

ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ ЭНДОГЕННОЙ И ЭКЗОГЕННОЙ ПРИРОДЫ

НЕМЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ИММУНОКОРРЕКЦИЯ ПРИ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ПОДМЫШЕЧНОЙ ЛИМФАДЕНОПАТИИ

Буркова Н.В., Конычев А.В., Кузнецов С.И., Рутенбург Д.Г., Богданова Т.Я., Бутько Б.Е., Кокорев О.В.

ГОУ ДПО «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования»

Санкт-Петербургский центр по лечению хирургических инфекций

ФГУ Российский НИИ травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена

ФГУП НИИ промышленной и морской медицины, Санкт-Петербург, Россия

По данным Санкт-Петербургского центра по лечению хирургических инфекций встречаемость персистирующей подмышечной лимфаденопатии (ППЛА) увеличилась с 16 случаев в 1993 году до 478 в 2006 году, то есть практически в 30 раз. Гнойно-воспалительным поражением подмышечных лимфатических узлов страдали в основном социально адаптированные пациенты, заболеваемость в категории социально незащищенных больных составляла не более 15%. Перечисленные факторы придают данной проблеме большую медицинскую и социальную значимость.

Цель: улучшить результаты хирургического лечения ППЛА путем применения малообъемной гемоперфузии (МОГ) и эрадикационной терапии.

Материалы и методы. Проводили микробиологическое и иммунологическое обследование 50 больных, получавших лечение с использованием МОГ в стационаре. Контрольную группу составили 20 волонтеров.

Изучали раневое отделяемое бактериологическим методом, сыворотку крови и слюну с помощью методик иммуноферментного анализа и полимеразной цепной реакции. Применяли тест-наборы фирм «Вектор-Бест» и «ДНК-технология».

Определяли субпопуляционный состав лимфоцитов (CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD95) цитотоксическим способом с использованием моноклональных антител. Сывороточные иммуноглобулины G, A, M определяли турбидиметрически. Фагоцитарную активность нейтрофилов определяли по киллингу бактериальной тест-культуры (*Staphylococcus aureus*), а бактерицидность нейтрофилов оценивали в НСТ-тесте по способности образовывать активные формы кислорода. Функциональное состояние макрофагов верифицировали по спектрофотометрической активности маркерного эктоплазматического фермента 5'-нуклеотидазы. Анализировали активность иммунитета до начала лечения,

контрольные анализы выполняли на 3-6 и 7-16 суток от момента завершения МОГ.

При обнаружении признаков вторичного иммунодефицита применяли МОГ. Метод основан на принципе твердофазной контактной гемомодуляции, которая происходит при контакте клеток крови с СКТ-6А-ВЧ. Взаимодействие крови с гемоконтактным препаратом включает весь комплекс каскадных систем плазмы и активацию ее клеточных элементов с запуском сложных биологических цепных процессов, приводящих к образованию множества биоактивных продуктов, которые обладают как активизирующими, так и ингибирующими функциями.

Результаты. При бактериологическом исследовании гноя из раны в 83% обнаружен *Staphylococcus aureus*. Наибольший уровень иммуногенности отмечался в отношении представителя семейства герпесвирусов: вируса простого герпеса (1:11,2±2,8), цитомегаловируса (1:5,3±0,9). В слюне больных были обнаружены: вирус Эпштейна-Барр (34%), вирус герпеса шестого типа (32%), кандида альбиканс (14%), цитомегаловирус (2%), вирус простого герпеса (2%).

При иммунологическом исследовании группы больных, получавших МОГ, на 3-6 суток после окончания лечения выявлены признаки активизации клеточного, гуморального звеньев иммунитета и рост активности эффекторного звена: концентрация лейкоцитов увеличилась с $6737,5 \pm 1932,4 \times 10^9/\text{л}$ до $8050 \pm 2070,7 \times 10^9/\text{л}$; лимфоцитов с $2292,1 \pm 619,5 \times 10^9/\text{л}$ до $2663,6 \pm 451,9 \times 10^9/\text{л}$; CD3 с $1348,8 \pm 513,2 \times 10^9/\text{л}$ до $1831,5 \pm 593,2 \times 10^9/\text{л}$; CD4 с $721,4 \pm 286,3 \times 10^9/\text{л}$ до $845,5 \pm 378,3 \times 10^9/\text{л}$; CD8 с $480 \pm 155,9 \times 10^9/\text{л}$ до $642,8 \pm 293,3 \times 10^9/\text{л}$; CD20 с $409,7 \pm 145,4 \times 10^9/\text{л}$ до $517,6 \pm 263,6 \times 10^9/\text{л}$; иммуноглобулин А с $163,3 \pm 72,7 \text{ Е/мл}$ до $169,3 \pm 47,2 \text{ Е/мл}$; НСТ спонтанный с $97,9 \pm 23,5$ до $117,6 \pm 39,8$; НСТ индуцированный с $118 \pm 63,3$ до $186,6 \pm 69,6$ ($p < 0,05$); активность 5'-нуклеотидазы упала с $4,8 \pm 1,4$ до $4,6 \pm 1,4$, что свидетельствовало о наличии тенденции к повышению функциональной активности макрофагов. Тотальная мобилизация участников трехклеточной кооперации происходила на фоне появления признаков острой вирусной инфекции (повышение уровня CD16 $432,2 \pm 26,7 \times 10^9/\text{л}$ до $456,7 \pm 13,9 \times 10^9/\text{л}$; CD95 с $145 \pm 16,3 \times 10^9/\text{л}$ до $165,7 \pm 7,3 \times 10^9/\text{л}$). В ходе исследований морфологических и функциональных показателей иммунитета на 7-16 сут после завершения МОГ были выявлены признаки регрессии иммуно-воспалительной патологической реакции на герпесвирусы при стабильно высоких показателях активности апоптоза ($157,7 \pm 14,5$), фагоцитоза (5'-нуклеотидаза – $3,9 \pm 0,7$) и концентрации CD16 ($462 \pm 45,4 \times 10^9/\text{л}$).

Выводы. Использование МОГ позволяет добиться активизации всех звеньев иммунной противовирусной защиты с преимущественным воздействием на клеточные и эффекторные механизмы. Повышение активности иммунокомпетентных клеток приводит к частичной эради-

кации возбудителя, что способствует переходу патологии в латентную форму.

РАНОЗАЖИВЛЯЮЩЕЕ И МЕСТНОЕ ИММУНОСТИМУЛИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ ИНТЕРЛЕЙКИНА-1 БЕТА ПРИ ОСЛОЖНЕННОМ РАНЕВОМ ПРОЦЕССЕ

Варюшина Е.А.¹, Котов А.Ю.¹, Анциферова М.А.¹, Александров Г.В.¹, Петропавловская О.Ю.², Москаленко В.В.³, Симбирцев А.С.¹

¹ ФГУП Гос. НИИ ОЧБ ФМБА России

² СПб Государственный Медицинский Университет им. акад. И.П. Павлова

³ СПб МАПО, Санкт-Петербург

Заживление раны проходит три основных фазы – воспаления, регенерации и реорганизации рубца и эпителизации. В любой фазе заживления возможно затяжное течение раневого процесса с вялым ростом грануляций и замедленной эпителизацией. Интерлейкин-1 (ИЛ-1) является важным медиатором иммунного, острофазового и воспалительного ответов в организме. Благодаря широкому спектру биологической активности ИЛ-1 регулирует все этапы процесса заживления ран. Однако до сих пор роль ИЛ-1β при заживлении ран *in vivo* остается малоизученной.

Было изучено влияния применения ИЛ-1β на заживление полнокожных ран у мышей на фоне введения гидрокортизона. Препарат рекомбинантного человеческого ИЛ-1β (50 нг/мл) был использован в виде мази на гидрофобной основе, основа – в качестве плацебо. Мази применяли один раз в день с 1 по 14 дни после ранения. Проводили оценку площадей ран животных, гистологическое исследование, оценку параметров системного иммунитета в динамике лечения шесть раз. Применение ИЛ-1β приводило к значительному уменьшению площадей ран, начиная с 3 дня раневого процесса. На препаратах, окрашенных по методу Массона, при гистологическом исследовании была выявлена отчетливая тенденция к усилению эпителизации под действием ИЛ-1β. Местные аппликации ИЛ-1β также увеличивали количество клеток, инфильтрирующих грануляционную ткань. Сравнение параметров иммунной системы не выявило значимых различий между группами мышей, которым применяли ИЛ-1β или плацебо, что подтверждает отсутствие системных эффектов при местном применении препарата.

ИЛ-1β был использован для лечения у больных с осложненными ранами различного происхождения. Применение ИЛ-1β показало высокую клиническую эффективность во всех группах пациентов. Для ежедневных инфузий у 22 больных с флегмонами челюстно-лицевой области использовали ИЛ-1β в виде раствора (10 нг/мл), 15 человек составили контрольную группу. У всех больных получали для исследований клетки из раневого очага и раневую жидкость. Цитологическое исследование показало, что при местном применении ИЛ-1β у больных с флегмонами происходило увеличение доли макрофагов в раневом очаге. После применения ИЛ-1β происходила стимуляция индуцированного ФМА НСТ-теста и фагоцитарной ак-

тивности нейтрофилов. Уровни цитокинов в раневой жидкости были измерены методом ИФА. В раневой жидкости до начала лечения определялись ИЛ-1α, ИЛ-1β и ИЛ-8. После применения рекомбинантного ИЛ-1β уровни эндогенного ИЛ-1β снижались на 7 сутки ($p < 0,05$). Уровни ИЛ-8 повышались на 3 сутки ($p < 0,05$).

У 56 больных с хроническими ранами и трофическими язвами нижних конечностей ежедневно 1 раз в день применяли мазевую форму препарата (концентрации ИЛ-1β 0,05–5000 нг/мл.), 16 больных составили группу контроля. Была выбрана наиболее эффективная концентрация ИЛ-1β в мази – 50 нг/мл. В мазках-отпечатках из ран под действием ИЛ-1β повышалось количество жизнеспособных лейкоцитов и клеток эпителия, а также доли макрофагов и фибробластов, начиная с 3-4 суток лечения. После применения ИЛ-1β происходила стимуляция спонтанной продукции супероксидных радикалов и фагоцитарной функции нейтрофилов на 3-4 и 7-8 сутки.

Таким образом, ИЛ-1β повышал репаративные процессы в раневом очаге в экспериментальной модели и у человека, регулировал продукцию провоспалительных цитокинов и усиливал функции фагоцитов при клинических исследованиях. Использование ИЛ-1β является перспективным направлением для лечения хронических ран различного генеза у человека.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОСТОЯНИЯ ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОЙ ДОБАВКИ «БАКТИСТАТИН»

Гайковая Л.Б., Льявина В.М., Боганькова Н.А.

ГОУВПО Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова Росздрава, Россия

У больных ишемической болезнью сердца (ИБС) имеет место нарушение иммунитета, связанное с воспалительным процессом в стенке сосудов, обусловленное окислением липопротеидов. Существуют сведения о связи ИБС с нарушениями микрофлоры кишечника, обменными заболеваниями.

Цель исследования заключалась в оценке изменений состояния иммунного статуса и микрофлоры толстой кишки у больных с ИБС на фоне применения «Бактистатина». «Бактистатин» представляет собой поликомпонентный пробиотик с метаболической эффективностью, основу которого составляют цеолиты и стерилизованная культуральная жидкость природного штамма *Vacillus subtilis* ВКПМ № В-2335 и обладает иммуностимулирующим действием.

Изучалось состояние иммунитета у больных с ИБС со стенокардией напряжения до и после стандартной терапии и оценивалась эффективность влияния «Бактистатина» на иммунитет и кишечную микрофлору этих больных. Иммунологическое исследование крови проводилось 20 пациентам, которые получали по 2 капсулы по 2 раза в день во время еды «Бактистатин» в течение 28 дней. Клеточный иммунитет оценивали по абсолютному и относительному количеству субпопуляций лимфоцитов (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD20⁺). Определяли концентрацию иммуноглобулинов А, М и G в сыворотке по Manchini и уровень циркулирующих иммунных комплексов.

У больных с ИБС выявлялись изменения кишечной микрофлоры толстой кишки 1-2 степени. Определялось снижение бифидо- и лактобактерий, бактероидов, кишечной палочки с нормальными ферментативными свойствами, увеличение содержания *E. coli* с измененными ферментативными свойствами, в 60% случаев выявлялась условно-патогенная флора, в 30% – золотистый и в 50% – эпидермальный стафилококк. В крови выявлялось достоверное снижение относительного количества цитотоксических лимфоцитов ($21,8 \pm 1,57\%$), повышение уровня ЦИК ($120,8 \pm 37,13$ ед.) и концентрации иммуноглобулина М ($1,95 \pm 0,21$ г/л).

На фоне терапии «Бактистатин» у больных ИБС отмечалось улучшение показателей кишечной микрофлоры, у 90% пациентов определялось увеличение бифидо- и лактобактерий, бактероидов, *E. coli* с нормальной ферментативной активностью, уменьшилось количество условно-патогенных микроорганизмов. В крови наблюдалось увеличение относительного количества зрелых Т-лимфоцитов ($72,0 + 3,27\%$), достоверное снижение абсолютного количества В-лимфоцитов ($0,15 + 0,06 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,05$), снижение уровня циркулирующих иммунных комплексов. Не выявлено влияния препарата «Бактистатин» на содержание цитотоксических лимфоцитов и концентрацию иммуноглобулина М в крови.

Таким образом, на фоне улучшения кишечного микробиоценоза установлено иммуномодулирующее действие «Бактистатина» на Т-клеточное звено иммунитета у пациентов с ИБС и препарат может быть рекомендован для комплексной терапии заболеваний сердечно-сосудистой системы.

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ МЕКСИДОЛА ПРИ НЕЙРОИММУННОЙ ПАТОЛОГИИ

**Гапонова Л.А., Снимщикова И.А.,
Евзельман М.А., Данилов В.Ю., Медведева О.А.,
Евтеева А.В., Вашунин А.А.**

*ГОУ ВПО «Орловский государственный университет»,
медицинский институт, г. Орел, Россия*

Несмотря на успехи, достигнутые в области экспериментальной и клинической нейроиммунологии, количество больных с нейроиммунной патологией продолжает увеличиваться. По материалам ВОЗ, частота инсульта в различных странах составляет от 1,5 до 7,4 на 1000 населения, а смертность – около 12%, занимая второе место после сердечно-сосудистой патологии. В настоящее время установлено, что церебральные расстройства при остром инсульте обуславливают дисрегуляцию иммунитета, одним из первых клинико-лабораторных симптомов которой становится системная воспалительная реакция различной степени выраженности. Кроме того, возникающие в зонах ишемии или кровоизлияния структурно-функциональные расстройства в свою очередь индуцируют местные и системные воспалительные реакции, что усугубляет проявления очаговой патологии при инсультах. В связи с этим приобретает актуальность разработка комплексного патогенетически обоснованного подхода к диагностике и лечению больных с церебральными инсультами.

Целью работы явилось изучение показателей системного и локального цитокинового статуса пациентов с ишемическим инсультом и оптимизация их ведения путем включения в программы лечения препарата мексидол. Определение уровней ИЛ-1 β , ИЛ-1Ra, 6, 8, 10, ФНО α , ТФР- β 1 в сыворотке крови и спинномозговой жидкости проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью набора реагентов ООО «Протеиновый Контур», ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург) и DRG (Germany). Фенотип клеток определяли непрямой иммунопероксидазным методом с использованием моноклональных антител (ТОО «Сорбент», Москва). Препарат мексидол назначали внутривенно капельно по 200 мг два раза в сутки в течение 5-7 дней с последующим переходом на внутримышечный способ введения на протяжении 7-10 дней.

Анализ результатов показал, что включение мексидола в комплексное лечение пациентов с ишемическим инсультом позволяет снизить частоту гнойно-воспалительных осложнений, уменьшить медикаментозную нагрузку на организм, улучшить течение периода адаптации после перенесенного инсульта. Это сочеталось с улучшением исходно нарушенных показателей иммунного статуса: числа регуляторных лимфоцитов, экспрессирующих стабильные (CD4 $^+$, CD8 $^+$) и индуцибельные маркеры (CD25 $^+$, CD4 $^+$ DR $^+$, CD8 $^+$ DR $^+$), уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-1Ra, 6, 8, 10, ФНО α , ТФР- β 1) ликвора и сыворотки крови.

Таким образом, предварительный анализ результатов проведенных исследований позволяет сделать заключение об иммуномодулирующем действии мексидола и перспективности его использования в программах лечения ишемического инсульта.

ЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ ИНФЛИКСИМАБА (РЕМИКЕЙДА)

**Жугрова Е.С.¹, Мазуров В.И.¹, Рассохин В.В.¹,
Сысоев К.А.², Тотолян Арег А.²**

*¹ Медицинская академия последипломного образования,
Санкт-Петербург*

*² Санкт-Петербургский государственный медицинский
университет им. акад. И.П. Павлова*

Цель: оценить цитокиновый статус у больных РА, получавших комбинированную терапию инфликсимаб (ИНФ) и метотрексат (МТ).

Материалы и методы. Обследовано 30 больных РА 27 женщин и 3 мужчин, средний возраст составил $52,5 \pm 2,0$ лет с достоверным диагнозом РА по критериям ACR (1987), продолжительность заболевания – $10,4 \pm 1,1$ лет, рентгенологическая стадия (по Штейнбрюккеру) – II (16,6%), III (76,6%), IV (6,8%), функциональный класс I (20%), II (73,3%), III (6,7%). Все пациенты были серопозитивны по РФ и имели системные проявления заболевания. Степень активности РА с учетом индекса активности DAS28 (Disease Activity Score, оценка 28 суставов) была высокой (DAS28 > 5,1). Всем больным проводилась комбинированная терапия (МТ 10-12,5 мг/неделю и ИНФ 3 мг/кг внутривенно 0, 2 и 6 недель, затем каждые 8 недель). Обследование пациентов

включало изучение уровня провоспалительных (IL-6, IL-8, TNF α) и протективных (IL-2, IL-4, IL-10) цитокинов методом мультиплексного анализа на приборе «Bio-plex» (Био-Рад, США). Эффективность проводимой терапии оценивалась по индексу DAS283V до лечения, через 2-3, 6 недель.

Результаты и обсуждение. В результате определения уровня цитокинов в периферической крови, оказалось, что имеется большой разброс значений. Все пациенты были разделены на две группы по уровню исходному TNF α . В I группу были включены больные РА с низкими значениями TNF α (n = 9), во II группу с высокими значениями TNF α (n = 21). В I группе больных РА отмечались 0 значения TNF α , во II группе больных наблюдались высокие значения TNF α и достоверное снижение TNF α с $37,6 \pm 26,5$ пг/мл до $10,4 \pm 11,6$ пг/мл отмечалось ко 2 неделе лечения ИНФ.

В I группе больных уровень провоспалительных и противовоспалительных цитокинов оказался ниже, чем в группе II. Наблюдалось снижение уровня противовоспалительных цитокинов (IL-2, IL-4, IL-10) в 2-х группах, статистически значимое снижение отмечалось IL-4 ко 2-й и 6-й неделе лечения. Значимое снижение IL-6 наблюдалось в I и II группах больных уже ко 2-й и 6-й неделе лечения ИНФ. Достоверное снижение уровня IL-8 отмечалось в I группе больных. Достоверное снижение индекса DAS283V в двух группах больных РА, получавших ИНФ. Однако, у пациентов группы I отмечались более высокие значения индекса DAS283V, чем у пациентов группы II. Нами выявлена прямая корреляционная взаимосвязь между DAS28 и IL-6 ($r = 0,04$; $p < 0,02$); DAS28 и TNF α ($r = 0,3$; $p < 0,04$).

Таким образом, сочетанное применение ИНФ и МТ при лечении РА сопровождается значимым улучшением клинико-лабораторных показателей уже после 1-й инфузии.

У больных с исходно низкими уровнями TNF α определялись более низкие показатели провоспалительных цитокинов, чем в группе пациентов с исходно высокими уровнями TNF α . В группе больных с исходно высокими уровнями TNF α выявлялись более высокие значения всех исследованных цитокинов по сравнению с пациентами с исходно низкими показателями TNF α , при этом у них наблюдалось более значимое улучшение течения РА через 2 и 6 недель от начала лечения.

Уровни TNF α в сыворотке больных РА, могут быть использованы в качестве дополнительных лабораторных тестов для прогнозирования ответа на терапию инфликсимабом.

ВЛИЯНИЕ ИНТЕРФЕРОНА- β НА АУТОРЕАКТИВНОСТЬ CD4⁺- И CD8⁺Т-ЛИМФОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ РАССЕЯНЫМ СКЛЕРОЗОМ

Зафранская М.М.¹, Йюмаа Х.², Эберль М.²

¹ Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск, Республика Беларусь

² Университет им. Юстуса Либиха, Гиссен, Германия

Рассеянный склероз (РС) – аутоиммунное воспалительное заболевание центральной нервной системы. Клинические эффекты терапии интерфероном- β в от-

ношении оценки рецидивов и частоты очагов демиелинизации хорошо охарактеризованы у пациентов с РС, хотя иммуномодулирующий механизм действия до конца не изучен. Несмотря на основную роль аутореактивных CD4⁺ Th1-клеток в индукции и прогрессии РС, в последнее время интенсивно изучаются механизмы вовлечения CD8⁺Т-лимфоцитов в патогенез данного заболевания.

Нами проведена оценка количества и функционального состояния CD4⁺- и CD8⁺Т-лимфоцитов у 14 здоровых доноров, 16 леченных и 15 нелеченных интерфероном- β больных РС в ответ на рекомбинантные аутоантигены – основной белок миеллина (MBP) и миелин-олигодендроцитарный гликопротеин (MOG).

Пролиферативный ответ мононуклеаров периферической крови и продукция цитокинов оценивались по контролю окрашенных CFSE (карбоксифлюоресцеин, Molecular Probes, The Netherlands) Т-лимфоцитов и их субпопуляций методом проточной цитометрии с использованием MAT CD45RO-PE, CD3-ECD, CD4-PC5/CD8-PC5 и IFN γ -PE/IL-4-PE (Epics XL, Beckman Coulter, Germany) после 10-ти дневного культивирования клеток в присутствии MBP и MOG.

Установлено достоверное повышение процента CD45RO⁺-, CD4⁺- и CD8⁺Т-лимфоцитов у пациентов с РС, количество которых восстанавливалось после лечения интерфероном- β . Несмотря на тот факт, что все исследуемые группы отвечали на аутоантигены *in vitro*, в группе больных РС, не леченных интерфероном- β , наблюдалась выраженная пролиферация CD4⁺- и CD8⁺-лимфоцитов по сравнению с контрольной группой и лечение интерфероном- β восстанавливало аутореактивность Т-клеток до аналогичных показателей контрольной группы. Пролиферативный ответ MOG-реактивных CD45RO⁺-, CD8⁺Т-лимфоцитов был установлен только у не леченных больных РС. Кроме того, у данной группы больных выявлена достоверная корреляция между количеством CD45RO⁺Т- лимфоцитов в периферической крови и клеточным ответом *in vitro* на MOG. Пролиферирующие CD4⁺- и CD8⁺Т-клетки больных РС характеризовались Th1 фенотипом (IFN γ > IL-4), тогда как лимфоциты здоровых доноров имели Th2 фенотип (IL-4 > IFN γ).

Можно предположить, что одним из механизмов действия интерферона- β является супрессия или деплеция аутореактивных провоспалительных Т-лимфоцитов на периферии. Оценка реактивности Т-клеточных субпопуляций на аутоантигены необходима для мониторинга иммунотерапии рассеянного склероза.

РОЛЬ ПРОВИЗОРОВ В РАЦИОНАЛЬНОМ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ

Зенкова Е.А., Юшков В.В.

ГОУ ВПО ПГФА Росздрава, г. Пермь, Россия

Концепция рационального использования лекарств является определяющей при оказании медицинской и фармацевтической помощи. К сожалению, не все фармакологические группы лекарств используются с учетом этой концепции. В связи с этим нами проведено исследование по выяснению степени участия провизоров в реализации концепции рационального использования в педиатрической практике иммуномодуляторов, номенклатура

которых неуклонно растет. Для решения поставленных задач проведено анкетирование провизоров из различных городов России, Башкортостана, Татарстана и Удмуртии.

Проведенные исследования показали, что из 32 иммуномодуляторов, указанных в VII национальном формуляре 2006 года, респонденты в ассортименте аптек имеют ИРС-19 (89%), Бронхомунал (83%), препараты Эхинацеи (86%), Циклоферон (89%), Дезоксирибонуклеат натрия (81%), Ликопид, Полиоксидоний, Тимоген и Имудон (70%). К наиболее часто покупаемым иммуномодуляторам для детей относятся: ИРС-19 (83%), Бронхомунал (58%), препараты Эхинацеи (56%), Дезоксирибонуклеат натрия (47%), Ликопид (31%). Установлено, что 90% провизоров консультируют клиентов аптек по иммуномодуляторам. Вместе с тем 8% респондентов считают, что консультирование по лекарственным средствам не входит в их обязанности. Обращение за фармацевтической помощью обусловлено назначениями иммуномодуляторов врачами-педиатрами (56%), врачами-иммунологами (53%), а в остальных случаях – советами близких, друзей либо под влиянием рекламы. Опрошенные провизоры отметили, что постоянные клиенты аптек приобретают иммуномодуляторы с целью профилактики (40%) и лечения (28%). Чаще всего иммуномодулятор покупают как средство комплексной терапии (81%). Респонденты отметили (33%), что клиенты приобретают один иммунокорректор. Что же касается покупки нескольких иммуномодуляторов, то такого не зарегистрировано. По мнению провизоров, спрос на иммуномодуляторы возрастает зимой (72%), весной и осенью (50%). Установлено, что 36% респондентов считают, что они не могут рекомендовать клиентам аптек иммуномодуляторы из-за недостаточных знаний о данной группе лекарственных средств. Наиболее значимыми проблемами для провизоров при продаже иммуномодуляторов является их высокая стоимость (44%). Вторым фактором, сдерживающим фармацевтическое обслуживание населения иммуномодуляторами, является недостаточные знания врачей об иммунокорректорах (39%). Кроме того, провизоры указали на недостаток специализированной литературы, что не позволяет осуществлять грамотную консультацию (31%).

Таким образом, проведенные исследования показали, что провизоры, также как и врачи, являются обязательными участниками реализации концепции рационального использования иммуномодуляторов. В этих условиях повышается их роль в консультировании врача и провизора по адекватности выбора иммуномодулятора, соблюдению индивидуализации выбора доз и схем назначения иммуноактивных препаратов, ценовой их доступности. Непременным условием повышения качества участия провизоров в реализации национальных проектов является гармонизация знаний современных уровней профессионального общения врача и провизора.

НОВЫЙ КЛАСС ИММУНОРЕГУЛЯТОРНЫХ МОЛЕКУЛ – ФАКТОРЫ, НАПРАВЛЯЮЩИЕ РОСТ НЕРВОВ

Киселева Е.П., Людыно В.И.

Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины РАМН, Санкт-Петербург, Россия

Начиная с середины 90-х годов XX века, началось интенсивное изучение факторов, ответственных за на-

правление роста нервов (neuronal guidance molecules). Специалистами в области нейробиологии было охарактеризовано 4 больших семейства новых факторов, а именно: семафорины, нетрины, эфрины и представители семейства Slit. Каждое семейство представлено многими генами, сохраняющими высококонсервативный характер в эволюции. Основной характеристикой всех этих факторов является то, что они не действуют как ростовые факторы, но отвечают за направление и характер роста аксонов. В основном они проявляют свою активность на внутритканевом уровне и опосредуют свои эффекты через расположенные на клетках специфические рецепторы путем соответствующего сигналинга, приводящего к активации клеток. Как оказалось впоследствии, характерной особенностью действия этих факторов является их полисистемность – они синтезируются и имеют свои рецепторы не только в нервной системе, но также играют важную роль при росте сосудов, функционировании различных тканей, в том числе и клеток иммунной системы. При этом в каждой из систем организма синтез и действие этих факторов могут использоваться по-разному. Особое направление исследований представляет собой изучение влияния этих факторов на миграцию и метастазирование раковых клеток.

К особенностям действия этих факторов, весьма характерным для направления роста длинных ветвящихся аксонов, но необычным в иммунологии, является их действие не только в качестве хемоаттрактантов, но как хемореппелентов. Способность одних клеток выделять вещества, отталкивающие другие клетки, является новым и неизученным аспектом функционирования иммунокомпетентных клеток.

Другой особенностью молекул, направляющих рост нервов, является необычный тип клеточной коммуникации, показанный для некоторых семафоринов в нервной системе. Не только рецепторы семафоринов IV, но и сами семафорины являются трансмембранными молекулами и могут выступать в роли акцепторов и проводить сигнал в клетку. В этом случае семафорины становятся рецепторами, а их рецепторы – лигандами. Кроме того, в результате протеолиза при клеточной активации трансмембранные семафорины могут отщепляться от поверхности клетки, переходить в растворимую форму и взаимодействовать со своими рецепторами, находящимися на других клетках. Таким образом, если сами факторы и их рецепторы находятся на разных клетках, то между ними может существовать двухсторонняя паракринная регуляция. В дополнение к вышесказанному, описываемая группа факторов может играть роль «мостиков» между различными клетками, а также выполнять функции костимулирующих молекул.

Проводится изучение действия ряда нейрональных молекул в отношении клеток иммунной системы. Так показано, что клетки иммунной системы могут сами синтезировать эти факторы и имеют к ним рецепторы. В основном имеются данные о том, что эти факторы регулируют миграцию моноцитов, дендритных клеток, лейкоцитов и лимфоцитов. В частности, показано, что нетрин-1, семафорины III и эфрины обладают ингибирующим влиянием на миграцию иммунокомпетентных клеток в присутствии стандартных хемоаттрактантов. Кроме того, показано, что трансмембранные молекулы семафоринов IV играют важную роль в TCR-зависимой активации Т-лимфоцитов и их кооперации с дендритными клетками и В-лимфоцитами.

Эти же факторы необходимы для успешной дифференцировки и функционирования В-лимфоцитов.

В отношении ряда нейрорепеллентов было показано действие, тормозящее миграцию, метастазирование и выживаемость опухолевых клеток. Дальнейшее изучение этого класса регуляторных молекул позволит обосновать их возможное клиническое применение в качестве иммуномодуляторов и противораковых препаратов.

Работа поддержана грантом РФФИ №06-04-48250а.

СИМВАСТАТИН УМЕНЬШАЕТ АКТИВНОСТЬ БОЛЕЗНИ И УЛУЧШАЕТ КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Козлов В.А., Ширинский И.В., Желтова О.И., Ширинский В.С.

ГУ НИИКИ СО РАМН, г. Новосибирск, Россия

Введение. Опыт лечения сердечно-сосудистых заболеваний ингибиторами 3-гидрокси-3-метил-глутарил-коэнзим А-редуктазы (статины) выявил их способность уменьшать прогрессию атеросклероза независимо от влияния на липидный профиль. Эти данные послужили основанием для изучения противовоспалительных и иммуномодулирующих свойств статинов и попыток их применения при аутоиммунных заболеваниях. Сходство иммунопатогенеза атеросклероза и ревматоидного артрита (РА) позволяет высказать гипотезу об эффективности статинов при РА.

Цель: изучение эффективности и безопасности использования симvastатина у больных РА, получающих болезнь-модифицирующие препараты в стабильной дозировке.

Задачи: оценить влияние симvastатина на активность болезни, уровень качества жизни и концентрацию провоспалительных (IL-6, 8, TNF α) и Th1 (IFN γ) цитокинов в сыворотке крови.

Методы. В открытое исследование «до-после» были включены больные активным РА в возрасте от 20 до 75 лет. Пациенты принимали симvastатин (Hexal, Германия) в дозе 40 мг/сут в течение 12 недель. В начале терапии и затем каждые 4 недели оценивались индекс активности болезни с 28 суставным счетом (disease activity score – DAS28), уровень качества жизни (health assessment questionnaire – HAQ), уровень боли (визуальная аналоговая шкала – ВАШ). Содержание цитокинов в сыворотке определялось с помощью коммерческих наборов ELISA. Достоверность различий до и после лечения оценивалась с помощью критерия Уилкоксона.

Результаты. В исследование было включено 16 пациентов в возрасте от 26 до 71 года. Средняя продолжительность болезни составила 10,3 лет. Больные в течение более 3 месяцев до начала исследования получали стабильные дозы метотрексата (87,5%) и сульфасалазина (12,5%). На 8 неделе лечения выявлено достоверное снижение DAS28 на 0,79 баллов, ставшее более выраженным к концу лечения, составив 0,89 баллов. Были зарегистрированы статистически значимые снижения показателя HAQ на 12 неделе и уровня боли на 8 и 12 неделях лечения. У части пациентов наблюдалось снижение сывороточной концентрации TNF α , IFN γ , IL-8 и IL-6, не достигшее статистической значимости.

Выводы. Применение симvastатина у больных РА приводит к уменьшению активности болезни и улучшению качества жизни. Для подтверждения эффективности статинов при РА требуется проведение крупномасштабных рандомизированных исследований.

ДИНАМИКА ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ АДЕНОИДИТОМ ПРИ МЕСТНОМ ПРИМЕНЕНИИ НОВОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ПРЕПАРАТА ИМУНОФАН

Кузнецова Р.Н., Сысоев К.А., Лебедев В.В., Тутельян А.В., Тотолян Арег А.

Детская городская поликлиника № 1, г. Астрахань

НМЦ по молекулярной медицине на базе СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

НПП «Бионокс», Москва

Хронические аденоидиты у детей являются до конца нерешенной и актуальной проблемой. Распространенность хронических аденоидитов у детей по данным разных авторов составляет 28-53% среди всей ЛОР-патологии детского возраста. Учитывая важность глоточной миндалины как региональной центра мукозального иммунитета, наиболее перспективным на современном этапе являются консервативные методы лечения хронического аденоидита с использованием новых принципов иммунотерапии.

Цель работы: изучить и определить клинико-иммунологические показания к назначению местной иммунотерапии препаратом Имунофан.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находилось 37 детей в возрасте 4-7 лет с диагнозом хронический аденоидит. Контрольная группа была представлена 15 практически здоровыми детьми в возрасте 4-7 лет. Всем больным в качестве монотерапии впервые был применен препарат Имунофан в виде назального спрея в суточной дозировке 100 мкг в течение 10 дней. Клинико-иммунологическая эффективность оценивалась через 10 дней от начала лечения. Определение концентрации цитокинов в назальных смывах у обследованных детей определялось методом мультиплексного анализа белков на приборе «Bio-Plex» (Био-Рад, США).

Результаты. В результате проведенного 10-дневного курса препаратом Имунофан в виде назального спрея у 19 пациентов исчезли субъективные жалобы на влажный кашель, затрудненное носовое дыхание. Нарушение сна по 10-балльной шкале методом self-report 12 детей оценили в пределах 3-5 баллов при исходном уровне 8-10 баллов. При проведении фарингоскопии было отмечено уменьшение количества фарингеального секрета и гиперемии задней стенки глотки. Анализ назо- и фарингоцитогаммы подтвердил санацию носоглотки, что сопровождалось снижением нейтрофилов в фарингеальном и назальном секрете. У 8 пациентов на 5-6 день отмечалось обострение заболевания в виде выраженной ринореи, усиления кашлевого синдрома и затруднения носового дыхания.

Иммунологический анализ назальных смывов у детей, страдающих хроническим аденоидитом в фазу обострения, выявил исходно сниженные уровни IL-2 и IL-4

в 98,9% случаев, IL-10 – в 97,2% случаев, IL-6 – в 60% случаев. Исходно повышенные уровни IL-6 и IL-8 наблюдались в 32% случаев.

После 10-дневного курса иммунотерапии препаратом Имунофан по результатам клинической эффективности все пациенты были разделены на 3 группы: 1 группа – больные с положительным эффектом лечения ($n = 17$), 2 группа – больные с отсутствием эффекта ($n = 10$), 3 группа – больные с отрицательным эффектом ($n = 8$).

Первая группа характеризовалась исходно повышенными значениями IFN γ , IL-8 и IL-6. В результате лечения уровень IFN γ снижался, а IL-6 и IL-8 повышался. Во второй группе были выявлены исходно сниженные значения всех цитокинов. После курса лечения дальнейшее снижение IL-4 и IL-8 сочеталось с повышением IL-2, GM-CSF, IFN γ . Для 3 группы было характерно сочетание исходно сниженного уровня IFN γ в сочетании с повышенными значениями IL-6 и IL-8. В результате проведенной терапии дальнейшее повышение IL-6 и IL-8 сочеталось со снижением IL-2 и IL-4.

Таким образом, при хроническом аденоидите наблюдаются дефекты цитокиновой регуляции местного иммунитета, которые поддаются коррекции в ходе местной иммунотерапии препаратом Имунофан. Клиническая эффективность результатов лечения непосредственно связана с исходным уровнем цитокинов.

ИММУНОЛОГИЧЕСКОЕ СОПРОВОЖДЕНИЕ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ХВГС

Латышева И.Б., Розенберг В.Я.

Областной центр по профилактике и борьбе со СПИДом, Областная инфекционная больница, Читинская область, г. Чита

За последние годы ПВТ ХВГС претерпела существенные изменения: от монотерапии ИФН α до комбинированной терапии ИФН α с рибавирином. Это значительно повысило эффективность противовирусного лечения. В то же время ряд больных демонстрируют отсутствие ответа на лечение или рецидив в первые 24 недели после его завершения.

Одним из направлений индивидуализации ПВТ может быть модификация схем сочетания различных препаратов. В ходе комбинированной терапии ИФН α и рибавирином часто регистрируются различные гематологические изменения, являющиеся побочными нежелательными эффектами ПВТ, которые нередко требуют снижения дозы или отмены препарата, что отрицательно сказывается на общем результате лечения.

Цель нашей работы: проанализировать отличия в частоте возникновения гематологических нарушений при различных схемах противовирусной терапии: стандартной комбинированной ПВТ ИФН α с рибавирином и с включением в эту схему иммунотропных препаратов.

В анализируемые группы включены 40 пациентов, получавших рекомбинантный интерферон- α (ИФН α) подкожно в дозе 3-6 млн МЕ через день в сочетании с рибавирином 1000-1200 мг/сут перорально в зависимости от массы тела. Пациенты были распределены на две группы в зависимости от показателей иммунограммы. Основную группу составили 16 больных ХВГС, которым по результатам иммунологического обследования, предвещающего проведение ПВТ, была

назначена иммунокоррекция препаратами с тимомиметической активностью. У этих пациентов выявлялись признаки структурного иммунодефицита. Регистрировались сдвиги в клеточном звене иммунитета: на фоне снижения общего числа лимфоцитов ($CD3^+ 927 \pm 89$), уменьшалась численность их основных субпопуляций ($CD4^+ 389 \pm 52$, $CD8^+ 426 \pm 50$). Одновременно с этим уменьшался иммунорегуляторный индекс (соотношение $CD4^+/CD8^+$). Общее количество лейкоцитов составляло $3,7 \pm 0,3 \times 10^9/л$. Этим больным индивидуально с учетом сопутствующей патологии назначался курс лечения препаратами ронколейкин, лейкинферон, β -лейкин, имунофан, деринат, полиоксидоний в общепринятых дозировках. В дальнейшем проводился стандартный курс ПВТ по описанной схеме, во время которого оценивалась частота возникновения цитопении.

В группу сравнения взяты 24 пациента, получающие ПВТ без применения иммуномодуляторов. Исходные показатели иммунограммы в этой группе были следующими: $CD3^+ 1285 \pm 86$ ($p < 0,05$), $CD4^+ 697 \pm 69$ ($p < 0,05$), $CD8^+ 535 \pm 60$ ($p > 0,05$) при среднем количестве лейкоцитов $4,0 \pm 0,2 \times 10^9/л$ ($p > 0,05$). Наблюдение за пациентами проводилось в течение первых 6 месяцев противовирусного лечения. У пациентов основной группы в 12,5% в течение первых 2-х месяцев лечения регистрировалась умеренно выраженная лейкопения, купирующаяся самостоятельно. В дальнейшем не отмечалось нежелательных гематологических изменений в виде лейкопении, гранулоцитопении, требующих изменения схемы лечения. Также не наблюдалось сдвигов в популяционном составе лимфоцитов на протяжении всего периода наблюдения ($CD3^+ 1167 \pm 89$, $CD4^+ 506 \pm 68$, $CD8^+ 575 \pm 79$).

У больных, которым не был проведен курс иммунокоррекции перед противовирусной терапией, отмечалось ухудшение показателей гемо- и иммунограммы: $CD3^+ 872 \pm 89$ ($p < 0,05$, $p_1 < 0,05$), $CD4^+ 401 \pm 67$ ($p > 0,05$, $p_1 < 0,05$), $CD8^+ 402 \pm 60$ ($p > 0,05$, $p_1 > 0,05$). Имеющиеся проявления лейкопении регистрировались в 41% случаев, которые у 4 больных (16%) потребовали снижения дозы препаратов. Данные обстоятельства уменьшают вероятность наступления УВО и элиминации вируса.

Таким образом, наряду с известными при ХВГС факторами прогноза ПТВ (генотип, вирусная нагрузка, возраст, пол, степень фиброза) независимым прогностическим фактором достижения РВО и УВО является развитие вторичной иммунной недостаточности преимущественно в клеточном звене иммунитета. Существует необходимость комплексного подхода к терапии с использованием иммунокорректоров в процессе лечения ХВГС.

ВЛИЯНИЕ ЛОКАЛЬНОЙ ИММУНОКОРРЕКЦИИ ЦИКЛОФЕРОНОМ НА ПОКАЗАТЕЛИ МЕСТНОГО ИММУНИТЕТА ПОЛОСТИ РТА У БОЛЬНЫХ С ОДОНТОГЕННЫМИ ФЛЕГМОМАМИ

Латюшина Л.С., Долгушин И.И., Мезенцева Е.А., Павлиенко Ю.В.

НИИ Иммунологии, кафедра хирургической стоматологии ГОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия Росздрава», г. Челябинск, Россия

«Местный иммунитет» – это сложный комплекс защитных врожденных и приобретенных приспособле-

ний различной природы, сформировавшийся в процессе эволюционного развития и обеспечивающий защиту покровов организма, непосредственно сообщающихся с внешней средой [Шварцман Я.С., Хазенсон Л.Б., 1978]. С этих позиций «местный иммунитет» — неразрывная и соподчиненная часть единой системы антимикробной защиты, которая обеспечивает его защиту от чужеродных биологических агентов, собственных клеток с измененной генетической информацией и аутоантигенов. Локальные механизмы защиты включают мукозо-ассоциированную лимфоидную ткань (обозначаемую как MALT — обеспечивает специфическую иммунную реакцию в тканях), а также разнообразные механизмы резистентности. К последним могут быть отнесены тканевые факторы резистентности, колонизационная устойчивость эпителиальных покровов и микробицидные факторы экзокротов, продукция секреторных IgA [Ярилин А.А., 1999; Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., 2000].

Цель исследования: оценка влияния локальной иммунокоррекции гнойных ран Циклофероном на показатели местного иммунитета полости рта (концентрацию sIgA) на фоне комплексного лечения больных с одонтогенными флегмонами.

Проведено обследование 40 человек, из них 30 пациентов с одонтогенными флегмонами 1-3 глубоких клетчаточных пространств челюстно-лицевой области и 10 клинически здоровых доноров (группа контроля). Больные находились в возрасте от 18 до 74 лет, в группе были мужчины и женщины, доноры были сопоставимы с пациентами челюстно-лицевого стационара по полу и возрасту. Всем больным проводилось оперативное лечение в сочетании с комплексной медикаментозной терапией [Соловьев М.М., Большаков О.П., 2001]. В зависимости от вида местного лечения методом случайной выборки больные были разделены на две группы: основную ($n = 15$), пациенты которой получали локальную иммунокоррекцию гнойных ран Циклофероном по разработанной в ходе исследования схеме; группу сравнения ($n = 15$), где больные получали традиционную местную терапию с учетом фаз гнойного раневого процесса [Кузин М.И., 1977]. Количественное определение sIgA в нестимулированной смешанной слюне проводили методом ИФА (тест-системы «ИФА-БЕСТ-СТРИП», ЗАО «Вектор-Бест», РФ), забор материала осуществляли на 2 и 8 сутки лечения, концентрацию выражали в мг/л. Данные, обработанные методами вариационной статистики, выражали в виде средней арифметической и ее стандартной ошибки ($M \pm m$), n — количество наблюдений в выборке. О достоверности различий судили при помощи непараметрического критерия Колмогорова-Смирнова. Результаты исследования обрабатывались с использованием пакета прикладных программ «STADIA 7.0».

В результате исследования было определено, что исходные данные у больных обеих групп имели достоверные различия от показателей здоровых лиц — у больных концентрация секреторно иммуноглобулина А была достоверно выше ($p = 0,0006$): в основной группе $171 \pm 8,15$ мг/л; в группе сравнения $178 \pm 11,3$ мг/л; в группе контроля — $77 \pm 5,4$ мг/л. В динамике комплексного лечения изучаемый показатель снизился у всех пациентов, однако у больных, получавших традиционное местное лечение, сохранилось достоверное различие от показателей здоровых лиц ($p = 0,0014$) и концентрация составила

$135 \pm 16,7$ мг/л. У больных основной группы (получавших местную иммуностимулирующую терапию) достоверных различий с показателями контроля выявлено не было (содержание sIgA в слюне снизилось до $112 \pm 16,4$ мг/л).

Таким образом, анализируя полученные данные, можно предположить, что локальная иммунокоррекция Циклофероном способствует реализации основной функции воспаления — полной элиминации патогена в местном очаге и, опосредованно, нормализует показатели местного иммунитета полости рта, в частности, концентрацию sIgA в смешанной слюне у пациентов с одонтогенными флегмонами с локализацией в нескольких глубоких пространствах лица.

ИММУНО-ЭНДОКРИННЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПОЛИОКСИДОНА В ТЕРАПИИ БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ

Лопатина В.А., Ширшев С.В.

Институт экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН, г. Пермь, Россия

Введение. Распространенность бронхообструктивного синдрома (БОС) у детей, сопровождающего острую респираторную инфекцию, достаточно высока и составляет, по данным разных авторов, от 5 до 50%. Рецидивирующее течение БОС наблюдается у 25% детей и нередко сопряжено с иммуно-эндокринными нарушениями в виде дисфункции коры надпочечников и угнетением Т-клеточного звена иммунной системы. Ранее нами показано, что подключение к базисной терапии бронхообструкции иммунокорректора полиоксидония приводит не только к нормализации некоторых иммунологических параметров, но и к повышению уровня кортизола до возрастной нормы. Не вызывает сомнения, что полиоксидоний, повышая продукцию регуляторных цитокинов через центрально-нервные механизмы, ведет к активации кортиколиберина, что, в свою очередь, вызывает повышение уровня адренкортикотропного гормона (АКТГ) и, соответственно, к восстановлению функции надпочечников. Известно, что АКТГ является продуктом проопиомеланокортина, экспрессируемого как в центральной нервной системе, так и в лимфоидных клетках, поэтому целью исследования явилось изучение способности полиоксидония индуцировать в мононуклеарах периферической крови (МНК) секрецию АКТГ.

Материалы и методы. МНК выделяли из венозной крови здоровых доноров в возрасте от 20 до 35 лет ($n = 17$) на фиколл-верографинном градиенте плотностью 1,077. Взвесь МНК (10^7 /мл) культивировали 18 ч в присутствии полиоксидония (2×10^{-6} мг/мл) при 37°C и 5% CO_2 в полной питательной среде, после чего в супернатантах и сыворотке крови тех же доноров определяли концентрацию АКТГ иммуноферментным методом, используя наборы «Biomeica» (Германия).

Основные результаты. В ходе исследований установлено, что в 53% случаев полиоксидоний индуцировал секрецию молекул АКТГ сепарированными мононуклеарами. Средняя концентрация гормона в супернатантах составила $1,75 \pm 0,26$ пг/мл (контроль — $0,89 \pm 0,21$ пг/мл, $p < 0,02$). При попытке оценить связь между уровнем АКТГ в сыворотке крови и уровнем его секреции МНК

установлена обратная корреляционная зависимость $R = -0,74$ ($p < 0,05$).

Заключение. Таким образом, помимо иммунокорригирующего действия полиоксидоний обладает иммунокринным действием, заключающимся в усилении секреции АКТГ лимфоидными клетками. Данное свойство препарата важно учитывать при коррекции дезинтеграции в системе АКТГ-кортизол, а его использование при бронхообструктивном синдроме у детей патогенетически обоснованно. Данное свойство полиоксидония открывает новые перспективы в его использовании в качестве паракринного регулятора иммунно-эндокринных взаимодействий.

КОРРЕКЦИЯ ДЕФЕКТОВ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ИММУНИТЕТА ЛАМИНАРИНОМ

Меньшикова Е.А., Добродеева Л.К., Сергеева Е.В., Репина В.П., Леванюк А.И.

Институт физиологии природных адаптаций УрО РАН, г. Архангельск, Россия

Введение. Экологические и климатические условия на Севере создают неблагоприятный фон для жителей Архангельской области. Иммунологические дефекты, характерные для северного региона, несоизмеримо возрастают у больных со злокачественными новообразованиями. После лечебного комплекса, назначенного онкологами, во всех случаях возникает острая необходимость применения препаратов иммуномодулирующего влияния.

Цель: установить реактивные сдвиги под влиянием нейтрального полисахарида ламинарии – ламинарина – при иммунодефицитных состояниях у больных со злокачественными новообразованиями.

Материалы и методы. Проведено клиническое обследование 115 взрослых с онкологическими заболеваниями (рак молочной железы, рак желудка III-IV стадии), в возрасте 35-45 лет, перенесших операцию и химиотерапию. Больные получали ламинарин в дозе 10 мг/кг через рот ежедневно в течение 4-х недель. Комплекс иммунологического исследования крови включал определение показателей неспецифической резистентности, содержания фенотипов лимфоцитов, цитокинов и иммуноглобулинов.

Результаты. Иммунодефицитное состояние отмечено у всех обследуемых. В том числе дефицит Т-хелперов выявлен в 43,45%, дефицит естественных киллеров отмечен в 57,69%, дефицит содержания в крови IgA выявлен в 61,20%, дефицит фагоцитарной защиты – 98,26%. Повышенные концентрации РЭА и TNF α наблюдали соответственно в 56,37% и 48,69% случаев, токсичные уровни ЦИК – 66,41%. Средние концентрации Т-хелперов составили $0,54 \pm 0,0301 \times 10^9$ кл/л, естественных киллеров – $0,46 \pm 0,03 \times 10^9$ кл/л. Содержание сывороточных IgA в среднем составило $0,89 \pm 0,08$ г/л, % активных фагоцитов – 39,31 \pm 1,47%. Средние уровни содержания в крови у больных РЭА и TNF α при злокачественных новообразованиях составили, соответственно, $8,17 \pm 0,27$ нг/мл и $0,98 \pm 0,12$ нг/мл. Концентрации IL-2 составили в среднем $0,88 \pm 0,05$ нг/мл, повышенные уровни наблюдаются в 62% случаев.

После курса лечения происходит снижение содержания в крови уровня РЭА (в среднем

до $5,65 \pm 0,24$ нг/мл) у 67,40% больных, TNF α – у 45,23% лиц (до $0,74 \pm 0,06$ нг/мл, а также IgE (с $78,75 \pm 11,34$ до $66,51 \pm 12,25$ МЕ/мл) и ЦИК (с $2,57 \pm 0,15$ до $1,62 \pm 0,9$ г/л). Коррекцию дефицита Т-хелперов наблюдали в 13,28%, дефицита естественных киллеров – в 15,08%, дефицита фагоцитарной защиты – в 71,31% случаев. Кроме того, в процессе лечения наблюдается снижение концентраций цитотоксических Т-лимфоцитов, IL-2 (до $0,66 \pm 0,04$ пг/мл) и повышение интенсивности фагоцитоза и переваривающей активности фагоцитов.

Заключение. Водорослевый препарат, нейтральный полисахарид ламинарии – ламинарин – восстанавливает активность фагоцитоза, нормальное содержание естественных киллеров, Т-хелперов, снижая концентрации РЭА и TNF α .

ВЛИЯНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ИММУНОМОДУЛЯТОРА БЕСТИМ НА КЛИНИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЭНДОТОКСЕМИИ У БОЛЬНЫХ С ОДОНТОГЕННЫМИ ФЛЕГМОНАМИ

Павлиненко Ю.В., Долгушин И.И., Латиюшина Л.С.

НИИ Иммунологии, кафедра хирургической стоматологии ГОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия Росздрава», г. Челябинск, Россия

Больные с флегмонами лица и шеи составляют 40-50% от числа пациентов, находящихся на лечении в отделениях челюстно-лицевой хирургии [Забелин А.С., Райнаули Л.В., 2003]. Несмотря на внедрение новых прогрессивных форм лечения, отмечается рост таких тяжелых осложнений одонтогенной гнойной инфекции, как менингит, тромбоз пещеристого синуса, медиастинит, сепсис [Безруков В.М., Робустова Т.Г., 2000, Козлов В.А., Егорова О.А., Троцюк Н.В., 2004]. С развитием осложнений, либо с распространением гнойного процесса на соседние клетчаточные пространства нарастают явления вторичной иммунной недостаточности, усиливается эндогенная интоксикация, что, в свою очередь, отягощает течение местного воспалительного процесса. Эндогенная интоксикация (ЭИ) – неспецифический синдром, характерный для многих гнойно-воспалительных заболеваний, в том числе и для развивающихся в челюстно-лицевой области.

Цель исследования: определение эффективности Бестима при лечении больных с одонтогенными флегмонами на основании показателей, характеризующих ЭИ (лейкоцитарный индекс интоксикации по Я.Я. Кальф-Калифу (ЛИИ) и сроки нормализации температуры тела) и клинических признаков заживления раны (сроков исчезновения отека, инфильтрации и появления грануляций в ране).

Проведено лечение и обследование 30 пациентов (21 мужчина и 9 женщин) с одонтогенными флегмонами нескольких глубоких клетчаточных пространств, в возрасте от 18 до 74 лет. Всем больным проводилось оперативное лечение (вскрытие и дренирование гнойного очага) в сочетании с комплексной медикаментозной терапией, по общепринятым принципам [Робустова Т.Г., 2000; Соловьев М.М., Большаков О.П., 2001; Шаргородский А. Г. с соавт., 1998]. Методом случайной выборки больные были разделены на две группы – основную (n = 14), где в комплекс медикаментозного лечения был введен Бестим,

и группу сравнения ($n = 16$), пациенты которой получали комплексную традиционную медикаментозную терапию. Все больные были сопоставимы по возрасту и полу. Бестим представляет собой синтетический дипептид (γ -D-глутамил-L-триптофан-натриевая соль). Тимические пептиды и их синтетические аналоги способны воздействовать на все звенья иммунной и кроветворной систем [К.Ф. Ким с соавт., 2002]. Препарат вводили в дозе 100 мкг в 2 мл физиологического раствора 1 раз в сутки в течение 5 дней. Течение гнойного раневого процесса оценивали, пользуясь классификацией М.И. Кузина (1977). Полученные в результате исследований данные обрабатывались методами вариационной статистики с использованием непараметрических критериев программой SPSS 12.0.

При поступлении в стационар у больных обеих групп отмечались повышение температуры тела и увеличение ЛИИ без достоверных различий между группами. При анализе полученных данных в динамике лечения было определено, что у пациентов основной группы (получавших иммунотерапию) в более ранние сроки купировались признаки ЭИ: снижение ЛИИ до нормальных значений было отмечено к 3-4 суткам, в то время как у больных группы сравнения – к 6-7 дню стационарного лечения ($p = 0,005$); отмечалась тенденция (без достоверности различий) к более ранним срокам нормализации температуры тела.

Клинические критерии заживления гнойной раны в процессе различных схем медикаментозного лечения показали: у пациентов, получавших Бестим, на $2,02 \pm 0,17$ суток раньше, чем у больных, получавших только базисную терапию, наблюдалось исчезновение отека и на $3,3 \pm 0,15$ инфильтрации мягких тканей ($p = 0,03$), на $2,2 \pm 0,20$ суток ранее появлялись грануляции в ране ($p = 0,002$).

Таким образом, применение Бестима в комплексном лечении одонтогенных флегмон с локализацией в глубоких клетчаточных пространствах повышало эффективность терапии, приводило к более быстрому купированию эндогенной интоксикации (нормализации ЛИИ к 3-4 суткам) и укоряло смену фаз гнойного раневого процесса.

НЕКОТОРЫЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ КОМПОНЕНТЫ ПРОГНОСТИЧЕСКОГО КОМПЛЕКСА ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ВОЗМОЖНОСТЬ ПЕРСОНИФИКАЦИИ ФАРМАКОТЕРАПИИ АНДРОГЕНЗАВИСИМЫХ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ДЕРМАТОЗОВ

**Пескова И.В., Ефремов А.В., Масленников А.Б.,
Песков С.А.**

*ГОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский
университет Росздрава*

*ГУЗ Государственный Новосибирский областной
клинический диагностический центр,
г. Новосибирск, Россия*

Введение. Клиническая практика свидетельствует, что своевременное и эффективное лечение вульгарных и розовых акне, себореи, относящихся к группе андрогензависимых нейтрофильных дерматозов (АНД), учитывая их высокую распространенность, тенденцию к хронизации

процесса и возможные осложнения, является чрезвычайно актуальной медико-социальной проблемой. При этом АНД являются полифакторными заболеваниями, развивающимися под влиянием эндогенных и экзогенных факторов, приводящих к воспалительному процессу на различных уровнях. Используемые сегодня в дерматологической практике подходы к лечению АНД включают назначение пероральных и топических фармакологических препаратов, влияющих на различные звенья патогенеза заболевания. Однако, у конкретного пациента возможны значительные колебания в степени терапевтического эффекта от стандартных доз применяемых препаратов, обусловленные комплексом индивидуальных факторов и особенностями иммунного статуса.

Цель исследования: изучить значимость некоторых показателей иммунного статуса в оценке эффективности и возможности персонализации фармакотерапии андрогензависимых нейтрофильных дерматозов.

Материалы и методы. Обследованы 63 мужчины (от 15 до 45 лет) с угревой болезнью, акне розацеа, себореей средней и тяжелой степени до и после лечения пероральным ретиноидом – изотретиноином (первая группа, 42 человека), изотретиноином с подключением иммуномодулятора пептида тимуса – тимогена (вторая группа, 21 человек). Изотретиноин применяли в суммарной курсовой дозе 100-120 мг/кг от 6 до 8 месяцев. Лечение тимогеном проводилось внутримышечными инъекциями по 100 мкг в сут 5-7 дней и предшествовало терапии изотретиноином. Относительное содержание Т- и В-лимфоцитов определяли методом непрямой иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител (Медбиоспектр, Россия); иммуноглобулины классов G, M, A в сыворотке определяли турбодиметрически (Bioson, Германия); продукцию цитокинов оценивали методом иммуноферментного анализа (Протеиновый контур, Россия). С целью выявления аутоиммунного и воспалительно-деструктивного компонента в плазме крови пациентов определяли циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) методом преципитации раствором полиэтиленгликоля [Гринкевич Ю.А., 1974], а аутоантитела (АТ) к нативной и денатурированной ДНК (нДНК и дДНК) с помощью тест-системы «ДНК-тест» (Сибмедприбор, г. Новосибирск). Контрольную группу составили практически здоровые лица (50 мужчин) аналогичного возраста без какого-либо терапевтического воздействия.

Результаты. У больных АНД до начала лечения статистически достоверно ($p < 0,05$) регистрировались пониженные по сравнению с контролем $CD3^+$, преимущественно $CD4^+$, увеличенные $CD20^+$ и $CD16^+$ и отмечалась дизиммуноглобулинемия в виде увеличения концентрации IgG и IgA при нормальном IgM, повышенные уровни ИЛ-1 β и ФНО α , ЦИК, АТ к нДНК и дДНК в крови. В первой группе после проведенного лечения наблюдалась незначительная тенденция к нормализации иммунологических и клинических показателей, возникали рецидивы заболевания. У больных второй группы в результате подготовительной иммунокорректирующей терапии тимогеном достоверно увеличивалось количество $CD3^+$ и нормализовалось соотношение $CD4$ и $CD8$ субпопуляций лимфоцитов, нормализовались иммуноглобулины и снижались уровни провоспалительных цитокинов, ЦИК и АТ к нДНК и дДНК в крови. Кроме того, сокращались продолжительность лечения (менее 6 мес) и суммарная доза препарата (до 100 мг/кг), не возникали рецидивы АНД.

Заключение. Полученные данные подтверждают значимость определения показателей иммунного статуса как компонент прогностического комплекса оценки эффективности и возможности персонализации терапии АНД. Для повышения эффективности лечения больных АНД возможно применение биорегулирующего пептида тимуса тимогена в качестве этапа иммунореабилитации нарушенных процессов регуляции иммунологического гомеостаза и измененной иммунореактивности.

КЛЕТочная ТЕРАПИЯ ДЕТСКОГО ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ПАРАЛИЧА

Повещенко О.В., Кафанова М.Ю., Рабинович С.С., Самарин Д.М., Кащенко Э.А., Суровцева М.А., Шишков А.А., Селедцова Г.В.

*ГУ НИИ клинической иммунологии,
г. Новосибирск, Россия*

Введение. Детский церебральный паралич (ДЦП) – заболевание, связанное с поражением мозга на ранних стадиях онтогенеза, затрагивающее основные навыки человека и ведущее к инвалидности. Дети с тяжелыми формами ДЦП нуждаются в постоянном уходе.

Лечение пациентов, включающее в себя физическую реабилитацию, направленную на реализацию двигательных возможностей организма, и медикаментозную терапию, нацеленную на уменьшение мышечной спастичности и улучшение работы поврежденного головного мозга, не решает проблем ДЦП, связанных с репаративным восстановлением поврежденного мозга. В экспериментальных исследованиях показано, что трансплантационная клеточная терапия способна стимулировать репарацию нервной ткани.

Целью настоящего исследования являлось изучение клинической эффективности и безопасности клеточной терапии.

Материалы и методы. Клинические исследования проводились в соответствии с «Протоколом», утвержденным Ученым Советом и Этическим комитетом ГУ НИИ клинической иммунологии СО РАМН. Для трансплантации использовали суспензию фетальных нейронных клеток в сочетании с кроветворными, которую вводили в субарахноидальное пространство спинного мозга через пояснично-крестцовый прокол количеством 2-3 с интервалом в 1 месяц. Лечение получали более 200 детей. Функциональную активность пациентов до и через год после трансплантации оценивали по выполнимости 10 основных (7 двигательных и 3 психоэмоциональных) функций. Иммунологические методы включали в себя клеточную реактивность на донорские трансплантационные антигены и на тканеспецифические ксеноантигены (миелин, спленин), уровень тканеспецифических антимиелиновых антител и аутоантител (к кардиолипину, ДНК, тиреоглобулину и микросомальной фракции тиреоцитов).

Результаты. Общий уровень функциональной активности в группе исследования примерно в 2 раза превысил контрольное значение, что реально привело к снижению уровня инвалидизации. Клинический эффект обычно достигал своего максимума в течение 3 месяцев. За весь период наблюдения, который для части пациентов составил более 5 лет, случаев реверсии клинического эффекта

клеточной терапии зафиксировано не было. Проводимая терапия не стимулировала выработку антимиелиновых антител, не влияла на уровень аутоантител, не сопровождалась клеточной реактивностью на трансплантационные и ксеноантигены. Клеточная трансплантация не оказывала влияния на показатели общего анализа крови и на количество клеток и уровень белка в ликворе.

Заключение. Субарахноидальная трансплантация клеточной суспензии, включающей в себя разные типы низкодифференцированных фетальных клеток, является наименее травматичным и высокоэффективным вариантом клеточной терапии неврологических нарушений.

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ЭПИТАЛОНОМ ПРИ ОЖГОВОЙ БОЛЕЗНИ

Романова Е.Н., Малезик Л.П., Сизоненко В.А.

ГОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Росздрава, г. Чита, Россия

Термическая травма вызывает значительные функциональные расстройства иммунной системы и ведет к формированию иммунологической недостаточности, что усугубляет общее состояние больных. В связи с этим мы использовали иммунокорректор эпиталон (Ala-Glu-Asp-Gly), который синтезирован на основе изучения пептидного препарата эпиталамина, выделенного из эпифиза мозга животных.

Проведено обследование и лечение 92 больных в ожоговом центре. Пациенты разделены на три группы. Группу сравнения (первую) составили 52 больных, которым применяли общепринятую терапию. Во второй группе – из 26 человек, помимо общепринятой терапии с 1-2 дня назначали внутримышечно эпиталон по 10 мкг 1 раз в сутки в течение 5 дней. Третьей группе пациентов – 14 человек – был назначен эпиталон по 20 мкг по аналогичной схеме. Возрастно-половой состав был одинаковым во всех группах, по глубине и площади ожога группы больных были тождественны.

Исследования показателей иммунитета у обожженных показали о значительных нарушениях Т- и В-звеньев иммунного ответа. Выявлено, что на вторые сутки после травмы значительно возрастает количество лейкоцитов, снижено содержание лимфоцитов. Уменьшено число клеток, несущих маркеры CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺. У пострадавших, получавших традиционное лечение, на десятые сутки после ожога сохраняется выраженный лейкоцитоз, усугубляется лимфопения. Количество лимфоцитов CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ имеют незначительную тенденцию к увеличению. В группах, получавших эпиталон, наблюдаем снижение абсолютного количества лейкоцитов по сравнению с группой сравнения. Отмечается нарастание абсолютного содержания лимфоцитов. На двадцатые сутки уровень лейкоцитоза снижается, более выражено у больных, получавших эпиталон. Абсолютное значение лимфоцитов у обожженных близко к нормальному показателю во всех группах, однако содержание CD3⁺, CD4⁺ в группах получавших тетрапептид эпифиза больше. Также выявлено, что на вторые сутки после ожога значительно снижена концентрация иммуноглобулинов А, М и G во всех группах больных. На десятые сутки в первой группе больных продолжает сохраняться значительное снижение

содержания иммуноглобулинов. Содержание IgM выше во второй и третьей группах по сравнению с первой группой – в 4,1 и 3,9 раза. Концентрация IgG в 3 раза больше в группах получавших эпиталон по сравнению с больными, получающими общепринятое лечение. К двадцатым суткам отмечается тенденция к нормализации содержания иммуноглобулинов. У больных, получавших тетрапептид концентрация IgA и G превышает таковую у здоровых доноров. На вторые сутки после ожога концентрация IL-1 α , TNF α , IL-4 возрастала, более выражено увеличивалось содержание провоспалительных цитокинов. На десятые и на двадцатые сутки после ожога в первой группе уровень IL-1 α , ФНО продолжал нарастать, содержание IL-4 мало изменялось. В группах получавших эпиталон, на десятые сут отмечено небольшое снижение IL-1 α , концентрация IL-4 увеличивалась в 1,4 и в 1,9 раз. На двадцатые сутки уровень провоспалительных цитокинов у пациентов, леченных эпиталоном, меньше по сравнению с больными из группы сравнения. Концентрация противовоспалительного цитокина в группах, получавших эпиталон, выше, чем в первой группе. В нашей работе был использован тест лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии. Выявлено, что на вторые сут после ожоговой травмы у больных количество лимфоцитарно-тромбоцитарных коагрегатов превосходит норму в 1,6 раза. К десятым и двадцатым сут их количество продолжало нарастать, но у больных, леченных эпиталоном в большей степени.

Применение эпиталона в терапии ожоговой болезни улучшает показатели клеточного и гуморального иммунитета, оказывает модулирующее влияние на содержание про- и противовоспалительных цитокинов. Это способствует уменьшению осложнений при ожоговой травме, в том числе пневмоний, сепсиса, эрозивно-язвенных поражений ЖКТ и, как следствие, – снижению летальных исходов.

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ КОЖИ И СЛИЗИСТЫХ

Снимщикова И.А., Халилов М.А., Молдованов И.А., Красников В.В., Лялюхина Е.И., Шкоджина С.А.

ГОУ ВПО «Орловский государственный университет», медицинский институт, г. Орел, Россия

Кандидозные инфекции кожи и слизистых являются наиболее распространенными грибковыми заболеваниями среди населения. Этому способствуют неблагоприятные социальные условия, недостаточность медицинской помощи и эпидемиологического контроля, широкое и бессистемное применение антибиотиков, кортикостероидов и оральных контрацептивов и т.д. Несмотря на интенсивное развитие фармацевтической индустрии и большой выбор антимикотических препаратов, проблема эффективного лечения кандидоза кожи и слизистых не теряет своей актуальности. По современным представлениям хронические грибковые заболевания формируются на фоне иммунодефицитов. В связи с этим при микозах перспективно применение препаратов, с одной стороны, направленных на подавление роста патогенных микроорганизмов, с другой – на регуляцию иммунных процессов. Проведенными нами

ранее экспериментальными исследованиями было установлено, что препарат миелопид (композит свиных пептидов костномозгового происхождения) обладает прямым антимикробным действием в отношении *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae*, *Candida albicans*. Учитывая это, изучена эффективность местного применения раствора миелопид в дозе 1500 мкг/мл у 20 больных кандидозом слизистой оболочки ротовой полости. Под наблюдением находились 11 мужчин и 9 женщин в возрасте от 18 до 65 лет, у 8 человек (40%) заболевание носило хронический рецидивирующий характер с обострениями до 4-6 раз в год и давностью заболевания от 1 до 3-х лет. Из общего числа больных 25% страдали частыми ОРВИ (до 4-5 раз в год), 10% – сахарным диабетом, 55% (11 человек) имели избыточную массу тела, 30% – аллергические реакции, в том числе на лекарственные препараты. Препарат применяли местно, нанося непосредственно на пораженный участок слизистой 2 раза в день. Длительность терапии варьировала от 5 до 7 дней, составляя в среднем $6,25 \pm 0,5$ дней. При оценке эффективности лечения больных учитывали данные объективного и клинико-лабораторного обследования до, после лечения и через 1 месяц по окончании курса терапии. Результаты проведенных исследований показали, что у большинства пациентов (75%) улучшение состояния отмечалось уже после 2-3 дней применения миелопида: уменьшались болезненность, гиперемия, отечность слизистых в месте поражения и распространенность кандидозных налетов. Полное купирование процесса на 5 день наблюдалось у 8 больных (40%), на 6 день – у 10 (50%), на 7– у 2 пациентов (10%), страдающих сахарным диабетом. Длительность терапии зависела от распространенности кандидозного поражения, продолжительности заболевания и сопутствующей патологии. Рецидивов заболевания и побочных эффектов от применения препарата за период наблюдения установлено не было.

Таким образом, препарат миелопид, обладающий противогрибковым и антибактериальным действием, является эффективным средством местного лечения кандидозных инфекций полости рта.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНАФЕРОНА ДЕТСКОГО В ЛЕЧЕНИИ ГЕРПЕСВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ

Тарасов С.А.¹, Елфимова У.В.¹, Качанова М.А.¹, Сергеева С.А.¹, Эпштейн О.И.¹, Чуйкова К.И.², Журавлева Л.А.², Кудин М.В.³, Фомин В.В.⁴

¹ *НПФ «Материя Медика Холдинг», Москва, Россия*

² *Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск, Россия*

³ *МУЗ «Вольская детская больница», г. Вольск, Россия*

⁴ *Уральская государственная медицинская академия, г. Екатеринбург, Россия*

Введение. Герпесвирусная инфекция – одна из наиболее распространенных и плохо контролируемых инфекций человека. На сегодняшний день открыто 8 ти-

пов вируса герпеса, патогенных для людей. К одним из самых распространенных герпесвирусных заболеваний у детей относятся ветряная оспа (вирус *Herpes Zoster*) и инфекционный мононуклеоз, вызванный вирусом Epstein–Barr. В России в 2005 г. зарегистрировано более 640 тыс. случаев ветряной оспы (587 тыс. случаев у детей до 14 лет) и более 14 тыс. случаев инфекционного мононуклеоза (10 828 случаев у детей до 14 лет). Средства специфической профилактики соответствующих инфекций в России не зарегистрированы, а специфическое лечение ограничено из-за побочных эффектов противовирусных препаратов.

Цель и задачи: оценить эффективность и безопасность анаферона детского – иммуномодулятора с противовирусной активностью – в лечении ветряной оспы (ВО) и инфекционного мононуклеоза (ИМ) у детей.

Материалы и методы. В рандомизированных клинических исследованиях была изучена эффективность анаферона детского (АнДет) при монотерапии ВО (г. Вольск) и ИМ (г. Томск) и при терапии ИМ АнДет в комбинации с ацикловиром (г. Екатеринбург) у детей в возрасте от 1 до 17 лет. При монотерапии АнДет или плацебо назначали на 1-2 сут от начала ВО и на 3-6 сут от начала ИМ (всем пациентам с ИМ назначались антибиотики). Оценивали длительность основных клинических симптомов и частоту осложнений.

Основные результаты. В исследовании эффективности АнДет при ВО участвовали 236 детей (136 – АнДет, 100 – плацебо), при ИМ – 86 (30 – АнДет, 30 – плацебо, 12 – АнДет + ацикловир, 14 – ацикловир). Группы были однородны по возрасту и тяжести заболевания. Показано, что назначение АнДет в 1-2 сутки от появления симптомов ВО значительно сокращало длительность основных клинических симптомов заболевания и частоту развития осложнений по сравнению с группой плацебо. Так, длительность лихорадки на фоне приема АнДет сократилась в среднем с $4,3 \pm 0,1$ до $1,4 \pm 0,1$ суток ($p < 0,001$), продолжительность периода появления новых высыпаний – с $5,7 \pm 0,1$ до $1,7 \pm 0,1$ суток ($p < 0,001$); зуда – с $5,8 \pm 0,1$ до $1,5 \pm 0,1$ суток ($p < 0,001$); доля детей, у которых развились пустулы, сократилась с 96% до 14,7%, доля детей, которые нуждались в дополнительной антибактериальной терапии – с 20% до 2,2%. Применение АнДет при монотерапии ИМ (г. Томск) сокращало длительность ангины с $3,6 \pm 0,4$ до $2,7 \pm 0,3$ суток и проявление лимфопролиферативного синдрома: в группе плацебо лимфоаденопатия сохранялась $13,0 \pm 0,6$ суток, в группе АнДет – $8,1 \pm 0,7$ суток ($p < 0,05$), гепатомегалия – $11,4 \pm 0,8$ суток и $7,1 \pm 0,8$ суток ($p < 0,05$) соответственно. Комбинация АнДет с противовирусным препаратом ацикловир при лечении ИМ (Екатеринбург) более эффективно сокращала длительность клинических симптомов по сравнению с монотерапией ацикловиром: длительность ангины сократилась с 4,1 до 2,8 суток, лихорадки – с 5,1 до 2,2 суток. У детей, получавших АнДет, на зафиксировано развитие поздних бактериальных осложнений (в течение 2 недель после окончания терапии), в группе плацебо поздние осложнения развились у 23,3% пациентов. Нежелательных явлений, связанных с приемом препарата, не зарегистрировано.

Заключение. Назначение АнДет при герпесвирусных инфекциях эффективно сокращает длительность ос-

новных клинических симптомов заболеваний и снижает частоту осложнений. АнДет эффективен и безопасен в лечении наиболее распространенных герпесвирусных инфекций у детей, как в качестве монотерапии, так и в сочетании со средствами специфической противовирусной терапии.

СТАТИНЫ УМЕНЬШАЮТ ВЫРАЖЕННОСТИ ВОСПАЛЕНИЯ КОЖИ И УЛУЧШАЮТ КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ

Ширицкий В.С., Ширицкий И.В., Козлов В.А.

ГУ НИИ клинической иммунологии СО РАМН,
г. Новосибирск, Россия

Введение. Ингибиторы 3-гидрокси-3-метил-глутарил-коэнзим А-редуктазы (статины) снижают смертность при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) благодаря липид-снижающим, иммуномодулирующим и противовоспалительным свойствам. Известно, что больные псориазом подвержены высокому риску развития ССЗ вследствие раннего проявления атеросклероза. Есть основания считать, что использование статинов в лечении псориаза может быть эффективным благодаря сходству его иммунопатогенеза с иммунопатогенезом атеросклероза.

Цель: изучить клинико-иммунологическую эффективность применения статинов при псориазе.

Задачи: оценить влияние монотерапии симвастатином на выраженность воспаления кожи, качество жизни и показатели иммунного статуса у больных псориазом.

Материалы и методы. Дизайн исследования – «до-после». Главный критерий включения – поражение псориазом более 10% кожи. В исследование включались пациенты, не получавшие светолечения и системной терапии псориаза в течение 2 месяцев до визита скрининга. Больным назначался симвастатин (Хеал, Германия) в дозе 40 мг ежедневно. Продолжительность исследования составила 8 недель. Оценка эффективности проводилась каждые 4 недели и включала индекс площади и тяжести поражения (PASI – psoriasis area and severity index), индекс качества жизни (DLQI – dermatology life quality index), общую оценку поражения кожи врачом и содержание субпопуляций лимфоцитов периферической крови. Достоверность различий до и после лечения оценивалась с помощью критерия Уилкоксона.

Основные результаты. В исследование было включено 6 пациентов с тяжелым псориазом (PASI 28,17). Достоверное уменьшение PASI, DLQI и общей оценки поражения кожи врачом было зарегистрировано уже к концу четвертой недели лечения и сохранилось на 8 неделе. К концу исследования 50% и 75% уменьшение PASI регистрировалось у 100% и у 33% больных, соответственно. Статистически значимых изменений в субпопуляционной структуре Т- и В-лимфоцитов периферической крови не было выявлено.

Заключение. Симвастатин уменьшает выраженность воспаления кожи и улучшает качество жизни у больных псориазом. Для определения места симвастатина в терапии псориаза необходимы рандомизированные крупномасштабные исследования.

ИНГИБИРОВАНИЕ 3-ГИДРОКСИ-3-МЕТИЛГЛУТАРИЛ КОА РЕДУКТАЗЫ СНИЖАЕТ АКТИВАЦИЮ Т-ЛИМФОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ ЗА СЧЕТ СНИЖЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ИЗОПРЕНОИДОВ

Ширинский И.В., Ширинский В.С.

ГУ НИИ клинической иммунологии СО РАМН,
г. Новосибирск, Россия

Введение. В последние годы было показано, что ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил КоА редуктазы (статины) обладают противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами, опосредованными подавлением синтеза промежуточных метаболитов мевалоновой кислоты – геранилгеранил пирофосфата и фарнезил пирофосфата. Клиническая эффективность статинов при ревматоидном артрите (РА) была продемонстрирована в нескольких испытаниях, однако механизмы их действия при этом заболевании изучены недостаточно.

Цель: изучить механизмы влияния статинов на активацию мононуклеаров периферической крови (МНК ПК) больных РА.

Задачи: оценить действие мевастатина на антигензависимую и антигеннезависимую пролиферацию и синтез IL-6, IL-8, TNF α и IFN γ в культурах МНК ПК больных активным РА.

Материалы и методы. МНК ПК, выделенные от больных активным (DAS28 – 6,6 \pm 0,64) РА были стимулированы антителами к CD3 (анти-CD3) или человеческим коллагеном второго типа (СII). В культуры добавлялись мевастатин в различных концентрациях, мевалоновая кислота, геранилгеранил пирофосфат и фарнезил пирофосфат. Клеточная пролиферация оценивалась по включению 3 Н-тимидина, синтез IL-6, IL-8, TNF α и IFN γ – с помощью коммерческих наборов ELISA. Достоверность различий определялась по критерию Манна-Уитни.

Основные результаты. Мевастатин в концентрации 10 μ М статистически значимо уменьшал СII-индуцированную пролиферацию МНК ПК и продукцию IFN γ . Эти эффекты мевастатина были частично обратимы при добавлении в культуры мевалоновой кислоты, геранилгеранил пирофосфата и фарнезил пирофосфата. Мевастатин не оказывал влияния на стимулированную анти-CD3 продукцию провоспалительных и Th1 цитокинов (IL-6,8, TNF α , IFN γ) и СII-индуцированный синтез IL-6,8 и TNF α .

Заключение. При РА основным механизмом действия статинов является подавление антиген-специфической стимуляции Т-лимфоцитов, являющееся следствием ингибирования продукции изопреноидов.

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ОСТРЫХ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Шманева И.А., Снимщикова И.А., Анцупова В.С.,
Ререкин И.А., Ильина О.В.

ГОУ ВПО Орловский государственный университет,
медицинский институт, г. Орел, Россия

Отмеченный в последнее время стабильный рост ургентной гинекологической заболеваемости представ-

ляется актуальной задачей практического здравоохранения. По многообразию метаболических сдвигов, возникающих в организме женщины с острой патологией гениталий, данные состояния занимают одно из ведущих мест в структуре гинекологических заболеваний, приводящих к снижению репродуктивного здоровья женщин, их инвалидизации, а порой и к летальному исходу. Одним из синдромов нарушенной адаптации в данной группе больных являются анемии – постгеморрагические, связанные с внутрибрюшными и маточными кровотечениями, и токсические (при острых воспалительных заболеваниях, особенно с деструкцией органа). Работами ряда авторов показано, что включение программы лечения анемий препаратов рекомбинантного эритропоэтина (РЭПО) способствует снижению продолжительности лечения и частоты рецидивов. Вместе с тем, в гинекологической практике, а тем более при неотложных состояниях, данный способ коррекции анемий используется недостаточно. В связи с этим, **целью** работы явилось изучение клинической эффективности использования РЭПО и разработка алгоритма его применения при анемиях в ургентной гинекологии. В настоящей работе использовался отечественный препарат «Эпокрин» (содержащий рекомбинантный эритропоэтин и сывороточный альбумин человека в изотоническом буфере в дозе 2000 МЕ/мл), который был применен в комплексном лечении 60 женщин среднего возраста 32,3 \pm 3,4 года. Контрольную группу составили 40 больных (средний возраст – 34,1 \pm 2,3 года), получавших традиционную терапию, включавшую переливание компонентов крови и применение препаратов железа. Выбор способа введения РЭПО (подкожный или внутривенный) зависел от степени выраженности кровотечения и тяжести анемии, которые оценивались по клиническим и лабораторным критериям. При внутривенном введении препарата в качестве инфузата использовался физиологический раствор или реополиглюкин. В случаях быстрой остановки кровотечения (преимущественно маточные кровотечения и неглубокие нарушения состояния эритроцитоза) использовалось подкожное введение эпокрин в дозе 2000 МЕ/мл через день (на курс 3 инъекции). Осложнений при применении эпокрин не отмечалось. Кроме того, учитывая дефицит уровня железа в организме больных с анемиями, параллельно с применением РЭПО в аналогичном с ним режиме назначались препараты железа по разработанной нами схеме: внутривенно феррумлек, а при подкожном введении РЭПО – таблетированный тардиферрон. Контролем эффективности РЭПО-терапии в указанных группах больных являлось повышение количества эритроцитов и ретикулоцитов, уровней гемоглобина и гематокрита, а также эритропоэтина сыворотки крови на 1-2 и 5-7 сутки лечения. Кроме того, учитывая важное значение иммунных механизмов в развитии и исходе ургентных заболеваний, нами исследована динамика показателей системного иммунитета и цитокинового статуса на фоне РЭПО-терапии. Установлено, что использование данного способа лечения приводило к более быстрому, чем у больных контрольной группы, повышению исходно сниженного количества CD4 $^{+}$ -, CD8 $^{+}$ -регуляторных лимфоцитов, нормализации числа клеток, экспрессирующих ранние и поздние маркеры активации, устранению дисбаланса

воспалительных и противовоспалительных цитокинов (IL-1, 4, 6, 8, 10, TGF β , TNF α).

Анализ полученных данных показал высокую клиническую эффективность применения в комплексной терапии токсической и постгеморрагической анемии системной цитокиноterapiи препаратом «Эпокрин», способствующей быстрой и стойкой нормализации показателей состояния эритронов, иммунного статуса и приводящую к сокращению сроков лечения больных с острыми гинекологическими заболеваниями.

СОМАТИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ И ЦИРКУЛИРУЮЩИЕ ЛИМФОЦИТЫ ПРИ НЕИНВАЗИВНОМ ВАРЬИРОВАНИИ ФОНДА СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В КРОВИ ЧЕЛОВЕКА

Шутко А.Н.¹, Карамуллин М.А.², Екимова Л.П.¹, Федоров В.А.¹

¹ ФГУ Центральный научно-исследовательский рентгенорадиологический институт Росздрава

² Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия

Ранее мы сообщали о возможности искусственного увеличения концентрации CD34-клеток в крови человека путем чрескостного микровибрационного воздействия на зоны активного костномозгового кроветворения [Shoutko A. et al., 2005; Шутко А.Н. и сотр., 2005; Карамуллин М.А., 2006]. В данном сообщении приводятся сведения о некоторых общесоматических последствиях, возникающих при изменениях содержания CD34 клеточных элементов в крови, их количественной взаимосвязи и о вкладе в формирование этих соматических эффектов других субпопуляций лимфоцитарного ряда.

Методика. Обследования проводили в рамках диспансеризации участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС возрастом $49,8 \pm 0,7$ лет до и после вибрационной активации кроветворения. Оценку аэробной работоспособности и величины кардиореспираторного резерва осуществляли в тесте с непрерывно возрастающей ступенчатой нагрузкой на велоэргометре [по Власову В.В., 1995; Аронову Д.Н., Лупанову В.П., 2002; Тавровской Т.В., Дическул М.Л., 2002]. Субпопуляции мононуклеаров периферической крови регистрировали с использованием моноклональных антител (DAKO, BD) методом лазерной проточной цитофлуориметрии (FACSscan, Becton-Dickinson) и на флуоресцентном микроскопе «Orton» в режиме цифровой регистрации с последующим программным анализом светового и флуоресцентного изоб-

ражений. Связь величины соматических и субпопуляционных показателей оценивали с помощью программы «Excel». С целью большей надежности учитывали только те достоверные линейные зависимости, которые характеризовали общую совокупность данных, полученных как до, так и после вибрационного воздействия.

Результаты. Исследуемый ряд субпопуляций составил: CD2, CD3, CD4, CD8, CD4 Leu8, CD8 11b, CD2,35, CD19, TdT, CD34. Были получены прямые зависимости% лиц, выполняющих заданный уровень велонагрузки (В) от 1) содержания циркулирующих CD4Leu8-лимфоцитов в диапазоне 2-24% мононуклеарной фракции ($R = 0,76 \pm 0,11$, $p < 0,001$); 2) содержания CD34-клеток в диапазоне 0-0,46% ($R = 0,55 \pm 0,18$, $p = 0,009$); 3) содержания CD2,35-лимфоцитов в диапазоне 0-14% ($R = 0,46 \pm 0,20$, $p = 0,04$); 4) содержания CD19-лимфоцитов в диапазоне 0-10% ($R = 0,46 \pm 0,20$, $p = 0,04$). Обратная зависимость В была получена от CD2⁺ ($-R = 0,44 \pm 0,21$, $p = 0,05$).

Для показателя прироста произведения частоты пульса и систолического давления после нагрузки (ДП) получены прямые зависимости от 1) CD34 ($R = 0,74 \pm 0,11$, $p = < 0,001$); 2) CD4 Leu8 ($R = 0,67 \pm 0,13$, $p < 0,001$); CD2,35 ($R = 0,67 \pm 0,13$, $p = < 0,001$); 4) CD19 ($R = 0,56 \pm 0,16$, $p = 0,003$). Обратные зависимости (ДП) были получены от CD2 ($-R = 0,45 \pm 0,19$, $p = 0,02$) и CD3 ($-R = 0,47 \pm 0,18$, $p = 0,02$).

Для показателя максимального потребления кислорода (МПК), характеризующего аэробную способность, получена сильная прямая зависимость от 1) содержания ранних Т-клеток с фенотипом CD8 11b ($R = 0,77 \pm 0,1$, $p < 0,001$), но обратная зависимость – от CD2,35 ($-R = 0,51 \pm 0,17$, $p = 0,009$).

Обратные зависимости для других показателей – интенсивности аэробного окисления при физической нагрузке (МЕТ) и максимального потребления кислорода на 1 кг массы тела (МПК/кг), получены от содержания CD4⁺-лимфоцитов ($-R = 0,55 \pm 0,165$, $p = 0,005$ и $-R = 0,54 \pm 0,17$, $p = 0,006$).

Заключение. С учетом ранее произведенной оценки времени перехода фенотипа CD34 в TdT, CD811b и CD4Leu8 фенотипы, составляющего 1-4 недели [Shoutko A. et al., 2005], полученные данные указывают на вероятную реализацию ряда позитивных соматических феноменов так называемой терапии стволовыми клетками с участием более дифференцированных форм лимфоцитарного ряда, не достигающих однако стадий дифференцировки, рассматриваемых в качестве уровней для функционально зрелых, иммунокомпетентных клеточных форм.