинтезом, обусловленным дефицитом аминокислот, ионов цинка, меди, входящих в структуру энзима, так и с повреждающим воздействием на него активных форм кислорода, с которыми СОД находится в непосредственном контакте (Fridovich, 1979).

Увеличение в силу вышеуказанных факторов продукции активных форм кислорода в условиях отсутствия активации СОД приводит, на наш взгляд, к чрезмерному образованию гидроперекисей липидов. Свидетельством этого является достоверное усиление ПХЛ в сыворотке крови, повышенное содержание в эритроцитах больных МДА, одного из продуктов расщепления гидроперекисей липидов, а также увеличение содержания у больных легкими и среднетяжелыми формами ВГ глутатиона. Последний усиленно вовлекается в реакции инактивации перекисных соединений. Однако по мере утяжеления заболевания организм не может обеспечить повышенный уровень данного трипептида из-за усиленного потребления, торможения его биосинтеза, а также недостаточно эффективного восстановления глутатиондисульфида в глутатионредуктазной реакции. Эффективность последней лимитируется дефицитом НАДФ•Н2, связанным со снижением активности Г-6-ФДГ и функции пентозного цикла в целом. Данное явление играет важную роль в развитии тяжелых форм ВГ.

После месячного курса введения Глутоксима субъективные признаки заболевания отсутствовали у всех 26 пролеченных пациентов; гепатомегалия сохранялась у 8, спленомегалия – у 6, умеренная ферментемия – у 6 больных. К концу 3-го месяца от начала заболевания нормализация активности АлАТ произошла у всех пациентов, маркеры репликации определялись у 7 больных. Через 20 дней терапии содержание G-SH повышалось до нормы, в то время как у больных, не получавших препарат, уровень G-SH оставался ниже контроля. Отмечено, что на 1-м месяце заболевания светосумма вспышек ПХЛ в контрольной группе снижалась постепенно, тогда как у получавших Глутоксим наблюдалась более быстрая динамика снижения интенсивности ПХЛ.

Таким образом, проведенные исследования механизма функционирования системы антиперекисной защиты клеток у больных ВГ показали, что снижение обеспеченности клеток глутатионом – важнейшего компонента системы АПЗ – способствует усилению липопероксидации клеточных биомембран и, как следствие, сопутствующего цитолиза гепатоцитов, что в значительной мере определяет механизм формирования тяжелых форм ВГ. Глутоксим, восполняя пул аминокислот, необходимых для синтеза глутатиона, и активируя ферменты, поддерживающие глутатиондисульфидное равновесие, компенсирует дефицит G-SH, что обеспечивает более эффективную инактивацию образующихся в клеточных биомембранах гидроперекисей липидов. С позиций выявленных нарушений функционирования системы антиперекисной защиты клеток назначение Глутоксима наиболее показано в комплексной терапии тяжелых форм ОВГ и ХВГ с умеренной и выраженной степенью активности.

А.Л. Тищенко

НОВЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ РЕЦЕДИВИРУЮЩЕГО УРОГЕНИТАЛЬНОГО КАНДИДОЗА С МЕСТНЫМ ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИММУНОМОДУЛЯТОРА ГЕПОН

Кафедра кожных и венерических болезней медицинского факультета Российского Университета Дружбы народов (Москва)

Препарат Гепон относится к группе иммуномодуляторов, показан для повышения эффективности иммунной защиты от инфекций, лечения и профилактики оппортунистических инфекций, вызванных бактериями, вирусами или грибами. Активным компонентом препарата Гепон является синтетический тетрадекапептид формулы: Thr-Glu-Lys-Lys-Arg-Arg-Glu-Thr-Val-Glu-Arg-Glu-Lys-Glu. В данной работе использован препарат Гепон – лиофилизированный порошок по 0,002 во флаконах производства ООО «Иммафарма» (Россия).

Гепон является иммуномодулятором и оказывает противовирусное действие, реализующееся через следующие механизмы:

- гепон вызывает продукцию α- и β-интерферонов,
- гепон мобилизует и активирует макрофаги,
- гепон ограничивает выработку цитокинов воспаления (интерлейкины 1, 6, 8 и фактор некроза опухоли),
- гепон стимулирует продукцию антител к различным антигенам инфекционной природы,
- гепон подавляет репликацию вирусов,
- гепон повышает резистентность организма в отношении инфекций, вызванных вирусами, бактериями или грибами.

В медицинской практике Гепон успешно применяется для лечения острых, хронических и рецидивирующих инфекционно-воспалительных процессов. В частности, установлена высокая эффективность Гепона в лечении герпес-вирусной инфекции, дерматитов, инфицированных язв кожи и слизистых оболочек, а также в профилактике и лечении оппортунистических инфекций у лиц с ослабленным иммунитетом.

У больных с выраженными явлениями иммунодефицита было показано эффективное лечение оппортунистических инфекций слизистой полости рта, зева и носоглотки при местном применении Гепона. Полученные результаты послужили основанием для проведения данного клинического исследования, имеющего целью оценить эффективность местного применения Гепона для лечения урогенитального кандидоза слизистых и кожи.

Оппортунистическая инфекция слизистых, вызванная грибами Candidae, встречается довольно часто у условно здоровых людей и еще чаще у лиц с ослабленным иммунитетом. Например, вульво-вагинальный кандидоз развивается у 75% женщин хотя бы один раз в течение репродуктивного возраста, 13 млн. случаев этого заболевания регистрируется ежегодно только в США [1, 2]. При этом 5% женщин планеты страдает рецидивирующим вульво-вагинальным кандидозом (РВВК), для которого характерно 3 или более эпизодов обострения инфекции в течение года. Противогрибковая терапия эффективно лечит обострения РВВК, но не предотвращает новых рецидивов. Причина рецидивирования кроется в несостоятельности иммунного контроля инфекции. В частности, считается, что ключевую роль играет недостаточность локальных иммунных механизмов, опосредованных клетками иммунной системы [3].

Из отмеченного выше очевидна актуальность поиска эффективных методов активации местного иммунитета с целью лечения рецидивирующего кандидоза. В данной работе представлены результаты местного применения нового иммуномодулятора Гепон для лечения рецидивирующего кандидоза урогенитальной сферы.

Исследование проводилось у 70 женщин, больных урогенитальным кандидозом. В исследовании принимали участие больные женщины репродуктивного возраста. У всех больных на момент поступления имелись клинические проявления инфекций слизистых, вызванных грибами рода Candida, а в анамнезе – многократные безуспешные попытки лечения этих инфекций. В каждом случае получали лабораторное подтверждение инфицирования грибами Candida при микроскопическом (бактериологическом) исследовании материала из очагов инфекционного воспаления.

Клинические проявления инфекции были различными. Вагинальный кандидоз или кандидозный вульвовагинит были установлены у всех 70 исследованных, цервицит – у 35, бактериальный вульвовагинит – у 32, бактериальный вагиноз – у 3.

Хроническим урогенитальным кандидозом страдали все 70 пациенток. Давность заболевания колебалась от 1 до 8 лет (средняя продолжительность - 3,3 года). Частота обострений хронического урогенитального кандидоза варьировала от 2 до 12 в год (в среднем – 4,9 рецидива в год). Как правило, пациентки не замечали связи между обострением кандидоза и фазами менструального цикла. Лишь у 8 больных обострение наступало непосредственно перед началом менструаций, а у 6 – сразу после окончания менструаций.

При поступлении пациентки предъявляли жалобы на зуд (n=70) или жжение (n=43) в области половых губ или входа во влагалище. Дискомфорт в области гениталий и промежности отмечали почти все исследованные (n=66), боли внизу живота или в промежности – 25 человек, рези при мочеиспускании – 9 человек.

При объективном исследовании признаки воспалительного процесса были обнаружены у всех 70 больных – на слизистой влагалища, у 31 женщины – на коже гениталий и слизистой преддверия влагалища, у 45 – на шейке матки. Гиперемия слизистой влагалища, преддверья и прилегающих к нему участков кожных покровов обнаружено у всех 70 больных.

У всех 70 женщин, вовлеченных в данное клиническое исследование, при микроскопии выявлялось значительное количество псевдомицеллия и почкующихся форм кандид, поэтому бактериологического посева на наличие кандид не потребовалось ни в одном случае. У 44 пациенток интенсивность кандидоза была максимальной, количество кандид в мазках оценивалось ++++. В мазках 23 пациенток содержание кандид составило +++, и лишь у 3 больных оценено как ++.

Цитологическое исследование мазков позволяло определить интенсивность воспалительного процесса и характер микрофлоры, вызвавшей воспаление слизистой урогенитального тракта и участков кожи, прилегающих к входу во влагалище. У всех больных в мазках было обнаружено много эпителиальных клеток, что свидетельствовало об интенсивном процессе воспаления. Массивный лейкоцитоз, характерный для воспалительного процесса, вызванного грибами Candida, был обнаружен у всех пациенток в содержимом влагалища, цервикального и уретрального каналов.

Наряду с кандидами, у 60 пациенток в мазках были обнаружены кокковые, а у 35 больных – палочковидные формы бактерий. Ни у одной из 70 больных, вовлеченных в исследование, не было обнаружено гонококков или трихомонад.

Все больные были пролечены Гепоном по поводу инфекций слизистых и (или) кожи, вызванных грибами Candida. Лечение осуществляли путем местного применения раствора Гепона. Лиофильно высушенный препарат Гепон 0,002 растворяли перед употреблением в 5 мл стерильного физиологического раствора NaCl. Полученным 0,04% раствором Гепона орошали слизистую стенок и сводов влагалища. После орошения пациентка оставалась в положении лежа в течение 10 минут. Процедуру повторяли 3 раза с интервалом в 2-3 дня

При лечении кожных поражений, вызванных кандидой, к пораженным участкам кожи прикладывали марлевую салфетку, пропитанную 0,04% раствором Гепона (0,002 препарата в 5 мл воды или физиологического раствора). Процедуру повторяли 3 раза с интервалами в 2-3 дня.

Эффективность лечения оценивали по количеству мицеллиев и почкующихся форм кандид в материале, полученном из секретов влагалища, цервикса и уретры. Одновременно с количеством кандид оценивали наличие и количество эпителиальных клеток, лейкоцитов, кокковых и палочковых форм бактерий.

Как видно из табл. 1, до лечения у 67 исследованных женщин наблюдалось большое количество кандид в урогенитальных мазках (++++ или +++), лишь у 3 пациенток количество кандид было умеренным (++). Через 1 месяц после лечения Гепоном у 65 (93%) пациенток мицеллии кандид вообще не обнаружены, у 3 пациенток количество было умеренным (++), у 2 обнаружены лишь единичные мицеллии (+). Следовательно, лечение Гепоном оказалось высоко эффективным в отношении рецидивирующей инфекции грибами Candida. Этиологическое излечение достигнуто у 93% больных.

Исчезновение кандид в результате лечения Гепоном сопровождалось значительным улучшением микробиологического пейзажа влагалища, цервикального и уретрального каналов. Количество бактериальных клеток (кокков и палочек) существенно уменьшалось, прекращалось слущивание

Таблица 1

Количество мицеллиев кандид в мазке	**Число пациентов, в мазке которых обнаружено указанное количество мицеллиев кандид**		
	до лечения	**сразу после лечения**	**через 1 мес после лечения**
abs*	0	15	65
+	0	52	2
++	3	3	3
+++	23	0	0
++++	44	0	0

Примечание: * abs – означает отсутствие кандид

эпителия, снижалось содержание лейкоцитов в секрете. Через 1 месяц после местного лечения Гепоном кокки исчезли у 49 (81%) из 60 пациентов, в мазке которых до лечения обнаруживали большое или умеренное количество бактериальных кокков. Несколько менее эффективным оказалось лечение Гепоном в отношении палочковых форм бактерий. Через 1 месяц после лечения палочки исчезли или их количество

соответствовало допустимым значениям у 26 (74%) из 35 пациенток, у которых до лечения было большое или умеренное количество палочек в мазках.

Применение Гепона оказывало выраженный противовоспалительный эффект. Симптомы воспаления уменьшались или исчезали в течение 1-2 дней, хотя полное излечение наступало существенно позже, через 4 недель. То есть клиническое выздоровление опережало этиологическое. Больные отмечали уменьшение признаков воспалительного процесса уже спустя 1-2 дня после первой вагинальной аппликации раствора Гепона. В частности, уменьшались или исчезали жжение, болезненность, дискомфорт, спадала отечность пораженных участков.

При осмотре в зеркалах через 2 дня после первого орошения Гепоном наблюдалось значительное уменьшение гиперемии и отечности слизистой влагалища, цервикса, половых губ (табл. 2). Белесоватый налет и мацерации исчезли у 100%, явления цервицита - у 84% больных, получивших лечение Гепоном. Особо следует отметить, что лечение Гепоном оказалось эффективным в отношении сухости слизистой влагалища, а также изъязвлений слизистой.

Таблица 2

Признаки воспаления слизистой преддверия, влагалища, шейки матки или кожи гениталий	**Число больных, у кого наблюдались указанные симптомы**		
	до лечения	**сразу после лечения**	**через 1 месяц после лечения**
Покраснение*	70	27	8
Отек*	52	3	0
Белесый налет	27	3	0
Эрозии, язвы	5	3	0
Признаки цервицита	34	29	4
Сухость слизистой влагалища	8	2	2
Мацерация больших половых губ	3	0	0

Примечание. *Покраснение и отек стенок влагалища, слизистой преддверия, половых губ, кожи вокруг входа во влагалище.

В более поздние сроки наблюдения, к концу лечения или через 1 месяц после лечения, наблюдалось или изменение характера выделений одновременно с уменьшением их количества, или полное прекращение патологических выделений. У большинства больных до лечения имели место творожистые (n=61) или молочные (n=9) выделения, что является характерным симптомом кандидоза. Через 1 месяц после лечения Гепоном творожистые выделения остались только у 3 больных, а небольшое количество молочных выделений – у 4 больных (табл. 3). Следовательно, по этому ключевому симптому кандидоза клиническое излечение наступило у 63 (90%) из 70 пациенток.

Таблица 3

Выделения	**Число больных, у кого наблюдались выделения данного типа**		
	до лечения	**сразу после лечения**	**через 1 мес. после лечения**
Творожистые	60	6	3
Молочные, молочно-слизистые	9	5	4
Слизистые	0	33	32
Слизисто-гнойные	26	0	0

Гнойные	15	3	0
Творожистые на заднем своде и слизисто-гнойные из цервикального канала	1	0	0

Выделения гнойного или слизисто-гнойного характера отражали наличие сопутствующей бактериальной инфекции у 41 пациентки. После лечения Гепоном ни у одной больной не было гнойных или слизисто-гнойных выделений, но у 32 пациенток отмечалось небольшое количество слизистых выделений, что вполне соответствовало здоровому состоянию.

В целом, учитывая жалобы и объективные данные физикального исследования, полное клиническое выздоровление можно было констатировать у 59 (84%) из 70 больных, получивших лечение Гепоном. У 4 больных в ходе лечения и к моменту его окончания (7-й день) клинические проявления кандидоза существенно уменьшились, но при контрольном исследовании через 1 месяц имел место рецидив инфекции со всеми основными симптомами кандидоза. У других 3 больных в результате лечения Гепоном клинические проявления кандидоза уменьшились, но полного выздоровления не произошло, через 1 месяц после лечения сохранились умеренный зуд в области входа во влагалище, гиперемия слизистой преддверия, а также небольшое количество творожистых выделений из цервикального канала.

Выводы:

1. Гепон является эффективным средством лечения инфекций слизистых оболочек и кожи, вызванных грибами *Candida*. По результатам данного исследования применение Гепона позволило достичь клинического излечения у 93%, этиологического излечения – у 84% больных урогенитальным кандидозом .
2. Для лечения кандидоза слизистой влагалища, преддверия, цервикса следует применять местное лечение Гепоном путем орошения слизистой 5 мл 0,04% раствора Гепона (разовая доза 0,002). На курс лечения – 3 орошения с интервалом 2-3 дня между орошениями.
3. Для лечения кандидоза кожи следует применять примочки - на пораженные участки кожи прикладывать марлевую салфетку, смоченную 0,04% раствором Гепона (разовая доза 0,002). На курс лечения – 3 примочки с интервалом 2-3 дня.
4. Эффективность лечения Гепоном кандидоза слизистых и кожи следует определять через 1 месяц после лечения по результатам контрольного исследования на мицеллии и споры кандид, а также по клиническому выздоровлению.
5. Гепон оказывает выраженное противовоспалительное действие при местном применении. Для снижения интенсивности воспаления слизистые оболочки следует орошать 0,04% раствором Гепона (разовая доза 0,002), а на воспаленные участки кожи прикладывать марлевые салфетки, смоченные 0,04% раствором Гепона (разовая доза 0,002).

ЛИТЕРАТУРА

1. Sobel J.D. // Ann. N.Y.Acad. Sci.. – 1988. V.544. – P.547-557.
2. Kent H.L. // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1999. – V.165. – P.1168-1175.
3. Corrigan E.M., Clancy R.L., Duncley M.L. e.a. // Clin. Exp. Immunol. – 1998. – V.111. – P.574-578.

А.В. Тутельян, В.В. Лебедев

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ИММУНОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ РЕГУЛЯТОНЫМ ПЕПТИДОМ ИМУНОФАН

Центральный НИИ эпидемиологии Минздрава России (Москва)

Защитно-компенсаторные процессы воспалительной и иммунной реакции организма имеют ряд общих признаков, которые направлены на поддержание постоянства внутренней среды организма путем уничтожения генетически чужеродных эукариотических клеток, микроорганизмов и продуктов их жизнедеятельности. Эти процессы развиваются и протекают на различных уровнях, начиная с молекулярного и заканчивая целостным организмом. Действительно, клиническое течение патологического процесса, развитие осложнений или формирование жизнеугрожающих состояний в значительной мере определяется глубиной нарушений иммунной реакции организма и снижением его неспецифической резистентности. К числу таких нарушений относится снижение уровня продукции пептидных гормонов Т-системы иммунитета.

Естественные гормоны Т-системы иммунитета или регуляторные пептиды тимуса продуцируются

клетками центрального органа иммунитета - вилочковой железой и обеспечивают гуморальную регуляторную связь центральной и периферической иммунных систем. Формирование иммунодефицитного состояния (ИДС), как правило, сопровождается нарушением продукции тимических гормонов и, соответственно, расстройством всей системы каскадной регуляции иммунитета.

Результаты предыдущих исследований и данные научной литературы о роли пептидных тимических гормонов иммунитета как центральных регуляторах иммунной системы организма уже позволили создать на их основе три генерации лекарственных препаратов иммунокоррегирующего типа действия. К числу таких препаратов следует отнести: Тактивин, Тималин и Тимоптин, полученные путем экстракции ткани тимуса и представляющие собой неразделенную смесь пептидов тимуса; Тимозин-α1 - синтетический пептидный гормон иммунитета и Тимунокс или тимопентин, содержащий синтетический фрагмент гормона тимуса - тимопоэтина.

Вместе с тем, дальнейший поиск естественных регуляторных пептидов тимуса к настоящему времени представляется исчерпанным по причине крайне ограниченного представительства тимических гормонов иммунитета и однотипности их действия.

При этом необходимо помнить, что при попадании в организм разнообразных антигенов иммунокомпетентные клетки, в первую очередь макрофаги, начинают образовывать активные формы кислорода (АФК), такие как перекись водорода, гидроксил радикал, синглетный кислород и многие другие [1]. Образование АФК в организме человека происходит в результате естественного метаболизма клеток, например фагоцитов иммунной системы. Однако, при массивной антигенной нагрузке эти фагоцитарные клетки могут являться источником окислительного стресса, ведущего к нарушению метаболизма и нормальной функции самих макрофагов и клеток их ближайшего окружения. Постоянное образование АФК в физиологических условиях уравновешено той же скоростью их инактивации антиоксидантами. Интенсивность патологического процесса определяется степенью дисбаланса показателей антиоксидантной и прооксидантной систем. Оксидантные реакции приводят к нарушению регуляции клеточного гомеостаза, что способствует развитию заболеваний или индуцирует процесс преждевременного старения.

Таким образом, основные требования, предъявляемые к совершенствованию пептидных препаратов тимуса, сводятся к их способности оказывать регуляторное действие как на продукцию медиаторов воспаления и иммунитета, так и на образование АФК и систему инактивации свободно-радикальных соединений. В этой связи разработка пептидных препаратов нового поколения, отвечающих указанным требованиям, потребовала применения иных теоретических и методических решений.

Создание пептидного препарата четвертого поколения, получившего наименование Имунофан, теоретически основывается на результатах сравнительного анализа механизма действия регуляторных пептидов тимуса и экспериментальной оценки структурно-активностных взаимоотношений их различных участков.

Изучение структурно-активностных взаимоотношений фрагментов семейства гормонов иммунитета - тимопоэтинов продемонстрировало, что в составе их последовательности специфическая активность реализуется одним активным участком из 5 аминокислотных остатков. Структурно-активностные взаимоотношения данного участка характеризуются высокой изменчивостью эффектов при изменении последовательности аминокислотных остатков.

Высокая изменчивость иммунологических эффектов при минимальной модификации активного участка указывает на возможность получения его дериватов, способных к проявлению новых биологических свойств. Основываясь на представленных соображениях, был осуществлен синтез ряда пептидов, среди которых наибольший интерес представил гексапептид структурной формулы **Arg-α-Asp-Lys-Val-Tyr-Arg**.

На основе полученного гексапептида создана лекарственная форма в виде 0,005% раствора Имунофана по 1,0 мл в ампулах для внутримышечных и подкожных инъекций (производство НПП «Бионокс», Россия).

Анализ Имунофана в тесте первичной иммунофармакологической оценки показал увеличение его активности в 1000 раз по сравнению с ранее полученным комплексом пептидных гормонов тимуса Тактивином. Предложенная методика модификации структуры естественного гормона иммунитета позволила не только усилить специфическую активность Имунофана, но также адаптировать его действие как средства патогенетической терапии. Так, например препараты, содержащие естественные регуляторные пептиды тимуса, такие как Тимозин, Тактивин, имунокс и ряд других реализуют иммуномодулирующий эффект посредством индукции $ПГЕ_2$. Напротив, иммунорегулирующее действие Имунофана не требует сопряженной продукции простагландинов и его влияние осуществляется путем устранения токсического действия на клетки иммунной системы эндогенных повреждающих агентов, что позволяет избежать явления выраженного обострения со стороны очага воспаления и рекомендовать его назначение совместно с противовоспалительными препаратами нестероидного ряда.

Наличие общих механизмов в патогенезе развития воспаления, окислительного стресса, токсикоза и вторичного иммунодефицитного состояния указывает на возможность создания «универсальных» средств

их коррекции. Механизм действия и фармакологические эффекты лекарственной коррекции антиокислительной системы (АОС) организма имеют принципиальные отличия от действия лактоферрина, витаминов, альбумина и других средств заместительной терапии. Известно, что все антиоксиданты можно разделить на две большие группы: первичные антиоксиданты, которые участвуют в реакции нейтрализации АФК с образованием неактивных компонентов (ферменты, металлосвязывающие белки) и вторичные антиоксиданты, которые осуществляют захват радикалов и выведение их из организма в химически активной форме (витамины, альбумин и др.). На наш взгляд, наиболее перспективной является лекарственная коррекция АОС, основанная на усилении ее собственной активности в ответ на введение соответствующих препаратов – индукторов первичных антиоксидантов. Такие препараты в отличие от средств заместительной терапии сами не обладают антиоксидантными свойствами. Введение в организм препаратов-индукторов АОС вызывает увеличение активности соответствующих энзимов и количества металлосвязывающих белков, препятствующих как образованию новых свободных радикалов, так и усилению их активности. Типичными представителями индукторов АОС являются регуляторные пептиды, среди которых наиболее изученным и получившим широкое медицинское применение является препарат Имунофан.

Коррекция АОС Имунофаном позволила достигнуть выраженного клинического эффекта при целом ряде заболеваний, характеризующихся высокой степенью токсикоза и развитием стойкого иммунодефицитного состояния (ИДС). Среди них - эндогенные увеиты, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, атеросклероз, злокачественные новообразования, хронические вирусные инфекции и многие другие.

Клиническое наблюдение больных эндогенными увеитами проводили в Московском НИИ глазных болезней им. Гельмгольца. Все больные в течение длительного периода (от 1 года до 5 лет) получали кортикостероидные препараты в виде парабульбарных инъекций и/или инстилляций. Среди этих больных была выделена основная группа пациентов, проявляющих резистентность к терапии кортикостероидами, которым проводили курс коррекции АОС регуляторным пептидом Имунофаном. Препарат назначали внутримышечно в дозе 1 мл 1 раз в сут с одновременным снижением дозировки стероидных препаратов вплоть до их полной отмены. [7]. Последующие противорецидивные курсы Имунофана проводили каждые 4-6 месяцев в виде монотерапии [4, 5].

Общий анализ взаимодействия антиоксидантной, воспалительной и иммунной систем демонстрирует их непосредственную связь в патогенезе эндогенных увеитов. Коррекция АОС организма Имунофаном позволяет сократить или устранить явления иммунокомплексного воспаления, аутоиммунной агрессии и гиперпродукции провоспалительных медиаторов иммуногенеза (ФНО, ИЛ-1). На фоне выраженного улучшения общего соматического состояния больных и сокращения воспалительной реакции сосудистой оболочки глаза отмечено повышение остроты зрения на 0,2-0,8, просветление роговицы, торможение катарактогенеза, уменьшение фиброзных изменений в стекловидном теле.

Таким образом, применение стимулятора антиокислительной активности – Имунофана обеспечивает достижение выраженного и более продолжительного клинического эффекта по сравнению с традиционной терапией больных эндогенными увеитами.

Важное терапевтическое значение регуляции баланса эндогенных окислителей и антиоксидантов можно проследить в патогенезе развития язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки с сопутствующей ишемической болезнью сердца (ИБС). Как известно, обострение указанных заболеваний сопровождается гиперлипидемией и накоплением активных форм кислорода. Последние вызывают нарастание количества окисленных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), что приводит к нарушению целостности эндотелия сосудов и развитию безболевой ишемии. [6].

Функцию антиоксидантной защиты, помимо различных белков-антиоксидантов, выполняют также липопротеины высокой плотности - ЛПВП, которые препятствуют деструктивному действию окисленных ЛПНП на эндотелий сосудов [2].

Таким образом, снижение у больных хронической язвенной и сопутствующей ишемической болезнью под действием антиокислительной терапии исходно высокого уровня перекисного окисления липидов (ПОЛ) до значений, близких к физиологической норме, вызывает устранение важного патогенетического фактора - окисленных ЛПНП.

Курс антиокислительной терапии Имунофаном (внутримышечно 1 мл 1 раз в сут в течение 3-4 недель) больные получали в центральном НИИ гстроэнтерологии Департамента Здравоохранения г. Москвы. На фоне проведения курса отмечали типичный эффект липиднормализующей терапии с восстановлением баланса липидного состава крови. При этом дислипидемия у больных группы сравнения, получавших только традиционную противоязвенную терапию, не претерпевала существенных изменений по отношению к исходному уровню.

Положительная динамика липидного спектра и ПОЛ характеризует механизмы восстановления системы антиокислительной защиты, предупреждения ишемии и улучшения трофики слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Последнее подтверждается гистологической картиной биопсийного

материала из слизистых оболочек. После проведения курса антиокислительной терапии наблюдали снижение выраженности дистрофических изменений практически во всех отделах желудка и двенадцатиперстной кишки.

В результате коррекции окислительно-антиокислительной системы организма происходит устранение или существенное сокращение ряда общих патогенетических факторов развития язвенной и ишемической болезней. Эффективность применения активатора эндогенных антиоксидантов с целью профилактики и лечения рецидивов язвенной болезни у лиц с ИБС определяется его способностью увеличивать содержание липидных антиоксидантов (ЛПВП), снижать концентрацию окисленных липопротеинов и нормализовывать уровень пероксидации липидов. Совокупность указанных патогенетических механизмов обеспечивает усиление репаративной функции клеток слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки.

Патогенетическое значение недостаточности антиокислительной системы в формировании вторичного ИДС обнаружено сотрудниками Московского научно-исследовательского онкологическом институте им. П.А. Герцена при сопоставительном анализе двух онкологических заболеваний: рака пищевода и шейки матки III-IV стадии. [3]. Больные контрольной группы получали лучевую терапию и противоопухолевые препараты. Группа сравнения дополнительно в качестве индуктора антиоксидантов получала имунофан. В плане подготовки больных к химио-лучевому лечению разовая доза Имунофана составляла 1 мл 0,005% раствора, курсовая доза 5 мл 0,005% раствора.

На фоне химио-лучевого лечения у онкологических больных, особенно в случае рака пищевода, отмечено выраженное снижение активности антиокислительного звена системы детоксикации. Специфическая противоопухолевая терапия вызывала дальнейшую интенсификацию ПОЛ, в среднем на 15%, причем у отдельных больных активация ПОЛ достигала 2-кратной величины. Снижение уровня антиокислительной защиты и нарастание ПОЛ сопровождалость супрессией клеточного звена иммунитета. Назначение индуктора первичных антиоксидантов - Имунофана в комплексной противоопухолевой терапии вызывает предельное насыщение компонентов АОС, что позволяет защитить клетки иммунитета от действия наиболее мощных токсических агентов – лучевого воздействия и цитостатических химиопрепаратов.

Активация антиокислительного звена детоксикации позволяет только сократить явления иммуносупрессии и обеспечить купирование токсических реакций химио-лучевой терапии. Указанные эффекты создают определенные терапевтические преимущества, такие как повышение переносимости химио-лучевой терапии и улучшении качества жизни тяжелых онкологических больных.

Общий анализ взаимодействия антиокислительной, воспалительной и иммунной систем демонстрирует их непосредственную патогенетическую связь. Коррекция АОС под действием Имунофана позволила сократить или устранить явления иммунокомплексного воспаления, аутоиммунной агрессии и гиперпродукции провоспалительных медиаторов. Назначение индуктора первичных антиоксидантов - Имунофана в комплексной противоопухолевой терапии позволило устранить супрессию антиокислительного звена, вызванную действием химио-лучевого лечения.

Таким образом, представленное направление исследований позволило создать новый иммуномодулирующий препарат с широким спектром фармакологического действия, обладающего свойствами сокращать явления иммуносупрессии и обеспечивать купирование токсических реакций. Указанные эффекты создают определенные терапевтические преимущества, позволяющие применять Имунофан в практике лечения самых разнообразных инфекционных и неинфекционных заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Владимиров Ю.А. // Вестн. РАМН. – 1998. - №7. - С.43-51.
2. Закирова А.Н., Шамаев А.Г., Мирионкова Н.А. // Тер. Арх. – 1998. – Т.70, №1. – С. 29-32.
3. Немцова Е.Р., Сергеева Т.В., Якубовская Р.И. и др. // Российский онкологический журнал. – 1998. - №6. – С. 36-42.
4. Слепова О.С., Кушнир В.Н., Лебедев В.В. Одесса. – 1997. – С.5-8.
5. Таточенко В.К., Озерецковский Н.А., Федоров А.М. / Вакцинопрофилактика/ Методические рекомендации. - Москва. – 1995.
6. Selwyn A.P. Research trends, Clinical issues and the Challenges of treating atherosclerosis. - Rome, 1997. – P.8.
7. Sidorova T.V., Katargina L.A., Lebedev V.V. // Intern. J. Immunorehab. – 2001. - V.3, N 2 - P. 44.