
БЮЛЛЕТЕНЬ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЫ

1999 Том 127 Приложение 2

СОДЕРЖАНИЕ



Обзоры

Иммуномодулятор галавит: этапы создания и перспективы применения

Абидов М.Т. 4

Материалы официальных клинических испытаний

Испытания галавита в лечении больных с кишечными инфекциями
на кафедре инфекционных болезней Российской медицинской академии
последипломного образования

Турьянов М.Х. 9

Клинические испытания галавита на кафедре инфекционных болезней
Ставропольской государственной медицинской академии

Гнутов И.Н., Ткаченко Л.И. 11

Исследование терапевтической активности галавита в клиническом
отделе ЦНИИ эпидемиологии

Машилов В.П. 14

Применение галавита у больных острыми кишечными
инфекциями на кафедре инфекционных болезней, тропической
медицины и эпидемиологии Российского государственного
медицинского университета

Лучшев В.И., Созданова Л.И. 16

Галавит в терапии острых кишечных инфекций

Нагоев Б.С., Князев Р.П., Лютов Р.В. 18

Инфекционные заболевания

Купирование эндотоксинемии галавитом в эксперименте

*Абидов М.Т., Пак С.Г., Спасивцев Ю.А., Турьянов М.Х.,
Хохлов А.П., Хашкулов М.М.* 22

Профилактика галавитом экспериментальной геморрагической
плевропневмонии, вызванной *Bacillus subtilis*
и *Haemophilus pleuropneumoniae*

Абидов М.Т. 25

Клиническое течение вирусного гепатита В на фоне лечения галавитом <i>Нагоев Б.С., Абидов М.Т., Иванова М.И., Нагоева И.Х.</i>	28
Новые подходы в лечении рожистого воспаления <i>Нагоев Б.С., Князев Р.П.</i>	31
Галавит в лечении осложнений урогенитальной инфекции <i>Нелюбов М.В., Хашкулов М.М., Киппер С.Н., Мулик Е.Л., Лютов Р.В.</i>	33
Клиническое течение хронического простатита на фоне лечения галавитом <i>Баштаненко А.Ф., Аталиков С.Б., Лютов Р.В., Дрожжин Д.А.</i>	35
Гастроэнтерология	
Галавит в комплексном лечении дуоденальных язв <i>Иваников И.О., Абидов М.Т., Ерофеева Ю.А., Ульянов В.И., Кудрявцева Л.В., Королев И.П., Щербаков П.Л.</i>	36
Лечение галавитом язвенной болезни луковицы двенадцатиперстной кишки и эрозивного бульбита <i>Овчинников А.А., Томилина Е.В., Дружинина И.В., Абидов М.Т.</i>	38
Экспериментальное изучение иммуномодулирующей активности галавита <i>Рябчиков О.П., Абидов М.Т., Хохлов А.П., Калюжин О.В.</i>	40
Иммунология	
Регуляция продукции интерлейкина-1 и фактора некроза опухоли галавитом <i>Калюжин О.В., Абидов М.Т.</i>	42
Влияние галавита на рост и метастазирование мышинной меланомы В16 <i>Калюжин О.В., Абидов М.Т.</i>	44
Онкология и радиобиология	
Исследование эффективности галавита на рост и метастазирование карциномы Льюиса <i>Цыб А.Ф., Любина Л.В., Зяблицкий В.М., Романовская В.Н., Михальская Т.Ю., Будагов Р.С., Калюжин О.В., Зорин Г.А.</i>	47
Новые подходы к терапии аденомы предстательной железы и нарушений половой функции с применением галавита <i>Баштаненко А.Ф., Дрожжин Д.А., Аталиков С.Б., Абидов М.Т.</i>	49
Испытание эффективности галавита в качестве средства, снижающего выраженность ранних лучевых повреждений <i>Ульяненко С.Е., Юрченко Н.И., Абидов М.Т., Калюжин О.В., Цыб А.Ф.</i>	51

Эффективность применения галавита в комплексной терапии вирусных гепатитов В и С

*Нагоев Б.С., Абидов М.Т., Иванова М.И.,
Нагоева И.Х., Сижажева Л.Ф.*53

Эффективность галавита в комплексной терапии кожной формы сибирской язвы

Нагоев Б.С., Абидов М.Т.58



ОБЗОРЫ

© М.Т.Абидов, 1999

ИММУНОМОДУЛЯТОР ГАЛАВИТ: ЭТАПЫ СОЗДАНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ

М.Т.Абидов

Центр современной медицины "Медикор", Москва

В настоящее время большое внимание ученых и врачей уделяется созданию иммуностимулирующих препаратов и разработке методов направленной иммунокоррекции. Повышенный интерес к этой области медицины не случаен. Иммунологические реакции лежат в основе огромного числа биологических процессов. Различные компоненты системы иммунитета участвуют в реакциях организма на внедрение чужеродных агентов и повреждение тканей, в репаративных процессах, предотвращении опухолевого роста и элиминации трансформированных клеток, в кроветворении. При этом действие иммунокомпетентных клеток может быть направлено на защиту организма от внешних и внутренних патогенных факторов и в то же время представлять ключевое звено развития некоторых заболеваний. В настоящем обзоре приведены данные по экспериментальным и клиническим исследованиям нового перспективного лекарственного средства галавит, обладающего противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами. Препарат разрешен к клиническому применению приказом Минздрава РФ от 31 марта 1997 г. В обзоре представлены в основном собственные результаты исследований, которые анализируются в контексте современных данных мировой литературы.

Галавит, активным компонентом которого является производное фталгидразида, как объект углубленного исследования был выбран в результате скрининга группы химических веществ, изменяющих функциональную активность макрофагов. Обнаружение выраженного модулирующего влияния на функцию указанных клеток послужило началом широкомасштабных испытаний, обеспечивших создание нового лекарственного средства и разработку оригинальных методов лечения ряда заболеваний.

На первом этапе исследований была продемонстрирована способность галавита изменять скорость синтеза макрофагами ДНК, РНК и белка. Трехчасовая инкубация как резидентных, так и индуцированных пептоном мышинных перитонеальных макрофагов с препаратом в концентрациях 25-125 мкг/мл приводила к существенному снижению синтеза нуклеиновых кислот и протеинов.

Изучение спонтанной и индуцированной зимозаном или форболмирилата ацетатом респираторной активности макрофагов после кратковременной инкубации клеток с галавитом *in vitro* выявило его способность в концентрации 200 мкг/мл достоверно увеличивать потребление клетками кислорода. Интересно, что *ex vivo* препарат в дозе 50 мг/кг вызывал снижение потребления кислорода перитонеальными макрофагами, выделенными через 1-4 ч после его внутривенного введения животным. Это свидетельствует о способности галавита оказывать разнонаправленные эффекты на макрофаги.

Испытания дозозависимых эффектов галавита на цитокинпродуцирующую функцию макрофагов *in vitro* подтвердили, что препарат изменяет активность этих клеток разнонаправленно. В концентрации 1-10 мкг/мл галавит выражено стимулировал продукцию интерлейкина-1 (ИЛ-1) и фактора некроза опухоли (ФНО) перитонеальными мышинными макрофагами, тогда как в больших дозах (100 мкг/мл) достоверно ($p < 0.05$) угнетал выработку обоих монокинов.

Принимая во внимание обнаруженную способность препарата регулировать функциональную активность моноцитов/макрофагов и большое значение этих клеток и их продуктов в развитии симптомов интоксикации при инфек-

ционных заболеваниях, изучали влияние галавита на течение экспериментальной сальмонеллезной эндотоксинемии и уровень ФНО у кроликов породы шиншилла. Обнаружено, что введение 1 мг/кг очищенного эндотоксина *S. typhimurium* вызывает через 30 мин появление симптомов интоксикации у животных контрольной группы, что коррелирует с повышением уровня ФНО в сыворотке крови с пиком через 3 ч после инъекции эндотоксина. У животных отмечали адинамию, повышение температуры на 1-2°C, учащение дыхания, тахикардию, отказ от приема пищи и воды. Спустя 40-50 мин к симптомам интоксикации присоединялась диарея. Половина животных погибали в течение 1-х суток, из них 20% — в первые 3 ч эксперимента на фоне ДВС-синдрома. Внутривенное введение галавита в дозе 10 мг/кг через 30 мин после инъекции бактериального липополисахарида (ЛПС) приводило к тому, что уровень ФНО в плазме крови через 3 ч эксперимента был в 4 раза ниже такового в контрольной группе и практически не отличался от показателей интактных животных. Лечение галавитом в 100% случаев предотвращало гибель кроликов, уменьшало выраженность и продолжительность симптомов интоксикации и диареи. Сравнительное изучение выявило существенные преимущества галавита в купировании симптомов сальмонеллезной эндотоксинемии по сравнению с ингибиторами синтеза простагландинов.

Исследование активности микробицидной системы нейтрофильных гранулоцитов (восстановление нитросинего тетразолия — НСТ-тест, уровень миелопероксидазы и катионных белков) при экспериментальной сальмонеллезной эндотоксинемии выявило ее значительное угнетение через 0.5-3 ч после введения ЛПС. Инъекция 10 мг/кг галавита через 30 мин от начала эксперимента приводила к быстрой нормализации указанных показателей, через 2 ч показатели НСТ-теста и активность миелопероксидазы превышали в 9 и 8.5 раза соответственно и приближались к физиологическим.

В дальнейшем было продемонстрировано, что галавит в дозах 1-10 мкг/10⁶ клеток *in vitro* усиливает фагоцитоз частиц латекса лейкоцитами, выделенными из периферической крови здоровых лиц.

Изучение биологических эффектов препарата на интактных крысах и животных с плоскими инфицированными ранами показало, что исследуемое вещество в дозе 20 мг/кг приводит через 3 ч после внутривенного введе-

ния к значительному повышению супероксидобразующей функции нейтрофилов, превышая вдвое показатели контрольной группы.

Следует отметить, что при увеличении дозы препарата до 100-150 мг/кг наблюдали парадоксальный эффект, а именно угнетение супероксидобразующей активности и адгезивных свойств нейтрофильных гранулоцитов. Таким образом, организм на короткое время (3 ч) терял звено “первичной защиты”. В результате значительно снижалась неспецифическая резистентность к бактериальной инвазии. Этот феномен представляет не только теоретический интерес, но и использован для моделирования грамположительного и грамотрицательного сепсиса с быстрым развитием характерных симптомов после заражения животных.

Изучение дозовой зависимости эффектов галавита в отношении других компонентов системы иммунитета показало, что 1-часовая инкубация препарата с лимфоцитами человека в дозах 1-10 мкг/10⁶ клеток усиливала экспрессию высокоаффинных рецепторов к эритроцитам барана, в дозе 100 мкг/10⁶ клеток угнетала этот процесс. В ряде экспериментов галавит в низких концентрациях (1-25 мкг/10⁵ клеток) стимулировал пролиферацию лимфоцитов человека, в более высоких дозах (50-100 мкг/10⁵ клеток) ингибировал ее. Мы продемонстрировали также, что препарат (25-100 мкг/10⁶) усиливал экспрессию лимфоцитами рецепторов к третьему компоненту комплемента.

Галавит был с успехом апробирован как противовоспалительное и антидиарейное средство на сельскохозяйственных животных с острыми кишечными инфекциями, вызванными *S. typhimurium* и *E. coli*. При 1-2-кратном внутримышечном введении в дозе 15-50 мг/кг галавит не только снижал симптомы интоксикации и диареи, но и предотвращал бактерионосительство у телят и поросят.

Обнаружена эффективность внутримышечных инъекций и аэрозольной формы галавита как средства, предотвращающего гибель поросят от экспериментальной геморрагической плевропневмонии, индуцированной *Bacillus subtilis* и *Haemophilus pleuropneumoniae*.

Материалы по изучению общетоксических свойств галавита на трех видах животных (мыши, крысы, собаки) свидетельствуют о том, что он является малотоксичным веществом (IV класс токсичности), не оказывающим токсического действия на организм животных при длительном введении в дозах, превышающих рекомендуемые в клинике в 10-15 раз.

В ходе доклинических испытаний показано, что в терапевтических дозах галавит не обладает мутагенностью в тесте Эймса, не вызывает хромосомных aberrаций в клетках костного мозга млекопитающих, доминантных летальных мутаций в зародышевых клетках мышей и не оказывает ДНК-повреждающего действия в SOS-хромосоме. Препарат также не обладает тератогенными свойствами и не влияет на репродуктивную функцию и постнатальное развитие потомства. Продемонстрировано отсутствие у галавита аллергизирующих и иммунотоксических свойств.

Все вышесказанное позволило перейти к клиническим испытаниям препарата.

Клинические испытания, проведенные в соответствии с рекомендациями Государственного фармакологического комитета РФ в Российской медицинской академии последиplomного образования, Ставропольской государственной медицинской академии, клиническом отделе ЦНИИ эпидемиологии, Российском государственном медицинском университете, Кабардино-Балкарском государственном университете, продемонстрировали высокую эффективность галавита в лечении острых кишечных инфекций: дизентерии, сальмонеллеза, пищевой токсикоинфекции. Препарат вводили внутримышечно в начале по 200 мг, а затем по 100 мг через каждые 4-6 ч в течение 1-2 дней до купирования симптомов заболевания. Для достижения терапевтического эффекта для большинства пациентов было достаточно 1-3 инъекций галавита. При этом наряду с высокой противовоспалительной и антидиарейной активностью в лабораторных анализах получена активация микробицидной системы нейтрофильных гранулоцитов. Показатели НСТ-теста, катионных белков и миелопероксидазы на фоне лечения галавитом достоверно превышали таковые в контрольной группе больных, получавших традиционное дезинтоксикационное и противовоспалительное лечение. В ходе испытаний побочных эффектов не обнаружено.

Высокая эффективность галавита при воспалительных заболеваниях обусловлена его способностью обратимо снижать в острый период болезни избыточную активность моноцитов/макрофагов и продукцию ими провоспалительных веществ (ФНО, ИЛ-1, нитросоединений, простагландинов), а также генерацию реакционноспособных радикалов. Вовлечение в патологический процесс клеток моноцитарно-макрофагального ряда с последующей активной выработкой ими целого комплекса биологически активных веществ, усугубляющих клеточные и

сосудистые нарушения, представляет собой одно из обязательных звеньев развития воспаления. Воздействуя на это ключевое звено, можно патогенетически влиять на течение разнообразных воспалительных заболеваний вне зависимости от инициирующих факторов. Подчеркнем, что действие галавита обратимо и вызывает кратковременное (на 6-8 ч) снижение избыточной активности макрофагов. В отличие от цитостатиков при применении галавита не отмечается стойкой супрессии функции макрофагов.

Эффективность галавита при инфекционных заболеваниях также связана с описанной выше способностью препарата одновременно активировать микробицидную систему нейтрофильных гранулоцитов и фагоцитоз чужеродных агентов.

Анализ современной эпидемиологической ситуации убедительно свидетельствует, что широкое применение в терапии инфекционных воспалительных заболеваний большого числа антибактериальных и других этиотропных препаратов нарушает сложившиеся взаимоотношения между макро- и микроорганизмами, между представителями собственно микрофлоры и создает свободные микрoэкологические ниши для новых возбудителей инфекций. В последнее время отмечено значительное повышение устойчивости многих патогенных микроорганизмов к этиотропным препаратам и одновременно снижение естественной резистентности организма к возбудителям заболеваний. Применение лекарственного средства, обратимо изменяющего активность иммунокомпетентных клеток, заведомо лишено негативных эффектов, получаемых при использовании, например антибактериальных препаратов.

Сегодня на основе уже известных свойств галавита разрабатываются новые методы лечения, существенно расширяются показания к его применению.

На кафедре инфекционных болезней Кабардино-Балкарского государственного университета показана целесообразность применения галавита при вирусных гепатитах. Короткий курс лечения, состоящий из 5-7 внутримышечных инъекций 100 мг препарата через день, сокращал длительность интоксикации на 6 дней, желтушного периода — на 3 дня. Нормализация уровня билирубина в сыворотке крови происходила в среднем на 6 дней раньше, чем в контрольной группе больных. Также отмечено достоверное сокращение периода нормализации показателей микробицидной системы нейтрофилов и кислой фосфатазы.

Хороший терапевтический эффект отмечен в лечении неспецифических бронхолегочных заболеваний, в том числе с астматическим компонентом. Для этого разработан метод лечения с использованием галавита в аэрозольной форме.

В Центре современной медицины “Медикор” успешно осуществляется лечение галавитом (в сочетании с этиотропными препаратами) бактериальных, грибковых и вирусных урогенитальных инфекций. Особо следует отметить существенное повышение эффективности противовирусной терапии при заболеваниях, вызванных вирусом простого герпеса.

Препарат апробирован в Центральной клинической больнице Медицинского центра Управления делами Президента РФ и ММА им. И.М.Сеченова как средство, ускоряющее заживление эрозий и язв желудка и двенадцатиперстной кишки. Показана его эффективность при внутримышечном введении, параульцеральных инъекциях, орошении язвенной поверхности, пероральном приеме галавита, растворенного в малом количестве. Несмотря на полиэтиологический характер язвенной болезни, после образования первичной зоны повреждения слизистой оболочки желудка в патогенезе заболевания проявляются общие закономерности. Большую, если не ключевую, роль начинают играть клетки крови, мобилизованные в очаг повреждения из сосудистого русла, особенно долгоживущие тканевые макрофаги. Гиперпродукция макрофагальных провоспалительных продуктов усиливает нарушения микроциркуляции, вызывает тканевую гипоксию, мобилизует из сосудистого русла и активирует лейкоциты. Процесс становится самоподдерживающимся. Нарушения микроциркуляции и нервной трофики ведут к смещению физиологического баланса между агрессивными (соляная кислота, пепсин) и защитными (регенерация эпителия, желудочная слизь, защитное действие интестинальных гормонов и др.) факторами в пользу первых. *Helicobacter pylori* и другие микробные агенты, попадающие в зону повреждения, поддерживают избыточную активность макрофагов. Ингибция галавитом гиперактивированных макрофагов, инфильтрирующих ткани вокруг язвенного дефекта, замыкает порочный круг и способствует быстрому заживлению язвенного дефекта без образования грубого рубца. Применение модулятора функции макрофагов при язвенной болезни представляет собой новую стратегию в лечении этого заболевания.

В НИИ физиопульмонологии ММА им. И.М.Сеченова завершено доклиническое изуче-

ние влияния галавита на формирование и течение туберкулезного воспаления, а также функциональную активность иммунокомпетентных клеток легких и периферической крови при экспериментальном туберкулезе. Помимо способности препарата тормозить распространение туберкулезного процесса в легочной ткани и оказывать бактериостатическое действие в отношении микобактерий, отмечена стимуляция взаимодействия макрофагов и лимфоцитов в культуре ткани из очага туберкулезного воспаления, одновременно потенцируя действие специфических препаратов.

Выявлена антиметастатическая активность галавита на мышинных опухолевых моделях. Внутримышечные инъекции 2.5 мг/кг препарата ежедневно и 1 раз в 3 дня в течение 4 нед на 30-44% снижали количество метастазов меланомы В16 в легкие. В дозах 2.5-25 мг/кг галавит при внутримышечном введении 2 раза в неделю на 27-28% угнетал метастазирование карциномы Льюиса. Применение препарата в сочетании с циклофосфаном приводило к 12-кратному снижению числа легочных метастазов карциномы, что в 4 раза превышало эффект монотерапии циклофосфаном. По-видимому, одним из основных механизмов реализации антиметастатической активности галавита является активация у животных-опухоленосителей туморцидных функций макрофагов. Известно, что многие модификаторы биологических реакций, воздействующие на моноцитарно-макрофагальное и другие звенья иммунитета, способны оказывать противоопухолевые эффекты в экспериментальных условиях, а некоторые из них уже с успехом применяются в клинической онкологии [2-6]. Это свидетельствует о целесообразности дальнейшего изучения противоопухолевого действия галавита и его эффектов, направленных на профилактику иммуносупрессии при лучевой и химиотерапии у онкологических больных.

Большие перспективы открываются при использовании галавита в составе мазей. Совместно с лечебно-диагностической фирмой “Медик” (Екатеринбург) разработаны мазевые лекарственные формы, включающие галавит: галавтилин, галавтицин и некоторые другие. Показано, что препарат в такой форме проявляет противовоспалительные свойства и ускоряет репаративные процессы при ранах, язвах и эрозиях слизистых оболочек и кожи. Входящий в состав названных мазей эфтидерм способствует более глубокому проникновению галавита в ткани.

Таким образом, потенциально сфера применения препарата очень широка. Мы надеемся,

что галавит благодаря уникальному сочетанию противовоспалительных и иммуномодулирующих свойств займет достойное место среди других лекарственных средств.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Абидов М.Т.* Токсический синдром при инфекционном воспалении. Патогенез, обоснование методов коррекции. Дис. ... докт. мед. наук. - СПб., 1994.
 2. *Брондз Б.Д., Балашов К.Е.* // Экспер. онкол. - 1991. - Т. 13, № 2. - С. 10-18.
 3. *Калюжин О.В.* // Журн. микробиол. - 1998. - № 1. - С. 104-108.
 4. *Пинегин Б.Ф., Андропова Т.М., Карсонова М.И.* // Int. J. Immunorehabilitation. - 1997. - N 6. - С. 27-34.
 5. *Ozono S., Iwai A., Babaya K. et al.* // Acta Oncol. - 1990. - Vol. 29, N 6. - P. 813-816.
 6. *Yokota M., Tagawa Y., Okada D. et al.* // Biotherapy. - 1990. - Vol. 2, N 3. - P. 207-212.
-

МАТЕРИАЛЫ ОФИЦИАЛЬНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ

© М.Х. Турьянов, 1999

ИСПЫТАНИЯ ГАЛАВИТА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С КИШЕЧНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ НА КАФЕДРЕ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ РОССИЙСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

М.Х. Турьянов

Кафедра инфекционных болезней Российской медицинской академии последипломного образования, Москва

Препарат галавит, представленный Центром современной медицины “Медикор”, находился на клиническом испытании на кафедре инфекционных болезней РМАПО.

Препарат представлен в виде порошка по 0.1 и 0.2 г во флаконах.

Галавит принимали 30 больных с острыми кишечными инфекциями, из них 7 человек с гастроинтестинальной формой сальмонеллеза, 19 — с пищевой токсикоинфекцией и 4 — с дизентерией.

Препарат назначали внутримышечно: в 1-й день одну инъекцию по 0.2 г, последующие 3 инъекции по 0.1 г с интервалом 4-6 ч. В большинстве случаев этого было достаточно для купирования диареи. 7 больным были сделаны по 2 инъекции утром и вечером. Лишь 5 больным из 30, у которых был хронический диарейный синдром, инъекции галавита назначали в течение 5 дней.

Всем испытуемым лечение галавитом проводили в виде монотерапии, за исключением 2 больных, поступивших в клинику на поздних сроках заболевания, которым пришлось добавить регидратационную терапию раствором квартасоль.

Критерии подбора больных

При госпитализации больных в стационар клинические проявления диарейного синдрома у них соответствовали схеме, описанной в методических рекомендациях Минздрава РФ.

Оценку тяжести течения заболевания проводили согласно классификации, предложенной В.И. Покровским, по которой включаемые в исследование больные имели среднетяжелое течение.

Клиническая характеристика групп больных

Испытания проведены на 17 женщинах и 13 мужчинах. Возрастной состав и характеристика больных по срокам госпитализации представлены в табл. 1 и 2.

У 6 пациентов установлены также сопутствующие заболевания, такие как гипертоническая болезнь, хронический бронхит, тонзиллит. Большинство больных поступили в стационар в 1-2-й день болезни.

Заболевание у испытуемых начиналось в острой форме и проявлялось с общетоксическими симптомами (повышение температуры, озноб, слабость, отсутствие аппетита, тошнота, рвота, понос).

Критерии эффективности терапии

Положительный результат получен у всех больных при лечении галавитом. Эффективность препарата оценивали субъективно (больным) и объективно (врачом) на основании редукции симптомов интоксикации и диареи. Результат лечения оценивали как отличный, если симптомы интоксикации и диареи полностью отсутствовали на 2-й день; хороший — если исчезал диарейный синдром, но сохранялись слабо выраженные симптомы интоксикации; удовлетворительный — если на 3-й день оставались слабость и недомогание. У 23 больных (76.7%) галавит оказал отличный эффект, у 5 — хороший и лишь у 2 пациентов — удовлетворительный.

Эффективность лечения галавитом зависит от срока поступления больного в лечебное уч-

реждение. Некоторым больным, поступившим в первые часы заболевания, было достаточно одной инъекции для снятия симптомов интоксикации и диареи. Чем раньше начиналось лечение, тем оно было эффективнее.

Клинический эффект галавита проявлялся быстро: у большинства пролеченных больных действие препарата наступало в первые часы после внутримышечного введения. Наряду с высокой клинической эффективностью следует отметить хорошую переносимость галавита. Ни у одного больного не отмечено какого-либо побочного действия препарата, не зарегистрировано отрицательных изменений в клинических анализах крови и мочи, биохимическом исследовании крови. Наоборот, нами отмечено быстрое восстановление биохимических и реологических свойств крови у всех больных. Важно отметить, что ни у одного больного не высеивались возбудители инфекции (табл. 3).

Из проведенных исследований можно заключить, что препарат галавит является высокоэффек-

Таблица 1. Возрастной состав больных

Группа больных	Возраст больных, годы			Итого
	до 20	21-41	41-60	
Женщины	8	6	3	17
Мужчины	5	6	2	13
<i>Итого...</i>	13	12	5	30

Таблица 2. Характеристика больных по срокам госпитализации

Дни болезни	Количество госпитализированных больных	
	абс.	%
1-2-й	23	76.7
3-4-й	5	16.7
4-8-й	2	6.6
<i>Итого...</i>	30	100

Таблица 3. Сроки купирования диареи у больных при лечении галавитом

Группа больных	Продолжительность диареи, дни		
	1-й	2-й	3-й
Поступившие в 1-2-й день болезни ($n=23$)	1.8±0.2	1.0±0.4	Норма
Поступившие на 3-4-й день болезни ($n=5$)	2.4±0.5	1.7±0.4	Норма
Поступившие на 4-8-й день болезни ($n=2$)	2.8±0.3	1.9±0.5	1.2±0.6

тивным средством для лечения больных с интоксикацией и диарейным синдромом, обладает выраженным противовоспалительным свойством.

Суточная доза препарата составляет 0.2-0.5 г. В остром периоде болезни может быть достаточно 1-2 инъекции. Побочного действия не выявлено. Галавит быстро купирует симптомы за-

болевания (эффект проявляется в первые часы после внутримышечного введения), что обосновывает его применение для купирования острых симптомов интоксикации и диарейного синдрома. Противовоспалительный препарат галавит может быть рекомендован к использованию в клинической практике.

© И.Н.Гнутов, Л.И.Ткаченко, 1999

КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ ГАЛАВИТА НА КАФЕДРЕ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ СТАВРОПОЛЬСКОЙ ГОСУДАРСТВЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ

И.Н.Гнутов, Л.И.Ткаченко

Ставропольская государственная медицинская академия

Препарат галавит, представленный Центром современной медицины “Медикор”, находился на клиническом испытании на кафедре инфекционных болезней Ставропольской государственной медицинской академии в сентябре-октябре 1996 г. Препарат изучали сотрудники кафедры и муниципальной клинической больницы Ставрополя.

Препарат представлен в виде порошка во флаконах по 100 и 200 мг галавита для внутримышечного введения.

Клинические испытания, согласно указаниям ГИДКЭЛ, были проведены на 20 больных, страдающих острыми кишечными инфекциями различной природы, сопровождающимися интоксикационным синдромом и диареей (табл. 1).

Большинство больных ($n=13$) поступило на 1-2-й день заболевания, двое — на 3-4-й день и 5 пациентов — на 4-8-й день болезни.

Диагноз устанавливали на основании клинико-эпидемиологических данных и лабораторных исследований. Диагностика и определение клинических форм острых кишечных инфекций (ОКИ) проводили в соответствии с методическими рекомендациями Минздрава РФ и приказа Минздрава № 475 от 16 августа 1989 г. “О мерах по дальнейшему совершенствованию профилактики заболеваемости ОКИ в стране”. В исследования включали только больных с тяжелыми ($n=6$) и среднетяжелыми ($n=14$) проявлениями интоксикации и диареи (табл. 2).

Для оценки эффективности галавита использовали контрольную группу больных ($n=20$) с аналогичными клиническими проявлениями, формой и тяжестью болезни, которая была подобрана методом случайной выборки.

Учитывая фармакокинетику препарата, галавит назначали по схеме: 200 мг (первоначальная доза) внутримышечно, затем дважды через 5 ч по 100 мг.

Препарат вводили при поступлении больных в клинику в течение первых 2 ч. Курс лечения у всех больных составил 1-3 дня.

Все больные дали информированное согласие на участие в исследованиях. Больные до поступления в больницу и до начала лечения галавитом не получали этиотропной терапии, психотропных и седативных препаратов. В анамнезе не отмечали язвенной болезни, геморрагических диатезов, бронхиальной астмы, нарушений функции почек, психических заболеваний, у всех больных отсутствовали данные о непереносимости или аллергии на лекарственные препараты. У 2 больных были обнаружены сопутствующие проявления хронического гепатохолецистита в фазе ремиссии. Почти все больные ($n=17$) получали лечение галавитом в первые часы поступления в клинику до начала применения традиционных методов лечения ОКИ — водно-кристаллоидных растворов, витаминов, спазмолитиков, а при острой дизентерии и сальмонеллезе — этиотропной терапии.

Таблица 1. Характеристика больных

Нозологическая форма	Количество больных	Возраст, годы	Пол	
			муж.	жен.
Острая дизентерия	9	19-65	4	5
Сальмонеллез	3	18-55	—	3
Пищевая токсикоинфекция	4	18-33	2	2
Острый гастроэнтероколит	4	28-60	3	1

Таблица 2. Клинические проявления интоксикации и диареи у больных, получавших галавит

Симптомы	Количество больных
Общая слабость	20
Температура тела, °С	
до 38	8
свыше 38	8
Нарушение аппетита	20
Тошнота	17
Рвота	16
Боли в животе	20
Диарея	20

Положительный эффект в группе больных, получивших галавит, наблюдали уже в 1-е сутки после его введения. У большинства больных отмечали уменьшение степени интоксикации на 1-2-й день болезни. Так, у 16 (80%) из 20 больных общая слабость купировалась в 1-2-й день после введения препарата и только у 4 — на 3-4-й. Следует подчеркнуть, что и при позднем поступлении (на 5-8-й день) больных ($n=5$) в больницу общая слабость проходила на 1-2-й день применения галавита. Более высокую продолжительность проявления общей слабости (до 3-4 дней) отмечали при пищевой токсикоинфекции (ПТИ) и остром гастроэнтерите. В контрольной группе больных, получавших традиционное лечение, проявление общей слабости в течение 3-5 дней сохранялось у 60% обследованных.

Другим симптомом интоксикации у больных было повышение температуры тела до 38.5-39.5°C ($n=8$). После введения галавита у 14 (87.4%) больных температура тела нормализовалась на 1-2-й день лечения и только у 2 больных сальмонеллезом, поступивших в больницу на 5-8-й день заболевания, температура тела купировалась на 5-й день приема препарата. У 10 из 17 больных контрольной группы нормализация температуры тела происходила на 3-6-й день.

Аппетит, снижение которого отмечали у всех 20 наблюдаемых больных с разными формами ОКИ, нормализовался на 1-2-й день приема галавита, проходила тошнота, отмечавшаяся у 17 больных до начала лечения. Аналогичные результаты были получены в контрольной группе больных в ходе традиционной дезинтоксикационной терапии.

Отмечавшаяся у 16 больных до введения препарата рвота носила разный характер, от 1-2 раз в день до многократной (при сальмонеллезе и ПТИ). После введения галавита рвота прекратилась у всех больных в течение 24 ч. У 53.3% больных контрольной группы прекращение рвоты наблюдали на 2-4-й день болезни, хотя следует отметить, что при дезинтоксикационных мероприятиях интенсивность ее снижалась.

Боль в животе различной интенсивности (от умеренной до сильной) отмечали все больные опытной и контрольной групп, она имела преимущественно схваткообразный характер с локализацией в подвздошных и околопупочной областях. После введения галавита у 10 (50%) больных боли в животе прекратились на 1-2-й день, у остальных — купировались на 3-4-й день. Боли в животе были более продолжительными у больных острой дизентерией и ПТИ; в контрольной группе у 60% пациентов они прекратились через 2-3 дня, у 20% — через 4-5 дней.

Характер диареи, выявляемой у больных, определялся формой болезни. При острой дизентерии наблюдали колитический стул, скудный, со слизью, иногда с прожилками крови. У больных сальмонеллезом, ПТИ и острым гастроэнтероколитом — обильный, водянистый, с неприятным запахом. Частота стула при разных формах ОКИ колебалась от 5 до 15 раз в сутки. Аналогичная симптоматика ОКИ была отмечена и в контрольной группе больных.

В первые дни применения галавита у большинства больных отмечен положительный эффект. Так, в первые 1-2 дня после введения галавита стул нормализовался у 9 (45%) из 20 больных, на 3-4-й день — у 10 (50%) больных и

Таблица 3. Сроки нормализации стула у больных, получавших галавит, в зависимости от сроков начала лечения препаратом

Группа больных	Продолжительность диареи, дни (количество больных)					
	1-й	2-й	3-й	4-й	5-й	Всего
Поступившие:						
в 1-2-й день болезни	5	3	4	-	1	13
на 3-4-й день болезни	-	-	2	-	-	2
на 5-8-й день болезни	1	-	2	2	-	5

Таблица 4. Эффективность галавита при различных формах ОКИ

Форма болезни	Всего	Эффект галавита			
		отличный	хороший	удовлетворительный	отсутствует
Острая дизентерия	9	1	7	1	-
Сальмонеллез	3	1	2	-	-
Пищевая токсикоинфекция	4	1	3	-	-
Острый гастроэнтероколит	4	2	1	1	-
Всего...	20	5	13	2	-

только у 1 больного — на 5-й день. Отмечена зависимость сроков прекращения диареи от сроков начала лечения галавитом (табл. 3).

Достоверная зависимость сроков прекращения диареи от формы проявления ОКИ отсутствует. В контрольной группе прекращение диареи у большинства больных (70%) происходило на 3-8-й день болезни.

Эффективность галавита в снижении тяжести проявления разных форм ОКИ оценивалась по предлагаемой программой исследования 3-балльной шкале. У 19 из 20 больных интоксикационный синдром исчез в течение 1-3-го дня болезни, что оценивали как полное снижение тяжести болезни, у 1 больного — незначительно снизился в первые дни и полностью на 5-й день лечения.

По окончании исследования была проведена общая оценка клинической эффективности и безопасности галавита по 4-балльной шкале в зависимости от нозологических форм (табл. 4).

Таким образом, для всех 20 больных с различными формами ОКИ галавит оказался эффективным средством лечения, причем у 18 (90%) больных отмечался отличный и хороший эффект.

Следует отметить быстроту наступления клинического улучшения при применении галавита по предлагаемой схеме лечения. У большинст-

ва пролеченных больных результат применения препарата отмечается в первые (1-2-й) дни приема, исчезают симптомы интоксикации и диарея. При сравнении показателей эффективности использования галавита с результатами лечения традиционными методами дезинтоксикации и противовоспалительными средствами выявлено, что галавит сокращает сроки лечения ОКИ на 2-4 дня.

Наряду с высокой клинической эффективностью галавита следует отметить его хорошую переносимость: лишь у 1 больного отмечался легкий зуд кожи, который через 2 ч исчез без применения антигистаминных препаратов. Ни у одного из пролеченных больных ОКИ не было зарегистрировано изменений в клинических анализах крови и мочи, биохимических исследованиях крови.

Таким образом, препарат галавит является высокоэффективным средством, которое может быть использовано для лечения ОКИ, таких как острая дизентерия, сальмонеллез, ПТИ, острый гастроэнтероколит различной природы.

Суточная доза галавита, составляющая 400 мг, по примененной схеме 200 мг — 100 мг — 100 мг внутримышечно, курсом в 1 день, является достаточно эффективной для взрослых и хорошо переносится больными.

© В.П.Машилов, 1999

ИССЛЕДОВАНИЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ГАЛАВИТА В КЛИНИЧЕСКОМ ОТДЕЛЕ ЦНИИ ЭПИДЕМИОЛОГИИ

В.П.Машилов

Клинический отдел ЦНИИ эпидемиологии, Москва

На испытании в клиническом отделе ЦНИИ эпидемиологии находился препарат галавит, представленный Центром современной медицины “Медикор”.

Авторами описано его новое свойство — способность снижать гиперактивность макрофагов. В настоящее время доказано и не вызывает сомнений, что основные клинические симптомы интоксикации и диарея вызываются острофазными белками, высвобождающимися макрофагами под действием эндотоксинов грамотрицательных бактерий, а затем и эндотелиальными клетками. Отсюда и важность изучения механизмов высвобождения острофазных белков (фактора некроза опухоли, интерлейкина-1 и др.) и методов ингибиции гиперактивности макрофагов. Исходя из этого, для нас представлял большой интерес новый лекарственный препарат с уникальным механизмом действия.

В настоящее время обоснована нецелесообразность применения антибиотиков и сульфаниламидных препаратов для лечения диарейного синдрома. Используемые во всем мире методы купирования симптомов интоксикации и диареи недостаточны и требуют дальнейшего совершенствования в связи с ростом заболеваемости острыми кишечными инфекциями.

Препарат назначали больным исходя из механизма его действия. Галавит быстро всасывается в кровь, достигает пика эффективности через 2-3 ч после внутримышечного введения. Он представляет собой серый кристаллический порошок, хорошо растворимый в воде. Водный раствор галавита для инъекций (2 мл) готовили непосредственно перед введением.

Галавит применяли для лечения 20 больных (11 женщин и 9 мужчин) с пищевой токсикоинфекцией. Возраст больных колебался от 22 до 45 лет. Диагноз был поставлен на основании клинико-эпидемиологических данных. Для эксперимента больных отбирали по собственному желанию. Для чистоты опыта они не должны

были иметь каких-либо сопутствующих заболеваний.

Все больные по степени тяжести заболевания (согласно рекомендациям Минздрава РФ) классифицировались как среднетяжелые и тяжелые.

Результат оценивали как отличный, если в 1-е сутки купировались все основные симптомы интоксикации и диареи, как хороший — если симптомы купировались на 2-й день, и как удовлетворительный — если приходилось делать инъекции галавита на 3-й день, и как отсутствие эффекта — если препарат не оказывал никакого влияния на течение болезни. По этой классификации у 87.4% больных галавит оказал отличный эффект, у остальных пациентов (12.6%) мы отметили хороший эффект препарата. Не было ни одного случая, когда применение препарата не дало бы положительного эффекта. Результаты подтверждены лабораторными методами исследования. Биохимические показатели крови на 4-й день лечения у большинства больных не отличались от нормальных. При ректороманоскопии лишь у 5 больных были выявлены катаральные явления в сигмовидной кишке, у остальных пациентов результаты исследования не отличались от нормы.

Все больные при поступлении в клинику жаловались на слабость, головную боль, головокружение, тахикардию, схваткообразные боли в области живота, озноб, повышение температуры, тошноту, многократную рвоту и многократный жидкий стул без примесей крови. Все больные находились в остром периоде болезни. В приемном отделении больницы у больных брали кровь и испражнения на исследование. Повторное лабораторное исследование проводили при выписке из стационара.

Учитывая фармакокинетику препарата, галавит назначали по 200 мг однократно. Многим больным оказалось достаточно одной инъекции — у них улучшалось самочувствие уже в

первые часы после инъекции, уменьшились боли в области живота, прекращалась тошнота и рвота, не возобновлялся жидкий стул.

Если симптомы заболевания сохранялись или степень уменьшения выраженности клинических проявлений была недостаточной, назначали повторные инъекции галавита через каждые 3-4 ч в 1-е сутки. У 87.4% больных на 2-е сутки прекратилась диарея, боли в области живота, тошнота, рвота. К этому времени число дыханий и частота сердечных сокращений не отличались от нормы. Остальным больным пришлось делать на 2-й день 1-2 инъекции. Испытуемым не проводили дополнительного лечения, лишь 6 больным с высокой температурой пришлось дополнительно назначать аспирин и обильное питье.

В течение всего периода у наблюдавшихся больных отмечали положительную динамику самочувствия. На 3-4-й день болезни все пациенты отмечали удовлетворительное самочувствие, наличие аппетита, отсутствие рвоты и болей в животе, нормальный оформленный стул.

Оценку эффективности галавита у больных с пищевой токсикоинфекцией проводили на основании субъективной оценки самих больных, карт самоконтроля, объективной оценки врачом. Это подтверждалось инструментальными (ректороманоскопия) и лабораторными методами исследования (общий анализ мочи, развернутый анализ крови, при необходимости исследование кислотно-щелочного равновесия крови).

При лечении препаратом 2 пациента отметили побочные явления: одна больная жаловалась на головную боль и головокружение, ко-

торые связывала с применением препарата, другой пациент отметил сонливость после приема препарата.

Галавит был применен в лечении 2 больных с неспецифическим язвенным колитом, один из пациентов отметил положительное действие на 2-й день. На 3-й день значительно снизились боли в животе и частота диареи. Стул стал кашицеобразным без примесей крови. На 5-6-й день при ректороманоскопии у одного больного отмечены катаральные явления и единичные язвы в стадии заживления, у другого — эрозивный проктосигмоидит. В обоих случаях галавит эффективно купировал диарейный синдром и продемонстрировал хорошие перспективы в оказании помощи больным со специфическим язвенным колитом. В данном случае эффективность препарата мы оценили как хорошую из-за небольшого числа наблюдений.

В заключение отметим, что лекарственный препарат галавит высокоэффективен в лечении в остром периоде диарейного синдрома при пищевых токсикоинфекциях. В большинстве случаев достаточно 1-2 инъекций для снятия симптомов интоксикации. При приеме галавита отпадает необходимость введения дополнительных лекарств. При выраженной дегидратации дополнительно рекомендуется применение растворов ОРС. Особенно хочется отметить положительный эффект галавита при неспецифическом язвенном колите. Авторам можно рекомендовать провести специальные исследования и апробацию галавита в плане использования его при других заболеваниях, протекающих с симптомами интоксикации и диарейным синдромом.

© В.И.Лучшев, Л.И.Созданова, 1999

ПРИМЕНЕНИЕ ГАЛАВИТА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ КИШЕЧНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ НА КАФЕДРЕ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ, ТРОПИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ И ЭПИДЕМИОЛОГИИ РОССИЙСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

В.И.Лучшев, Л.И.Созданова

Кафедра инфекционных болезней тропической медицины и эпидемиологии Российского государственного медицинского университета, Москва

На кафедре инфекционных болезней, тропической медицины и эпидемиологии Российского государственного медицинского университета проведены клинические испытания нового отечественного препарата галавит.

Исследовали влияние препарата на реологические свойства крови больных острыми кишечными инфекциями, а также основные клинические симптомы интоксикации и диарейный синдром.

Больных подбирали по общетоксическим симптомам и выраженности диареи (согласно рекомендациям Минздрава РФ). Начало заболевания у всех наблюдавшихся больных было острым и проявлялось общетоксическими симптомами (тошнота, рвота, жидкий стул, повышение температуры, слабость, отсутствие аппетита).

Под наблюдением находилось 20 человек (12 женщин и 8 мужчин) с острыми кишечными инфекциями: 14 пациентов были с пищевой токсикоинфекцией, 6 — с острой дизентерией. Диагноз был поставлен на основании клинико-эпидемиологических данных. Возраст больных — от 17 до 60 лет. Сопутствующие заболевания отмечены у 9 больных: желчнокаменная болезнь ($n=2$), гипертоническая болезнь ($n=1$), хронический бронхит ($n=1$), полиартрит ($n=1$), хронический гепатит ($n=2$).

Более половины больных поступили на 2-й и 3-й дни болезни. Галавит использовали в виде внутримышечных инъекций. Порошок растворяли в 2 мл физиологического раствора непосредственно перед введением. Растворимость в воде хорошая, раствор прозрачный.

Лечение начинали с введения 0.2 г галавита. Интересно отметить, что больным, которые поступили в 1-й день болезни, одной инъекции было достаточно для купирования основных

симптомов интоксикации и диареи, остальным галавит вводили 1-2 дня по 0.1 г с интервалом 4-6 ч.

Эффект галавита проявился в первые часы после введения.

В ходе лечения оценивали выраженность симптомов интоксикации и диареи. У всех наблюдавшихся нами больных до введения галавита рвота и жидкий стул были от 5 до 10 раз в сутки и сопровождались общетоксическими симптомами. В 90% случаев через 2 ч от начала лечения у пациентов прекращалась диарея, значительно снижалась выраженность симптомов интоксикации. На 2-й день значительно уменьшилась жажда, исчезли сухость во рту, тошнота, головокружение.

Лихорадка и боли в эпигастральной области купировались в 90% случаев к концу 1-х суток от начала терапии. У 15 (75%) из 20 больных к исходу 1-х суток купировалась диарея, у всех пациентов прекращалась рвота. Через 1-2 ч от начала терапии восстанавливалась частота дыхания, исчезала тахикардия. Нормализацию частоты сердечных сокращений наблюдали в 80% случаев.

У больных, поступивших в клинику в 1-2-й день болезни, симптомы интоксикации прекращались быстрее. Эффективность препарата проявлялась в лечении всех больных. У пациентов с острой дизентерией на 2-й день терапии примесей крови и/или слизи в стуле не отмечено.

Оценивая степень тяжести болезни на фоне лечения галавитом, можно с уверенностью сказать, что у наблюдавшихся больных на 3-й день лечения исчезли все симптомы интоксикации и диареи. При ректороманоскопии на 4-й день не отмечено ни у одного из пациентов патологических изменений со стороны сигмовидной

кишки. У всех наблюдавшихся больных копрокультура была негативной.

Исходя из выше перечисленных данных, мы пришли к выводу, что применение галавита имеет явное преимущество перед общепринятыми методами лечения больных с острыми кишечными инфекциями и является новым подходом к лечению данной патологии.

Препарат быстро купирует клинические симптомы интоксикации и диареи в отличие от солевых растворов, действие которых затягивает процесс лечения и нередко требует проведения дополнительных курсов регидратационной терапии.

Таким образом, новый подход к патогенетической терапии больных с острыми кишечными инфекциями и лекарственный препарат с положительным действием открывают широкие перспективы в лечении воспалительного инфекционного процесса.

В ходе лечения галавитом нами не отмечено его побочного действия или кратковременного ухудшения состояния здоровья пациентов, лабораторные показатели крови были в пределах нормы.

Галавит может быть рекомендован в клиническую практику как противовоспалительный, антидиарейный препарат.

© Б.С.Нагоев, Р.П.Князев, Р.В.Лютов, 1999

ГАЛАВИТ В ТЕРАПИИ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Б.С.Нагоев, Р.П.Князев, Р.В.Лютов

Кафедра инфекционных болезней Кабардино-Балкарского государственного университета, Нальчик

Галавит обратимо, на 6-8 ч, ингибирует гипер-активность макрофагов, снижает синтез фактора некроза опухоли (ФНО), интерлейкина-1 (ИЛ-1) и некоторых других веществ, ответственных за развитие токсического и диарейного синдромов. Одновременно препарат увеличивает микробицидную активность нейтрофильных гранулоцитов, усиливает фагоцитоз и повышает неспецифическую защиту организма. Препарат представлен в виде порошка во флаконах по 100 и 200 мг галавита для внутримышечного введения. Согласно указаниям ГИДКЭЛ, были проведены клинические испытания на 20 больных, страдающих острыми кишечными инфекциями (ОКИ) различной природы, сопровождающимися интоксикационным синдромом и диареей (табл. 1).

14 больных поступили в первые 2 дня болезни, 6 — на 3-4-й день.

Диагноз устанавливали на основании клинико-эпидемиологических данных и лаборатор-

ных исследований. Диагностику и определение клинических форм ОКИ проводили в соответствии с методическими рекомендациями Минздрава РФ и приказа Минздрава № 475 от 16 августа 1989 г. "О мерах по дальнейшему совершенствованию профилактики заболеваемости ОКИ в стране". Диагноз подтвержден бактериологически у 7 больных сальмонеллезом и у всех больных пищевой токсикоинфекцией (ПТИ).

В разработку включали только больных с тяжелыми ($n=7$) и среднетяжелыми ($n=13$) проявлениями болезни и выраженными симптомами интоксикации и диареи (табл. 2).

Эффективность галавита оценивали в сравнении с контрольной группой больных ($n=20$) с аналогичными клиническими проявлениями, формой и тяжестью болезни, которая была подобрана методом случайной выборки.

Согласно данным по фармакокинетике, препарата галавит назначали по схеме: 200 мг (пер-

Таблица 1. Контингент обследованных больных

Заболевание	Количество больных	Возраст, годы	Пол	
			муж.	жен.
Острая дизентерия	10	18-64	5	5
Сальмонеллез	4	24-68	1	3
Пищевая токсикоинфекция	6	12-65	2	4

Таблица 2. Клинические проявления интоксикации и диареи у наблюдавшихся больных, получавших галавит (число обследованных)

Симптомы	Острая дизентерия	Сальмонеллез	ПТИ	Всего
Общая слабость	10	4	6	20
Повышенная температура тела (до 38°C)	2	1	1	4
Снижение аппетита	10	4	6	20
Тошнота	5	4	6	15
Рвота	4	4	6	14
Боли в животе	10	4	6	20
Диарея	10	4	6	20

Таблица 3. Зависимость нормализации стула у больных, получавших галавит, от времени начала лечения

Группа больных	Прекращение диареи, дни (количество больных)				
	1-й	2-й	3-й	4-й	всего
Поступившие в 1-2-й день болезни	6	3	4	1	14
Поступившие на 3-4-й день болезни	–	2	2	2	6

Таблица 4. Эффективность галавита при различных формах ОКИ

Форма болезни	Всего больных	Эффект галавита			
		отличный	хороший	удовлетворительный	отсутствует
Острая дизентерия	10	3	6	1	–
Сальмонеллез	4	2	1	4	–
ПТИ	6	3	3	–	–
Всего...	20	8	10	2	–

воначальная доза) внутримышечно, затем дважды с 5-часовым интервалом по 100 мг.

Препарат вводили при поступлении больных в клинику в течение первых 3 ч. Курс лечения у 18 больных составил 1 день, у 2 — 36 ч. Все больные дали информированное согласие на участие в исследованиях. Больные до поступления в больницу и до начала лечения галавитом не получали этиотропной терапии, психотропных и седативных препаратов. Беременных в наблюдаемой группе не было. У больных в анамнезе не отмечали язвенной болезни, геморрагических диатезов, бронхиальной астмы, нарушений функций почек, психических заболеваний.

В анамнезе у всех больных отсутствовали данные о непереносимости или аллергии на лекарственные препараты. У 2 больных обнаружили сопутствующие проявления хронического холецистита в фазе ремиссии, у 2 — ишемическую болезнь сердца. Почти все больные ($n=18$) получали лечение галавитом в первые часы поступления до начала применения традиционных методов лечения ОКИ — водно-кристаллоидных растворов, витаминов, спазмолитиков; при острой дизентерии и сальмонеллезе — до начала этиотропной терапии.

Положительный эффект наблюдали в группе больных, получивших галавит в 1-е сутки его применения. У большинства больных отмечали уменьшение степени интоксикации на 1-2-й день болезни. Так, общая слабость различной степени выраженности исчезла у 17 (85%) из 20 больных ОКИ на 1-2-е сутки после введения препарата и только у 3 (15%) больных — на 3-и сутки. Следует подчеркнуть, что и при позднем

поступлении (на 3-4-й день) больных ($n=6$) в стационар после применения галавита общая слабость у них исчезла на 2-й день использования препарата. Более высокую продолжительность проявления общей слабости (до 3-4 дней) отмечали у 1 больного сальмонеллезом и 1 — острой дизентерией. В контрольной группе больных, получавших традиционное лечение, проявление общей слабости у 65% больных сохранялось до 4-6 дней.

Другим синдромом интоксикации у наблюдаемых больных было повышение температуры тела у 9 пациентов до 38.5°C, у 7 — до 39.5°C. После введения галавита температура тела нормализовалась на 1-2-й день лечения у 13 (87.4%) больных и только у 3 больных сальмонеллезом, поступивших в больницу на 3-4-й день после начала болезни, повышение температуры тела купировалось на 4-й день после получения препарата. В контрольной группе у 11 из 18 больных температура тела нормализовалась на 4-6-й день.

Снижение аппетита отмечали у всех 20 наблюдавшихся больных с разными формами ОКИ. После введения галавита аппетит нормализовался у всех заболевших на 1-2-е сутки, исчезла тошнота, отмечаемая у 15 больных до лечения. Почти аналогичные результаты отмечены в контрольной группе больных, получавших традиционную дезинтоксикационную терапию.

Отмечавшаяся до введения препарата рвота ($n=14$) носила разный характер, от 1-2 раз в сутки до многократной при сальмонеллезе и ПТИ. После введения галавита рвота прекратилась у всех больных в течение 1-х суток. У 60.2% больных контрольной группы рвота прекрати-

лась на 2-3-й день болезни. Следует отметить, что при дезинтоксикационных мероприятиях интенсивность ее снижалась.

Боли в животе различной интенсивности (от умеренных до сильных) в подвздошных и околопупочной областях отмечали у всех 20 больных опытной и контрольной групп. После введения галавита у 14 (70.4%) больных боли в животе прекратились на 1-2-й день, а у остальных купировались на 3-й день. Более продолжительные сроки сохранения болей в животе наблюдали у больных острой дизентерией и ПТИ. У 55% больных контрольной группы боли в животе исчезли на 3-4-е сутки болезни, а у 25% — на 5-6-е сутки.

Характер диареи, выявляемой у больных, определялся формой болезни. При острой дизентерии наблюдали колитический стул: скудный, со слизью, иногда с прожилками крови. У больных сальмонеллезом и ПТИ — обильный, водянистый, с неприятным запахом. Частота стула при разных формах ОКИ колебалась от 4 до 20 раз в сутки. Аналогичную симптоматику ОКИ отмечали и в контрольной группе.

Большинство больных отмечали положительный эффект первые 1-2 дня приема галавита: стул нормализовался у 10 из 20 больных, у остальных — на 3-4-й день. Отмечена зависимость прекращения диареи от времени начала лечения галавитом (табл. 3).

Зависимость времени прекращения диареи от формы ОКИ недостоверна. В контрольной

группе у большинства больных (72%) диарея прекратилась на 3-8-й день болезни.

Эффективность галавита в снижении тяжести проявления разных форм ОКИ оценивали по предлагаемой программой исследования 3-балльной шкале: у 2 больных интоксикационный синдром исчез в течение 1-3-го дня болезни, что оценивали как полное снижение тяжести заболевания, у 2 — незначительно снизился в первые дни и исчез к 4-му дню лечения.

Общую оценку клинической эффективности и безопасности галавита проводили по 4-балльной шкале в зависимости от нозологических форм (табл. 4).

Таким образом, у всех 20 наблюдавшихся больных с различными формами ОКИ галавит оказал эффективное действие, которое у 90% ($n=18$) можно классифицировать как отличный и хороший эффект.

Следует подчеркнуть, что клинический эффект при применении галавита по предлагаемой схеме лечения наступал быстро. У большинства пролеченных больных он проявился в 1-2-й день приема. При сравнении эффективности использования галавита с результатами лечения традиционными методами дезинтоксикации, противовоспалительными средствами было выявлено, что применение галавита сокращает сроки лечения ОКИ на 2-4 дня. Это существенно с экономической точки зрения. Под влиянием галавита быстро (на 1-2-й день лечения) исчезают симптомы интоксикации и прекращается диарея.

Таблица 5. Активность компонентов микробицидной системы лейкоцитов у больных ОКИ на фоне лечения галавитом ($X \pm m$)

Группа	Период		Катионный белок	Гликоген	Кислая фосфатаза	Миелопероксидаза
Здоровые лица		50	123±1.5	179±1.2	60±1.2	202±1.0
Острая дизентерия	I	10	81±3.1***	238±3.0***	144±3.5**	108±3.2***
	II	10	108±3.6***	200±2.9***	82±3.6**	172±3.1***
	III	10	122±2.3**	176±2.1+	64±2.2+	188±3.0****
Сальмонеллез	I	4	84±5.1***	218±4.9***	117±3.6***	124±4.8***
	II	4	98±4.9***	201±4.6***	100±3.4***	154±4.6***
	III	4	120±3.8**	180±4.4*	90±2.8***	198±4.7*
Пищевая токсикоинфекция	I	6	91±1.1***	210±3.0***	115±4.0***	146±3.3***
	II	6	112±3.9*	200±2.8***	94±3.7***	173±3.4***
	III	6	122±3.5	179±3.1*	64±3.3°	201±3.2*

Примечание. Период разгара болезни (I), угасания клинических симптомов (II) и ранней реконвалесценции (III). * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, ° $p < 0.005$ по сравнению с группой здоровых лиц; + $p < 0.05$, ** $p < 0.001$ по сравнению с группой больных, получавших базисную терапию.

Наряду с высокой клинической эффективностью следует отметить хорошую переносимость галавита: ни у одного из пролеченных больных ОКИ не зарегистрировано нежелательных изменений в клинических анализах крови и мочи, биохимических исследованиях крови.

Изучение содержания интралейкоцитарных компонентов микробицидной системы крови у больных ОКИ (острая дизентерия, сальмонеллез, ПТИ) выявило однонаправленность сдвигов их активности во все периоды исследования как у больных, получавших базисную терапию, так и у больных, обследованных на фоне терапии галавитом. Изменение содержания внутриклеточных компонентов лейкоцитов в процессе терапии галавитом показало статистически более выраженную тенден-

цию к восстановлению исследуемых показателей под влиянием рассматриваемого препарата (табл. 5).

Таким образом, проведенные клинико-лабораторные исследования свидетельствуют о том, что у больных со среднетяжелой и тяжелой формами ОКИ, получавших галавит, был лучше лечебный эффект: уменьшилась длительность диарейного периода интоксикации и продолжительность стационарного лечения. Под влиянием галавита быстро нормализовались клинические, иммунологические и цитохимические показатели крови. Это доказывает целесообразность терапии галавитом в комплексном лечении больных ОКИ (острая дизентерия, ПТИ) с целью стимуляции факторов неспецифической резистентности организма.

ИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

© Коллектив авторов, 1999

КУПИРОВАНИЕ ЭНДОТОКСИНЕМИИ ГАЛАВИТОМ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

М.Т.Абидов, С.Г.Пак, Ю.А.Спесивцев,
М.Х.Турьянов, А.П.Хохлов, М.М.Хашкулов

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова, Москва

В настоящее время установлено, что эндотоксины всех грамотрицательных бактерий по своему химическому строению и биологическим свойствам аналогичны и отличаются лишь составом полисахаридной части, т.е. антигенной специфичностью [3,12].

Липополисахарид, попавший в кровь, образует комплекс с плазменным липопротеином высокой плотности. Биологическое значение взаимодействия эндотоксина с липопротеином, по-видимому, заключается в предупреждении фиксации липополисахарида на клетках и тканях и обеспечении специфического транспорта его к органам, в которых он инактивируется [3,7,10]. Биологическое действие эндотоксина разнообразно. Первыми объектами воздействия токсина в ранние сроки интоксикации являются клетки крови. Высвобождаемые при этом клетками активные соединения в значительной степени определяют развитие патологического процесса [3,9].

Лейкоциты играют большую роль в гуморальных и клеточных реакциях организма, направленных на борьбу с возбудителями инфекционных заболеваний и на поддержание гомеостаза в целом. Активация лейкоцитов стимулирует серию биохимических процессов, таких как накопление супероксидных анионов, высвобождение лизосомальных энзимов и инициация каскада арахидоновой кислоты [2,3,6].

Известно также, что некоторые нестероидные противовоспалительные средства, в частности аспирин и индометацин, подавляют в некоторой степени активность лейкоцитов [6]. Поэтому весьма важным представляется исследование состояния компонентов микробицидной системы нейтрофилов, участвующих в различных этапах фагоцитоза, при применении лекарственных средств, влияющих на активность лейкоцитов.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проведены на кроликах породы шиншилла массой 2 кг. Для моделирования сальмонеллезной эндотоксинемии животным в краевую вену уха вводили 1 мг/кг растворенного в физиологическом растворе эндотоксина *S. typhimurium*, очищенного методом Буавена (ЛД₅₀ 1.87 мг/кг). Верификацию развития эндотоксинемии проводили клинически и патологоанатомически.

Во все сроки исследования осуществляли постоянное наблюдение за животными. Все животные до и во время эксперимента находились в одинаковых условиях, получали одну и ту же диету.

В процессе развития заболевания оценивали общее состояние животных. В гранулоцитах кролика определяли активность миелопероксидазы по методу A.Sato [12] и содержание катионных белков [5]. Исследование активности восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест), как спонтанного, так и стимулированного, проводили в соответствии с методом [13] в модификации Б.С.Нагоева [1,4]. Все цитохимические показатели учитывали в условных единицах [8].

Во всех случаях у животных в течение 30 мин после введения эндотоксина развивалась сальмонеллезная интоксикация с характерными для нее проявлениями: тахикардией, изменением частоты дыхания, потерей аппетита, адинамией, диареей и т.д. Животные 1-й группы получали аспирин (200 мг/кг массы), 2-й — индометацин (10 мг/кг массы). Индометацин и аспирин вводили в желудок с помощью резинового зонда. Кроликам 3-й группы внутривенно вводили растворенный в физиологическом растворе галавит в дозе 10 мг/кг массы. Животные контрольной группы получали внутривенно соответствующее количество физиологичес-

кого раствора. В группах было по 10 животных. Все лекарственные препараты и физиологический раствор вводили однократно через 30 мин после инъекции эндотоксина. Определение диапазона терапевтических доз препарата для купирования симптомов интоксикации проводили, вводя внутривенно животным разных экспериментальных групп (из 6 особей) по 1, 2, 3, 5, 10, 25, 50, 75 и 100 мг/кг галавита.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Через 30 мин после введения сальмонеллезного эндотоксина у кроликов появились первые симптомы интоксикации, полная картина которой разворачивалась через 3 ч от начала эксперимента. Отмечались адинамия, повышение температуры на 1-2°C, учащение дыхания, тахикардия, отказ от пищи и воды. Спустя 40-50 мин к симптомам интоксикации присоединилась диарея. Из 10 животных контрольной группы 5 кроликов погибли в течение 1-х суток, из них 2 — в течение первых 3 ч эксперимента. Обнаруженные при вскрытии морфофункциональные изменения органов позволили подтвердить наблюдающуюся у экспериментальных животных сальмонеллезную интоксикацию, а у некоторых животных эндотоксиновый шок.

В группе животных, получавших галавит, летальных исходов не зафиксировано, тогда как в группе животных, леченных аспирином, в течение 1-х суток погибли 2 кролика, а в группе получавших индометацин — 1.

Сравнение эффективности лекарственных препаратов показало, что в группе животных, получавших аспирин, купирование симптомов интоксикации происходило в течение 30 ± 5.0 ч после применения лекарственного препарата. В группе животных, леченных индометацином, эти симптомы исчезали в течение 18 ± 2.5 ч.

Внутривенное введение галавита на фоне проявления симптомов интоксикации показало его более высокую эффективность в купировании клинических симптомов сальмонеллезной эндотоксинемии по сравнению с ингибиторами биосинтеза простагландинов и нестероидными противовоспалительными средствами. В этой группе животных купирование диареи происходило в течение 1 ± 0.5 ч.

В ходе эксперимента нами отмечена зависимость терапевтической эффективности от дозы введенного препарата, что побудило к проведению серии опытов по выявлению оптимальной терапевтической дозы исследуемого препарата. Об эффективности дозы препарата суди-

ли по времени исчезновения симптомов интоксикации. Быстрое купирование симптомов сальмонеллезной интоксикации выявлено лишь в диапазоне доз 5-50 мг/кг масса. Дозы 1-3 мг/кг практически не оказывали влияния на течение патологического процесса и не предотвращали летального исхода. Аналогичная ситуация отмечена и при введении больших количеств (75-100 мкг/кг) препарата. Это говорит о необходимости рекомендовать применение галавита в строго определенном диапазоне доз (5-50 мг/кг масса). При этом побочных эффектов при введении предлагаемого препарата не отмечено.

Полученные данные свидетельствуют о том, что индометацин является более эффективным средством по сравнению с аспирином в плане купирования симптомов интоксикации. Анализируя эти результаты, необходимо привести данные литературы, свидетельствующие о резкой активации синтеза простагландинов при экспериментальном воспроизведении сальмонеллеза, холеры и коли-инфекции [7,10]. Повышение уровня простагландинов закономерно влечет за собой изменение функционального состояния различных органов и систем, нарушение проницаемости мембран, развитие диарейного синдрома. Индометацин, ингибируя синтез простагландинов, которые ответственны за синтез циклических нуклеотидов и проницаемость мембран, уменьшает дальнейшее развитие симптомов интоксикации [11,12].

Учитывая быстрый эффект галавита, можно предположить отличный от индометацина механизм действия, блокирующий на более ранних этапах действие токсина.

Известно, что эндотоксины грамотрицательных бактерий, являясь активаторами лейкоцитов, увеличивают синтез последними интерлейкинов и фактора некроза опухоли. В настоящее время в литературе широко обсуждается участие и даже возможная ведущая роль последних в развитии септических состояний и токсического шока [9,12]. Авторы считают, что фактор некроза опухоли ответствен за различные токсические симптомы, такие как лихорадка, слабость, головная боль, тошнота, рвота. Одним из проявлений действия этого цитокина является запуск каскада арахидоновой кислоты, приводящий к увеличению уровня простагландинов.

При изучении микробицидной системы нейтрофильных гранулоцитов в условиях применения галавита показано, что спустя 30 мин после введения эндотоксина сальмонелл экспериментальным животным происходит глубокое угнетение всех звеньев неспецифической защиты

лейкоцитов. При этом если к 3 ч исследования уровень катионных белков имеет тенденцию к повышению, то показатели миелопероксидазы и НСТ-теста минимальны. В последующие сроки наблюдения (24-28 ч), хотя показатели катионных белков, миелопероксидазы и НСТ-теста возрастают, все они остаются более низкими, чем физиологические.

Показатели микробицидной системы при применении галавита существенно отличаются от показателей контрольной группы. Так, к 3-м часам эксперимента уровень катионных белков в 1.5 раза превышал показатели контрольной группы, а активность миелопероксидазы и параметры НСТ-теста в несколько раз превосходили контрольные значения. К 48 ч исследования содержание катионных белков в группе животных, леченных препаратом, составляло 168.3 ± 4.7 ед., что достоверно ($p < 0.05$) выше контрольных значений (146.3 ± 8.2). Уровень миелопероксидазы к этому сроку был в 3 раза выше, чем в контрольной группе, а показатели НСТ-теста при применении препарата соответствовали физиологической норме здоровых животных.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что применение галавита при экспериментальной сальмонеллезной эндотоксинемии увеличивает резервные возможности неспецифической защиты макроорганизма. Необходимо подчеркнуть, что динамические изменения показателей микробицидной системы гранулоцитов коррелировали с клиническими

проявлениями интоксикации, а также с морфологическими изменениями тонкой кишки экспериментальных животных.

Галавит, регулируя биосинтез активных веществ, контролирующих иммунные реакции, опосредованно стабилизирует базальную мембрану сосудов у гистиона.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Нагоев Б.С.* // Лаб. дело. - 1983. - № 8. - С. 7-11.
2. *Нагоев Б.С.* Очерки о нейтрофильном гранулоците. - Нальчик, 1986.
3. *Пак С.Г., Турьянов М.Х., Пальцев М.А.* Сальмонеллез. - Москва, 1988.
4. *Покровский В.И., Нагоев Б.С.* НСТ-тест нейтрофильных гранулоцитов и его клиническое значение. - Нальчик, 1983.
5. *Шубич М.Г.* // Цитология. - 1974. - Т. 16, № 10. - С. 1321-1322.
6. *Babior B.M.* // Blood. - 1984. - Vol. 64, N 5. - P. 959-966.
7. *Bradley S.G.* // Annu. Rev. Microbiol. - 1979. - Vol. 33. - P. 67-94.
8. *Kaplow L.S.* // Blood. - 1955. - Vol. 10, N 10. - P. 1023-1029.
9. *Matuchensky C., Bernier J.J.* // Gastroenterology. - 1973. - Vol. 64, N 6. - P. 1111-1118.
10. *McKay D.G., Margaretten W., Csavossy G.* // Lab. Invest. - 1966. - Vol. 15. - P. 1815-1829.
11. *Morrison D.C., Rudbach J.A.* // Contemp. Top. Mol. Immunol. - 1981. - Vol. 8. - P. 187-218.
12. *Sato A.* // Am. J. Dis. Child. - 1928. - Vol. 29, N 3. - P. 311-316.
13. *Stuart J., Gordon P.A., Lee T.R.* // Histochem. J. - 1975. - Vol. 7. - P. 471-487.

© М.Т.Абидов, 1999

ПРОФИЛАКТИКА ГАЛАВИТОМ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ПЛЕВРОПНЕВМОНИИ, ВЫЗВАННОЙ *BACILLUS SUBTILIS* И *HAEMOPHILUS PLEUROPNEUMONIAE*

М.Т.Абидов

Центр современной медицины “Медикор”, Москва

В настоящее время наряду с острыми кишечными инфекциями большое место в структуре инфекционной патологии занимают заболевания верхних дыхательных путей, вызываемые *Haemophilus pleuropneumoniae*. Этим заболеваниям подвержены сельскохозяйственные животные, в частности поросята. Заболевание встречается как в Америке, так и в Европе. Хотя возбудитель описан около 20 лет назад, до сих пор ему посвящены многочисленные публикации. Актуальность проблемы заключается в том, что существующие методы лечения и профилактики данного заболевания недостаточно эффективны. Вопросом дискуссии остается патогенез заболевания. Трудности состоят также в наличии большого числа серотипов возбудителя и в его распространенности.

Заболевание характеризуется острым течением и поражает животных любого возраста. Наиболее подвержены ему 3-месячные поросята. Их смертность составляет до 40%.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования проводили на поросятах белой породы массой 30-40 кг, которых инфицировали в закрытой герметично камере. Бактериальную суспензию, состоящую из *Bacillus subtilis* (15 мл, 1.2×10^9 микробных тел/мл) и *Haemophilus pleuropneumoniae* (15 мл, 3×10^{10} микробных тел/мл), вводили в камеру аэрозолем с помощью распылителя в течение 10 мин. Микробную взвесь готовили перед экспериментом. Поросят помещали в камеру непосредственно перед введением аэрозоля и удаляли как можно быстрее в конце установленного времени. При этом в камеру поступает только тот воздух, который подается через распылитель (4.8 л/мин) в течение установленного времени.

За среднюю концентрацию микроорганизмов в камере принимали около 20 живых бак-

терий на 1 л воздуха. Это значит, что поросята массой до 20 кг вдохнут не более 350 бактерий. 40-килограммовые поросята (7 поросят массой 30 ± 2 кг, 1 — 40 кг) будут вдыхать не более 6×10^6 бактерий.

Использовали 3 группы животных по 4 особи. Животные были разделены методом случайной выборки. Все поросята как до эксперимента, так и во время опыта находились в одинаковых условиях.

1-ю группу животных ($n=4$) через 1 ч от начала эксперимента повторно помещали в камеру, в которую с помощью распылителя вводили 800 мг галавита в 30 мл стерильного физиологического раствора в течение 10 мин. Затем поочередно помещали в камеру животных 2-й и 3-й групп (по 4 поросенка в каждой группе) и распыляли по 30 мл стерильного физиологического раствора. Спустя 2 ч с момента заражения подопытным животным 1-й группы внутримышечно вводили 800 мг галавита и натриевой соли галавита в соотношении 1:1 в 10 мл физиологического раствора. Животным 2-й группы (контрольной) вводили 10 мл стерильного физиологического раствора внутримышечно, свиньям 3-й группы внутримышечно вводили 800 мг галавита.

Животные находились под постоянным визуальным контролем с целью выявления клинических проявлений заболевания. Через каждые 3 ч им измеряли температуру, частоту дыхания и частоту сердечных сокращений. Следили за интенсивностью сердечных сокращений, за темпом нарастания одышки и кашля. Все данные заносили в учетную карту животного.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Спустя 2 ч после ингаляции микробной взвеси у 5 поросят (один из контрольной и по 2 из 2-й и 3-й) появились первые признаки забо-

левания в виде адинамии и учащения дыхания. Через 3 ч у всех поросят отмечали гипертермию, а часом позже у 11 поросят появились начальные признаки инфекционного процесса. У одного поросенка (1-я группа, масса 40 кг) наблюдали одышку, тахипноэ, тахикардию, более выраженную адинамию, температуру тела — на 2°C выше, чем у остальных животных.

Клинические проявления инфекционного процесса в контрольной группе нарастали лавинообразно. Через 12 ч от начала эксперимента один поросенок погиб на фоне токсического шока и тромбогеморрагического синдрома. На вскрытии в легких обнаружили обширные геморрагии, отечные альвеолы, с дилатацией лимфатических сосудов, тромбоз кровеносных сосудов вследствие эндотоксинемии, множественные некротические изменения паренхимы, дистрофические изменения в миокарде. Печень была уменьшена в размере, белая, по-видимому, за счет ДВС-синдрома и гипоксии органа. Смерть наступила от некротизирующей, геморрагической пневмонии (тромбогеморрагического синдрома) на фоне токсического шока.

Через 24 ч погибли по одному поросенку из каждой группы, через 48 ч погибли 1 животное 3-й группы и 2 — контрольной, остальные животные 2-й группы были в тяжелом состоянии, клинические проявления характеризовались сильной адинамией, одышкой, влажным кашлем, гипертермией, тахикардией, отказом от пищи и воды.

Через 48 ч исследования у одного животного 1-й группы не отмечали никаких признаков заболевания. Он был бодр, имел хороший аппетит и нормальную температуру тела, хотя в течение 1-х суток у него регистрировали небольшой субфебрилитет. У остальных животных 1-й группы отмечали адинамию, снижение аппетита, тахипноэ без кашля, у одного поросенка была небольшая одышка.

Необходимо подчеркнуть, что у погибшего поросенка, получавшего препарат, при вскрытии в легких обнаружили изменения, аналогичные контрольной группе, но с менее выраженными некротическими проявлениями. В сердце каких-либо изменений не выявлено. Печень визуально не изменена, обычных размеров, красного цвета, что говорит об антигипоксическом действии препарата. В кишечнике обнаружены единичные повреждения, что явилось следствием, по-видимому, паразитарного заболевания.

По истечении 72 ч 3 поросенка из контрольной группы погибли от некротической плевропнев-

монии на фоне токсического шока. На вскрытии у погибших животных во всех органах были обнаружены сходные изменения. Один поросенок 2-й группы был жив, состояние его расценили как среднетяжелое.

Через 3 сут в 1-й группе один поросенок был практически здоров и не имел каких-либо признаков инфекционного процесса. Состояние второго животного можно было расценить как среднетяжелое, оно характеризовалось адинамией, повышением температуры, снижением аппетита, тахипноэ без одышки, тахикардией. Симптомы поражения легких у третьего животного были более выражены: тахипноэ и сухой кашель, тахикардия, отсутствие аппетита, адинамия. В течение 72 ч в 3-й группе пали 2 поросенка. У одного из выживших животных симптомы заболевания были более выражены, у другого — температура тела оставалась высокой, наблюдали гиперемия кожных покровов, одышка, сухой кашель.

Как отмечают многие исследователи, лечение плевропневмонии, вызванной *Haemophilus pleuropneumoniae*, вызывает большие трудности, т.к. болезнь начинается остро и протекает фульминантно. Критическими являются первые 4 дня, затем больные животные спонтанно или под действием антибиотиков выздоравливают, хотя некротические изменения в легких остаются.

Разбирая причину быстрого течения заболевания, уместно вспомнить исследования, проведенные В. Devis [2], продемонстрировавшие токсическое действие эндотоксина данного возбудителя на альвеолярные макрофаги поросенка. Наверное, патогенез геморрагической плевропневмонии нельзя объяснить только этим механизмом. Наши исследования подтвердили, что основным очагом патологического процесса при этом заболевании являются легкие, и основную роль в определении исхода инфекционного процесса играют альвеолярные макрофаги. Можно полагать, что в контрольной группе животных повреждение паренхимы легких происходит не столько эндотоксинами *Haemophilus pleuropneumoniae*, сколько токсическими продуктами активированного макрофага. Галавит снимает клинические симптомы интоксикации. Галавит, как известно, оказывает и антиоксидантное действие. При непосредственном контакте он ингибирует гиперактивность макрофагов и усиливает активность лейкоцитов, поэтому, вероятно, препарат действует эффективно только при сочетанном применении, предохраняя паренхиму легких от вредного воздействия метаболитов активированного макрофага.

Следует особо подчеркнуть, что важным моментом является правильный подбор дозы и времени введения препарата. Эти предположения подтверждаются проведенными исследованиями. Если вводить препарат до или в момент гиперактивации макрофагов и подавить интенсивность образования супероксиданион-радикалов и их метаболитов, то можно полностью или частично купировать развитие патологического процесса.

Проведенные исследования с комплексным (ингаляционным и внутримышечным) применением галавита показали высокую терапевтическую эффективность в купировании геморрагической плевропневмонии в эксперименте. Введение галавита только внутримышечно оказалось недостаточным для лечения животных.

Несмотря на положительный эффект галавита, необходимо продолжить исследования по уточнению времени назначения препарата сельскохозяйственным животным, инфицированным *Haemophilus pleuropneumoniae* и *Bacillus subtilis*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Davidson L. // Cornell Vet. - 1980.
2. Devis B. // Infect. Immun. - 1980.
3. Nielsen R. // Nord. Vet. Med. - 1970.
4. Nielsen R. // Ibid. - 1973.
5. Osbone A.D. et al. // Can. J. Comp. Med. - 1985.
6. Schiefer B. // Ibid. - 1974.
7. Sebunya T. // Am. J. Vet. Res. - 1983.
8. Sebunya T. // Ibid. - 1983.
9. Shope R.E. // L. Exper. Med. - 1964.

© Коллектив авторов, 1999

КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ ГАЛАВИТОМ

Б.С.Нагоев, М.Т.Абидов, М.И.Иванова, И.Х.Нагоева

Кафедра инфекционных болезней Кабардино-Балкарского государственного университета, Нальчик;
Центр современной медицины "Медикор", Москва

Лечение вирусных гепатитов остается одной из наиболее актуальных проблем в инфекционной заболеваемости человека. В материалах ВОЗ и в программах по здравоохранению многих государств борьба с вирусными гепатитами рассматривается как одна из важнейших задач.

Цель настоящего исследования — определение эффективности галавита в комплексном лечении больных вирусным гепатитом В и сравнение его действия с традиционными методами. Галавит вводили коротким курсом внутримышечно по 100 мг через день по 5-7 инъекций на курс. Эффективность препарата оценивали, помимо клинического выздоровления больных, по нормализации уровня внутриклеточных компонентов микробицидной системы лейкоцитов и показателям НСТ-теста. Исследо-

вания катионного белка лейкоцитов проводили по методике [5] в модификации Б.С.Нагоева, миелопероксидазы по [12], гликогена по Шабашу, кислой фосфатазы с помощью реакции азосочетания по Goldberg и Barba в модификации В.И.Дубецкого. НСТ-тест выполняли по методу [13] в модификации Б.С.Нагоева с полуколичественным учетом белка в клетке, как описано [8].

На кафедре инфекционных болезней Кабардино-Балкарского университета при лечении у 24 больных вирусным гепатитом В в комплексе с базисной терапией применяли галавит. Известно, что этот препарат оказывает антиоксидантное действие и способен обратимо ингибировать активность макрофагов в очаге воспаления, снижать синтез фактора некроза опухоли (ФНО), интерлейкина-1 (ИЛ-1), других биологически активных соединений, ответственных за развитие токсического синдрома [1]. Одновременно он повышает функционально-метаболическую активность лейкоцитов и усиливает неспецифическую резистентность организма [2]. Препарат хорошо зарекомендовал себя в лечении острых бактериальных инфекций (сальмонеллез, дизентерия). Нами галавит был применен в комплексном лечении больных вирусным гепатитом В. Можно утверждать, что при приеме галавита самочувствие больных и улучшалось быстрее, чем при традиционном лечении. Длительность интоксикации сократилась на 6 дней, желтушного периода — на 3 дня. Уровень билирубина при применении галавита нормализовался на 6 дней раньше, чем в группе сравнения, сократилось время пребывания больных в стационаре.

В контрольную группу вошли больные вирусным гепатитом В, соответствующие по возрасту, полу, и тяжести заболевания пациентам, принимавшим галавит.

Хороший результат продемонстрировал апробируемый препарат на ранних стадиях болезни.

Таблица 1. Динамика содержания гликогена в лейкоцитах у больных вирусным гепатитом В в зависимости от метода лечения, усл. ед.

Метод лечения	Период болезни	Число обследованных	$M_{\min} - M_{\max}$	$M \pm m$
Здоровые лица Базисная терапия		50	144-216	180±2.3
	I	56	55-155	70±1.7*
	II	52	79-173	99±2.8*
	III	45	92-186	142±3.1*
Базисная терапия+галавит	IV	24	115-211	175±5.0
	I	24	64-125	78±4.1*
	II	23	130-190	63±3.9**
	III	21	166-212	184±3.9*
	IV	20	148-211	183±3.8

Примечание. Здесь и в табл. 2-5: период разгара болезни (I), спада желтухи (II), ранней реконвалесценции (III) и 1 мес после выписки из стационара (IV). * $p < 0.001$ по сравнению со здоровыми лицами; ** $p < 0.001$ по сравнению с больными, получавшими только базисную терапию.

Таблица 2. Динамика содержания катионного белка в лейкоцитах больных вирусным гепатитом В в зависимости от метода лечения, усл. ед.

Метод лечения	Период болезни	Число обследованных	$M_{\min} - M_{\max}$	$M \pm m$	
Здоровые лица		50	164-150	125±2.7	
	Базисная терапия	I	56	30-54	41±0.7*
		II	50	40-96	60±1.7*
		III	41	49-126	77±2.7*
IV		30	76-146	96±3.1*	
Базисная терапия+галавит	I	24	40-58	43±1.0*	
	II	22	114-174	114±3.4*	
	III	21	117-175	122±6.5*	
	IV	18	115-173	119±3.7*	

Изучение содержания гликогена, катионно-го белка и активности миелопероксидазы лейкоцитов показало, что в процессе развития вирусного гепатита В происходит их достоверное угнетение ($p < 0.001$) с минимумом в период разгара заболевания. Затем постепенно ступенчато эти показатели повышаются и нормализуются только в периоде поздней реконвалесценции, т.е. через 1 мес после выписки из стационара. Внутриклеточный уровень катионного белка, гликогена и активности миелопероксидазы нормализовался под влиянием галавита быстрее, и в периоде ранней реконвалесценции активность внутриклеточных компонентов была

Таблица 4. Динамика активности кислой фосфатазы лейкоцитов у больных вирусным гепатитом В в зависимости от метода лечения, усл. ед.

Метод лечения	Период болезни	Число обследованных	$M_{\min} - M_{\max}$	$M \pm m$	
Здоровые лица		30	34-102	62±3.0	
	Базисная терапия	I	20	71-129	109±3.9*
		II	19	67-120	95±3.4*
		III	18	64-100	83±3.0*
IV		16	56-100	76±3.2*	
Базисная терапия+галавит	I	24	74-130	115±2.9*	
	II	24	49-119	72±3.9**	
	III	21	44-105	69±3.5*	
	IV	19	35-97	60±4.0*	

Таблица 3. Динамика активности миелопероксидазы лейкоцитов у больных вирусным гепатитом В в зависимости от метода лечения, усл. ед.

Метод лечения	Период болезни	Число обследованных	$M_{\min} - M_{\max}$	$M \pm m$	
Здоровые лица		50	169-236	204±2.1	
	Базисная терапия	I	56	50-120	102±2.0*
		II	50	97-198	125±3.2*
		III	41	111-202	147±3.3*
IV		30	132-208	168±3.7*	
Базисная терапия+галавит	I	24	61-132	110±43.7*	
	II	24	96-200	144±35.4**	
	III	22	135-212	200±4.3*	
	IV	20	145-209	199±3.9*	

не достоверной по сравнению со здоровыми лицами (табл. 1-3).

У больных вирусным гепатитом В повышалась активность лизосомальной кислой фосфатазы в нейтрофилах, достигая максимума в период разгара заболевания и постепенно снижаясь в стадиях спада желтухи и ранней реконвалесценции. Показатели возвращались в норму в периоде поздней реконвалесценции. По нашим данным, активность кислой фосфатазы у пациентов, получавших в комплексном лечении галавит, снижалась со стадии спада желтухи, а в периоде ранней реконвалесценции достоверно не отличалась от уровня таковой у здоровых лиц (табл. 4).

Таблица 5. Динамика показателей НСТ-теста лейкоцитов у больных вирусным гепатитом В в зависимости от метода лечения, усл. ед.

Метод лечения	Период болезни	Число обследованных	$M_{\min} - M_{\max}$	$M \pm m$	
Здоровые лица		30	34-102	12±30.8	
	Базисная терапия	I	20	71-129	58±2.9*
		II	19	67-120	48±2.5*
		III	18	64-100	43±2.8*
IV		16	56-100	19±2.2*	
Базисная терапия+галавит	I	24	39-156	66±24.4*	
	II	24	15-65	35±3.4**	
	III	22	8-20	14±0.7*	
	IV	19	4-28	12±1.5*	

Мы продемонстрировали, что у больных вирусным гепатитом В в периоды разгара заболевания, спада желтухи и ранней реконвалесценции значительно повышались показатели НСТ-теста, которые возвращались к норме через 1 мес после выписки из стационара. У больных, получавших галавит, показатели достоверно снижались в период спада желтухи и нормализовались в периоде ранней реконвалесценции (табл. 5).

ЛИТЕРАТУРА

1. *Нагоев Б.С.* // Лаб. дело. - 1983. - № 8. - С. 7-11.
2. *Нагоев Б.С.* Очерки о нейтрофильном гранулоците. - Нальчик, 1986.
3. *Пак С.Г., Турьянов М.Х., Пальцев М.А.* Сальмонеллез. - М., 1988.
4. *Покровский В.И., Нагоев Б.С.* НСТ-тест нейтрофильных гранулоцитов и его клиническое значение. - Нальчик, 1983.
5. *Шубич М.Г.* // Цитология. - 1974. - Т. 16, № 10. - С. 1321-1322.
6. *Babior B.M.* // Blood. - 1984. - Vol. 64, N 5. - P. 959-966.
7. *Bradley S.G.* // Annu. Rev. Microbiol. - 1979. - Vol. 33. - P. 67-94.
8. *Kaplow L.S.* // Blood. - 1955. - Vol. 10, N 10. - P. 1023-1029.
9. *Matuchensky C., Bernier J.J.* // Gastroenterology. - 1973. - Vol. 64, N 6. - P. 1111-1118.
10. *McKay D.G., Margaretten W., Csavossy G.* // Lab. Invest. - 1966. - Vol. 15. - P. 1815-1829.
11. *Morrison D.C., Rudbach J.A.* // Contemp. Top. Mol. Immunol. - 1981. - Vol. 8. - P. 187-218.
12. *Sato A.* // Am. J. Dis. Child. - 1928. - Vol. 29, N 3. - P. 311-316.
13. *Stuart J., Gordon P.A., Lee T.R.* // Histochem. J. - 1975. - Vol. 7. - P. 471-487.

© Б.С.Нагоев, Р.П.Князев, 1999

НОВЫЕ ПОДХОДЫ В ЛЕЧЕНИИ РОЖИСТОГО ВОСПАЛЕНИЯ

Б.С.Нагоев, Р.П.Князев

Кафедра инфекционных болезней Кабардино-Балкарского государственного университета, Нальчик;
Центр современной медицины "Медикор", Москва

В развитии рожистого воспаления помимо самого возбудителя заболевания (β -гемолитического стрептококка группы А) большое значение имеет активность нейтрофильных гранулоцитов и тканевых макрофагов. Недостаточность микробицидной системы нейтрофилов и выброс активированными макрофагами биологически активных соединений и реакционноспособных радикалов способствуют возникновению болезни и поддерживают патологический процесс.

Целью данного исследования было определение эффективности действия 2% мази галавита и сравнение ее с другими препаратами — димексид, синтомициновая эмульсия, применяемыми местно. Эффективность препарата оценивали по клиническому выздоровлению больных и по нормализации интралейкоцитарных компонентов микробицидной системы крови.

Таблица 1. Изменение содержания катионного белка в лейкоцитах у больных рожей в ходе лечения, усл. ед.

Группа	Период болезни	$X_{\min}-X_{\max}$	$X \pm m$	+S
Здоровые (n=50) 2% мазь галавита (n=25)		88-154	124 \pm 2.1	14.7
	I	63-135	90 \pm 3.6***	18.3
	II	65-138	115 \pm 3.7*	18.5
Раствор димексида (n=25)	III	88-156	126 \pm 3.5*	17.3
	I	63-136	92 \pm 3.7***	18.5
	II	72-124	105 \pm 2.6***	13.2
Синтомициновая эмульсия (n=18)	III	81-142	116 \pm 3.1*	15.5
	I	71-128	89 \pm 3.7***	15.6
	II	71-128	89 \pm 3.7***	15.6
	III	86-145	114 \pm 3.9**	16.2

Примечание. Здесь и в табл. 2 и 3: период разгара (I), угасания клинических симптомов (II) и реконвалесценции (III); * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ по сравнению со здоровыми лицами; * $p < 0.05$, ** $p < 0.001$ по сравнению с соответствующим периодом в группе больных, леченных галавитом.

Исследование катионного белка лейкоцитов проводили по методике [5] в модификации Б.С.Нагоева, миелопероксидазы по [12], гликолена по Шабашу с полуколичественным учетом количества белка в клетке по [8].

У 25 больных рожей, помимо общепринятого лечения, местно применяли 2% мазь галавита, разрешенную к клиническому применению Государственным фармакологическим комитетом РФ как дезинтоксикационный и противовоспалительный препарат. Препарат хорошо зарекомендовал себя при лечении таких острых бактериальных инфекций, как сальмонеллез и дизентерия. При лечении рожистого воспаления галавит применяли впервые. Эффективность галавита (1-я группа, $n=25$) сравнивали с результатами лечения при применении местно димексида (2-я группа, $n=25$) и синтомициновой эмульсии (3-я группа, $n=18$). 2% мазь галавита накладывали ежедневно в течение 5-10 дней на пораженную поверхность больным с эритематозной формой рожистого воспаления со среднетяжелым или тяжелым течением заболевания.

Таблица 2. Изменение содержания гликогена в лейкоцитах у больных рожей в ходе лечения, усл. ед.

Группа	Период болезни	$X_{\min}-X_{\max}$	$X \pm m$	+S
Здоровые (n=50) 2% мазь галавита (n=25)		146-210	180 \pm 2.0	14.2
	I	184-242	223 \pm 2.9***	14.7
	II	176-218	189 \pm 2.1***	10.6
Раствор димексида (n=25)	III	168-210	178 \pm 2.1*	10.7
	I	181-244	227 \pm 3.2***	16.0
	II	173-228	201 \pm 2.8***	13.9
Синтомициновая эмульсия (n=18)	III	164-212	181 \pm 2.4*	12.2
	I	180-248	226 \pm 4.3***	18.6
	II	177-226	202 \pm 3.2****	13.5
	III	168-210	179 \pm 2.3**	11.5

Таблица 3. Изменение активности миелопероксидазы лейкоцитов у больных рожей в ходе лечения, усл. ед.

Группа	Период болезни	$X_{\min}-X_{\max}$	$X \pm m$	+S
Здоровые (n=50)		182-230	204±1.6	11.5
2% мазь галавита (n=25)	I	109-194	146±4.3***	21.6
	II	118-198	178±4.0*	20.3
	III	152-222	205±3.6*	17.8
Раствор димексида (n=25)	I	98-186	146±4.5***	22.5
	II	116-201	167±4.3***	21.6
	III	164-218	197±2.7*	13.7
Синтомициновая эмульсия (n=18)	I	111-191	147±5.2***	21.9
	II	122-198	165±4.2*****	20.8
	III	167-216	195±2.5**	18.9

Сравнение результатов лечения 3 групп больных показало, что при использовании в комплексной терапии галавита выявлен более выраженный терапевтический эффект, чем во 2-й и 3-й группах, получавших димексид и синтомициновую эмульсию. После наложения 2% мази уменьшалась боль, исчезало чувство жжения, быстрее проходили отек, гиперемия, симптомы интоксикации. Срок пребывания таких больных в стационаре сократился в среднем на 4-5 дней по сравнению с больными, не получившими галавита. Непереносимости препарата не отмечено.

Изучение содержания катионного белка лейкоцитов в динамике рожистого воспаления выявило значительное снижение внутриклеточного уровня протеина и активности миелопероксидазы, наиболее выраженное в период разгара заболевания (табл. 1-3). В период угасания клинических симптомов параллельно положительной динамике заболевания происходило существенное возрастание содержания катионного белка в лейкоцитах. Уровень внутриклеточного катионного белка и активности миелопероксидазы быстро нормализовался под влиянием галавита и в период ранней реконвалесценции не обнаруживал достоверной разницы с таковым у здоровых лиц. Менее эффективным оказалось лечение больных димексидом (2-я группа) и синтомициновой эмульсией (3-я группа).

Таким образом, результаты клинических и цитохимических сопоставлений 3 групп боль-

ных, получавших галавит, димексид и синтомициновую эмульсию, свидетельствует о более выраженной эффективности галавита в комплексном лечении среднетяжелых и тяжелых форм рожистого воспаления.

ЛИТЕРАТУРА

1. Нагоев Б.С. // Лаб. дело. - 1983. - № 8. - С. 7-11.
2. Нагоев Б.С. Очерки о нейтрофильном гранулоците. - Нальчик, 1986.
3. Пак С.Г., Турьянов М.Х., Пальцев М.А. Сальмонеллез. - Москва, 1988.
4. Покровский В.И., Нагоев Б.С. НСТ-тест нейтрофильных гранулоцитов и его клиническое значение. - Нальчик, 1983.
5. Шубич М.Г. // Цитология. - 1974. - Т. 16, № 10. - С. 1321-1322.
6. Babior B.M. // Blood. - 1984. - Vol. 64, N 5. - P. 959-966.
7. Bradley S.G. // Annu. Rev. Microbiol. - 1979. - Vol. 33. - P. 67-94.
8. Kaplow L.S. // Blood. - 1955. - Vol. 10, N 10. - P. 1023-1029.
9. Matuchensky C., Bernier J.J. // Gastroenterology. - 1973. - Vol. 64, N 6. - P. 1111-1118.
10. McKay D.G., Margaretten W., Csavossy G. // Lab. Invest. - 1966. - Vol. 15. - P. 1815-1829.
11. Morrison D.C., Rudbach J.A. // Contemp. Top. Mol. Immunol. - 1981. - Vol. 8. - P. 187-218.
12. Sato A. // Am. J. Dis. Child. - 1928. - Vol. 29, N 3. - P. 311-316.
13. Stuart J., Gordon P.A., Lee T.R. // Histochem. J. - 1975. - Vol. 7. - P. 471-487.

© Коллектив авторов, 1999

ГАЛАВИТ В ЛЕЧЕНИИ ОСЛОЖНЕНИЙ УРОГЕНИТАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ

М.В.Нелюбов, М.М.Хашкулов, С.Н.Киппер, Е.Л.Мулик, Р.В.Лютов

Центр современной медицины “Медикор”

Наличие большого количества больных с острой и хронической патологией урогенитальной сферы обусловлено повышенным контактом органов репродукции и мочевого выделения с окружающей средой, а также анатомической близостью анальной области. Это создает предпосылки для инвазии микроорганизмов через влажную среду у женщин и уретру у мужчин. Активность тканевых макрофагов в эпителии мочевого пузыря приводит к развитию местного воспаления, проявляющегося симптомами уретрита, простатита, вагинита, кольпита и наряду с гормональными нарушениями может являться фактором, предрасполагающим к персистенции микроорганизмов с восходящим инфицированием. Гиперактивность макрофагов — одна из причин возникновения и хронизации многих болезней.

Применение антибиотиков и гормонов в терапии гинекологических заболеваний является в настоящее время единственным радикальным средством нехирургического лечения. В роли противовоспалительных препаратов применяются, как правило, нестероидные противовоспалительные средства. Однако существование большого количества хронических, резистентных к терапии, заболеваний женской и мужской мочеполовой системы свидетельствует о недостаточной эффективности признанных схем лечения. Это стимулирует поиск новых лекарственных средств, воздействующих на систему иммунитета.

Осложнения хронических и латентных заболеваний мочеполовой системы — проблема огромного масштаба. Только одно бесплодие, которое является зачастую следствием хронического воспаления, приносит колоссальный ущерб.

Урогенитальные инфекции являются одними из наиболее частых среди бактериальных. В последние годы в качестве этиологического фактора все чаще выделяются атипичные микроорганизмы, такие как хламидии, микоплазмы, уреаплазмы и др. Диагностика заболеваний, вызванных этими возбудителями, сложна. Клиническая картина часто имеет стертый характер. По

этой причине в последние годы в схемах терапии чаще присутствуют такие препараты, как тетрациклин, макролиды и др. Между тем необходим поиск альтернативных схем лечения в случаях хронической инфекции, а также тех, при которых предшествующая терапия оказалась неэффективной. Следует отметить, что подобные явления могут быть обусловлены персистенцией инфекции, в основе которой лежат нарушения иммунного статуса.

Наличие препарата, который действует на иммунные взаимосвязи, купируя воспалительный процесс и одновременно стимулируя защитные силы на борьбу с инфекцией и регенерацию тканей, является большим подспорьем в решении многих проблем в области урогенитальной патологии. Мы предлагаем ввести галавит в комплексную терапию многих заболеваний в этой области.

В связи с этим мы предлагаем новые схемы лечения хронических и осложненных форм урогенитальной инфекции с использованием иммуномодулятора галавит. В основе действия препарата лежит его способность ингибировать гиперактивность макрофагов, снижая продукцию острофазных белков, играющих определенную роль в патогенезе хронических инфекций.

Галавит назначали внутримышечно по 10–15 инъекций на курс лечения в суточной дозе 100 мг. Кроме того, проводили местную терапию в виде спринцевания уретры, влагалища антисептиком, содержащим 1% галавит; использовали ректальные и вагинальные тампоны на ночь (1% галавит+эфтиллин+максковин — 800 мг на 100 г мази). Мазь эфтиллин обладает противовоспалительным и репаративным свойством, является проводником лекарственных средств, усиливает и пролонгирует их действие.

Per os больные получали максковин в дозе 400 мг/сут в течение 3 дней, женщины — максковин в той же дозе в период месячных.

Под нашим наблюдением было 32 больных (15 мужчин и 17 женщин), у части из них продолжительность инфицирования составляла 6 мес, у 5 больных — более 4 лет.

Материал для исследования брали путем соскобов из уретры у мужчин и из уретры и цервикального канала у женщин.

Диагностику осуществляли на основании иммуноферментного анализа, что позволяет определить наличие или отсутствие специфического антигена. У наших пациентов имела место смешанная урогенитальная инфекция — хламидии, уреоплазмы, токсоплазмы.

Контрольное микробиологическое обследование всех больных проводили через 2 нед и 3 мес после окончания терапии.

Полную элиминацию возбудителей наблюдали в 29 случаях, что совпадало с картиной клинического выздоровления.

В 4 случаях через 3 мес по окончании лечения были выявлены хламидии, что расценивалось нами как повторное заражение.

Кроме того, провели только местное лечение мазью вышеуказанного состава 5 женщин с бактериальными кольпитами, 3 — с эрозией

шейки матки. Мазь наносили 1 раз в сутки на шейку матки и влагалище шпателем в количестве 2-2.5 г. Другого местного лечения не применяли. При бактериальном кольпите на 3-и сутки (после 2 процедур) исчезали субъективные жалобы. У 4 больных при осмотре отмечали клиническое выздоровление, у 1 пациентки — клиническое выздоровление на 4-е сутки (после 3 процедур).

Всем пациентам лечение проводили в течение 10 дней и наблюдали в мазках чистоту влагалища I степени (не более 1-12 лейкоцитов).

Полное заживление эрозий у одной больной отмечено после трех процедур, у второй — после четырех.

Таким образом, комплексное лечение сочетанной урогенитальной инфекции на фоне иммуномодулятора галавит является высокоэффективным и перспективным подходом к терапии, особенно в случаях хронического течения воспалительных заболеваний урогенитальной сферы.

© Коллектив авторов, 1999

КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ПРОСТАТИТА НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ ГАЛАВИТОМ

А.Ф.Баштаненко, С.Б.Аталиков, Р.В.Лютов, Д.А.Дрожжин

Центр современной медицины “Медикор”, Москва

Хроническое воспаление предстательной железы является одной из основных причин мужского бесплодия. Цель настоящей работы — изучение терапевтической эффективности галавита в лечении хронического простатита.

Проведено лечение 25 больных в возрасте 23–49 лет, страдающих простатитом не менее 2 лет. При бактериологическом исследовании простатной жидкости и спермы в 16% случаев обнаружены гонококки, в 20% — хламидии, в 36% — сочетание хламидий с гонококками, в 28% — другие микроорганизмы. Иммунологическое исследование выявило у 68% больных дефекты клеточного иммунитета, в числе которых — снижение фагоцитарной активности нейтрофилов. В контрольную группу были отобраны 30 пациентов со сходными этиологией и клиническими проявлениями заболевания. Учитывая значение иммунокомпетентных клеток, в частности макрофагов, в поддержании воспалительного процесса и наличие у большинства больных признаков вторичного иммунодефицита, в комплексном лечении хронического простатита использовали галавит — новый препарат, обладающий иммуномодулирующим и противо-

воспалительным свойствами. Галавит применяли внутримышечно в дозе 100 мг 2 раза в день в течение 2 нед. Вместе с галавитом проводили традиционное антибактериальное лечение с учетом чувствительности возбудителей к антибиотикам. В контрольной группе больные проходили только курс антибактериальной терапии. Через 2 нед после окончания лечения повторяли обследование больных. Исследования показали отсутствие возбудителей заболевания в 80% случаев (67% в контроле) и значительное повышение фагоцитарной активности нейтрофилов (в контроле положительных сдвигов не обнаружено).

Выраженный терапевтический эффект галавита обусловлен его способностью усиливать фагоцитарную активность нейтрофилов и одновременно ингибировать функцию макрофагов в очаге воспаления, что ускоряет элиминацию болезнетворных микробов и снижает продукцию макрофагами провоспалительных цитокинов и реакционноспособных радикалов.

Проведенное исследование говорит о целесообразности использования галавита в комплексном лечении хронического простатита.

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

© Коллектив авторов, 1999

ГАЛАВИТ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ДУОДЕНАЛЬНЫХ ЯЗВ

И.О.Иваников, М.Т.Абидов, Ю.А.Ерофеева, В.И.Ульянов,
Л.В.Кудрявцева, И.П.Королев, П.Л.Щербаков

Центральная клиническая больница Медицинского центра Управления делами Президента РФ,
Москва

Галавит — новый отечественный препарат, относящийся к группе фталгидразидов и обладающий иммуномодулирующими и противовоспалительными свойствами. Механизм действия препарата состоит в способности ингибировать гиперактивность макрофагов с последующим снижением синтеза последними реакционно-способных радикалов и острофазных белков в поврежденном участке. Это достигается ингибированием синтеза РНК и ДНК на 6–8 ч. В отличие от цитостатиков, при применении которых наблюдается стойкое подавление активности макрофагов, галавит ингибирует только гиперактивированные макрофаги, мало влияя на неактивированные, что приводит к разрыву патогенетической цепи и купированию основных клинических симптомов заболевания. Препарат подавляет гиперактивность макрофагов в легко-обратимой форме, оказывая ингибирующий эффект только на время принятия лекарства.

Одновременно галавит активирует макрофагическую систему гранулоцитов после введения первой дозы, усиливая тем самым фагоцитоз.

Несмотря на полиэтиологический характер язвенной болезни, после образования первичной зоны повреждения слизистой оболочки патогенез заболевания приобретает определенные общие черты. Вокруг зоны повреждения формируется воспалительный вал. Воспаление, призванное локализовать патологический процесс, мобилизовать сосудистые и клеточные реакции на связывание, разрушение и выведение чужеродных агентов, выступает в данном случае фактором повреждения. Альтерация тканей, сосудистые и клеточные нарушения способствуют углублению и генерализации патологического процесса. Мобилизованные в очаг воспаления долгоживущие тканевые макрофаги выходят че-

рез сосудистую стенку вслед за нейтрофилами и инфильтрируют местные ткани. Активированные макрофаги, продуцирующие избыточное количество биологически активных соединений, на фоне обсеменения очага микробными агентами замыкают порочный круг. Процесс становится самоподдерживающимся. Нарушения микроциркуляции и нервной трофики ведут к смещению физиологического баланса между агрессивными и защитными факторами в пользу первых. *H. pylori* и другие микробные агенты, попадающие в зону повреждения, способствуют гиперактивации макрофагов. Ингибция галавитом гиперактивированных макрофагов, инфильтрирующих ткани вокруг язвенного дефекта, размыкает патологический круг и способствует быстрому заживлению язвенного дефекта. Наряду с необходимостью снизить функцию избыточно активированных макрофагов существует другая важная задача — усиление макрофагической системы нейтрофилов. Эта система играет важную роль в элиминации болезнетворных микробов, повреждающих слизистую оболочку и поддерживающих воспаление.

Используя галавит при лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, мы оценили его влияние на скорость заживления дуоденальных язв и степень эрадикации *H. pylori*. Индикацию микроба проводили комплексно: гистологическим, бактериологическим и уреазным методами. *H. pylori* продуцирует высокоактивный фермент уреазу, которая расщепляет мочевины до аммиака и углекислого газа. Этот факт использовали при проведении быстрого уреазного теста. Для этого биоптаты слизистой погружали в среду с мочевиной и при положительной реакции делали вывод о наличии *H. pylori*. Стандартной средой для определения уре-

азной активности является 2% бульон мочевины по Кристенсену. Результаты уреазного теста хорошо коррелируют с выделением чистой культуры: 45% *H. pylori*-позитивных биоптатов дают положительную реакцию в течение 6 ч. Преимуществом данного метода является его простота, а также возможность теста составляет 98.9%, а специфичность — 92.6%. Наиболее полную информацию о содержании *H. pylori* получали при использовании бактериологического метода, выделяя микроб из прижизненных биопсийных образцов. Параллельно изучали антибиотикорезистентность *H. pylori*. При гистологическом методе проводили прямую визуализацию *H. pylori* с использованием специальных окрасок (по Гимза и Генте), что повышало достоверность микроскопической идентификации микроорганизмов.

Нами проведено лечение препаратом галавит в сочетании с H_2 -блокаторами рецепторов гистамина 17 больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в возрасте от 18 до 60 лет. Размеры язвенного дефекта у больных колебались в пределах 0.5-1.0 см. Лечение галавитом по 100 мг препарата внутримышечно 2 раза в день (1000-1300 мг на курс) и H_2 -блокаторами рецепторов гистамина (ранисан или зантак по 150 мг 2 раза в день *per os*). При поступлении в клинику и на 10-12-й день лечения прово-

дили эзофагогастродуоденоскопию с биопсией на наличие *H. pylori* из антрального отдела и тела желудка. Нами не выявлено влияния использованного лекарственного комплекса на степень инфицированности *H. pylori* у обследованных больных. У всех больных *H. pylori* был обнаружен в биоптатах слизистой оболочки желудка как при первичной, так и при контрольной гастродуоденобиопсиях. Вместе с тем при лечении галавитом обнаружено существенное ускорение заживления дуоденальных язв по сравнению с обычными сроками: у всех больных при контрольном эндоскопическом исследовании отмечено полное рубцевание язвенного дефекта на 10-12-й день лечения. На 10-й день рубцевание отмечено у 10 больных, на 12-й день — у 7 больных. Побочного действия не отмечено.

Таким образом, наши предварительные результаты свидетельствуют, что практическая гастроэнтерология получила противоязвенный препарат принципиально нового механизма действия, способствующий репарации дуоденальных язв и купированию симптомов обострения заболевания. Дальнейшее исследование позволит уточнить эффективные терапевтические дозы, оптимальные схемы применения препарата и сравнительную эффективность различных лекарственных форм галавита при лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки.

© Коллектив авторов, 1999

ЛЕЧЕНИЕ ГАЛАВИТОМ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ЛУКОВИЦЫ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ И ЭРОЗИВНОГО БУЛЬБИТА

А.А.Овчинников, Е.В.Томилина, И.В.Дружинина, М.Т.Абидов

ММА им. И.М.Сеченова, Москва

Препарат галавит является современным иммунорегулирующим и противовоспалительным средством, ингибирующим гиперактивные макрофаги и тормозящим синтез ими интерлейкинов и других биологически активных соединений, усиливающих воспалительные реакции в очаге повреждения тканей, и стимулирующим микробицидную активность нейтрофилов.

За период с 11.09.97 по 11.11.97 г в клинике хирургических болезней № 1 второго лечебного факультета ММА им. И.М.Сеченова на базе городской клинической больницы № 61 было проведено лечение препаратом галавит 8 больных (6 мужчин и 2 женщин) язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и эрозивным бульбитом. Возраст больных 31-48 лет.

Язвы луковицы двенадцатиперстной кишки диагностировали у 7 больных, из них у 3 множественные и у одного в сочетании с язвой препилорического отдела желудка. У 1 пациента с дуоденальной язвой в анамнезе имел место эрозивный бульбит с выраженной рубцовой деформацией луковицы. Бульбарные язвы локализовались на задней и задневерхней стенке у 2 больных, передней и передненижней у 5, в том числе у 2 имели место “целующиеся” язвы передней и задневерхней стенок и у 1 — две расположенные рядом язвы передней стенки. Диаметр язв колебался от 0.5 до 1.5 см. У всех пациентов заболевание сопровождалось явлениями гастрита (диффузного — у 5 и антрального — у 3), бульбита (катарального — у 5 и эрозивного — у 2), рефлюкс-эзофагита — у 4 (катарального — у 2 и фиброзно-язвенного — у 2), неосложненной недостаточностью кардии — у 1 больного.

Заболевание имело хронический рецидивирующий характер у 5 больных с длительностью язвенного анамнеза от 2 до 10 лет (в среднем 6.2 года). У 1 пациента в анамнезе наблюдали прободение язвы и у 2 — язвенное кровотечение, остановленное консервативно. У 3 человек язвы

были расценены как острые с давностью появления жалоб от 2 нед ($n=2$) до 1 мес ($n=1$). Вредные привычки (интенсивное курение) отмечали у 3 больных.

Все больные перед началом лечения предъявляли жалобы на боли в животе, причем натощак боли отмечали 5 человек, постоянный характер боли носили у 2 и после еды боли возникали у 1 пациента.

В стационаре лечили 4 больных, в амбулаторных условиях — 4. Двое из них находились в домашнем режиме, а 2 пациента продолжали работать с прежней интенсивностью.

Лечение галавитом заключалось в параультральных инъекциях 100-200 мг препарата, растворенного в 2-5 мл физиологического раствора или дистиллированной воды, выполняемых во время эндоскопического исследования, и ежедневного 4-кратного приема его внутрь вместе с суспензией антацида — маалокса или алмагеля по 1 чайной ложке на 200 мл суспензии.

Лечение галавитом с антацидами и омепразолом проводили у 3 больных в амбулаторных условиях, галавитом и антацидами — у 2 пациентов в стационарных условиях. У одного амбулаторного больного с сочетанием бульбарных язв с язвой препилорической области также было начато лечение галавитом и антацидами, но в связи с отсутствием быстрого эффекта спустя 7 дней был добавлен омепразол. Двум пациентам галавит добавили к комбинированной терапии омепразолом или H_2 -блокаторами в сочетании с противовоспалительной и антимикробной терапией тетрациклином, денолом и трихополом на 7-й день лечения в связи с некупирующимися болями в животе (таблица).

Как видно из таблицы, у большинства больных боли купировали на следующий день лечения галавитом, размеры язвенного дефекта существенно уменьшились на 7-й день. У большинства пациентов исчезали или значительно

Результаты лечения (по количеству обследованных)

День лечения	Исчезновение болей	Уменьшение размеров язвенного дефекта в 2-3 раза	Исчезновение явлений бульбита	Полная эпителизация язвенного дефекта
1-2-й	5	–	–	–
3-4-й	1	1	–	–
6-7-й	1	5	5	1
13-16-й	–	1	2	4
20-21-й	1	–	–	2

уменьшались явления бульбита: у 4 пациентов язва зарубцевалась на 14-й день и у 2 — к концу 3-й недели лечения.

Первый опыт применения нового противовоспалительного и иммуномодулирующего препарата галавит в нашей клинике показывает, что у ряда больных препарат в сочетании с традиционным лечением дуоденальных язв, направленным на снижение продукции соляной кислоты, подавление микрофлоры и защиту слизистой оболочки, значительно ускоряет заживление язв луковицы двенадцатиперстной кишки. У большинства больных средние сроки эпителизации язвенных дефектов (8-15-й день) были существенно короче, чем при традиционном

противоязвенном лечении. В одном из наблюдений применение галавита в комбинации с альмагелем привело к заживлению значительно по величине язвенного дефекта в очень короткие сроки — на 8-й день лечения. Однако у 2 пациентов с большими (диаметром в 1 и 1.5 см) язвами луковицы двенадцатиперстной кишки эпителизация язвенного дефекта наступила лишь через 3 нед от начала лечения галавитом в сочетании с омезом. Побочных реакций не отмечено. Полученные результаты могут быть расценены как положительные и служить основанием для продолжения клинических испытаний препарата галавит при лечении язв желудка и двенадцатиперстной кишки.

ИММУНОЛОГИЯ

© Коллектив авторов, 1999

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ ГАЛАВИТА

О.П.Рябчиков, М.Т.Абидов, А.П.Хохлов, О.В.Калужин

Центр современной медицины “Медикор”, Москва

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В качестве объекта исследования *in vitro* были использованы лимфоциты и сегментоядерные лейкоциты периферической венозной крови 5 взрослых людей в возрасте 25–40 лет.

Модельные испытания *in vivo* проведены на годовалых кроликах-самцах породы шиншилла.

Терапевтическая доза препарата *in vivo* составляла 2–3 мг/кг массы животного. *In vitro* эта доза колебалась от 1 до 10 мкг/10⁶ лимфоцитов.

Лимфоциты получали из гепаринизированной периферической венозной крови доноров в градиенте плотности фиколла—верографина по общепринятой методике [9]. Интерфазные клетки отмывали 3 раза холодной средой 199 и доводили до концентрации 10⁶ клеток/мл. Количество живых клеток составляло не менее 95%. Живые и мертвые клетки определяли с помощью окраски акридиновым оранжевым и этидиум бромидом с последующим подсчетом в люминесцентном микроскопе ЛЮМАМ-Р3 [1]. Для определения числа Т-лимфоцитов использовали метод спонтанного розеткообразования с эритроцитами барана [11]. В-лимфоциты человека определяли как клетки, имеющие на своей поверхности рецепторы к С3-компоненту комплемента (ЕАС-РОК). Этот тип клеток тестировали с помощью реакции розеткообразования с эритроцитами крупного рогатого скота, покрытыми антителами с компонентом [8]. Розеткообразующие клетки определяли с помощью люминесцентного микроскопа с использованием смеси акридинового оранжевого и этидиум бромида [1]. Реакцию бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ) на митоген (конканавалин А, КонА) ставили по методу [4]. Цитотоксическую активность натуральных киллеров (НК) определяли, как описано [7], используя в качестве мишеней клетки эритролейкемии чело-

века линии К562. Постановку реакции фагоцитоза частиц латекса нейтрофилами осуществляли по общепринятой методике [4]. Для микроскопического исследования клетки периферической крови высушивали, фиксировали метанолом и окрашивали по Романовскому—Гимзе [6]. Лейкоцитарную формулу подсчитывали по общепринятому методу [5], используя в качестве контрольных показателей данные [2]. Достоверность различия сравниваемых величин устанавливали с помощью *t* критерия Стьюдента [3].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цитотоксичность препарата. Для определения цитотоксической активности препарат вносили в суспензии лимфоцитов (10⁶ клеток/мл) в дозе 10–100 мкг. Затем клетки инкубировали при 37°C в течение 24 ч. Подсчет погибших клеток не показал разницы между опытом и контролем: 92% живых клеток в контроле и 91.5% в опыте.

Действие препарата на экспрессию Т-лимфоцитами человека рецепторов к эритроцитам барана. Полученные результаты показывают, что препарат усиливает экспрессию высокоаффинных рецепторов к эритроцитам барана на лимфоцитах человека. В дозах 1 и 10 мкг/10⁶ лимфоцитов инкубирование клеток с галавитом в течение 1 ч при 37°C увеличивало количество А-РОК с 30±5% в контроле до 51.5±4% (*p*<0.05). В дозе 100 мкг/10⁶ клеток препарат снижал число А-РОК до 8.4±1.5% (*p*<0.05). В этой концентрации он угнетал процесс образования “поздних” розеток между лимфоцитами человека и эритроцитами барана, что отражает численность суммарной популяции Т-лимфоцитов человека: контроль — 60.5±6.4% Е-РОК, опыт — 36.7±4.8% Е-РОК (*p*<0.05). Учитывая данные литературы о механизме Е-рокеткообразования, можно предположить активное действие препарата

Влияние галавита на число нейтрофильных гранулоцитов в периферической крови кроликов ($M \pm m$, $n=3$)

Клетки крови	Время после внутривенного введения 2-3 мг/кг галавита, мин						
	до введения	15	30	60	90	150	190
Лейкоциты, тыс./л	7666±449	5000±118*	3833±449*	3100±212*	3566±238*	5000±294*	666±449
Сегментоядерные нейтрофилы, %	32.7±3.0	25.0±1.6	17.6±1.5*	10.0±1.2*	13.6±0.9*	22.3±1.5*	26.3±1.9

Примечание. * $p < 0.05$ по сравнению с временем до введения галавита.

в вышеуказанных дозах на систему аденилат-циклазы.

Влияние препарата на экспрессию рецепторов к С3-компоненту комплемента. Наши исследования показали, что в дозах 25, 50 и 100 мкг/10⁶ лимфоцитов галавит достоверно увеличивал число клеток, имеющих на своей поверхности рецепторы к С3-компоненту комплемента: ЕАС-РОК в контроле — 8.3±1.1%, в опыте — 14.6±1.3% ($p < 0.05$). В дозах 1-10 мкг/10⁶ лимфоцитов препарат существенно не изменял эту экспрессию.

Действие препарата на цитотоксическую активность НК человека. В дозах 1-100 мкг/10⁵ лимфоцитов в условиях совместного инкубирования в ходе реакции в течение 16 ч галавит не влиял на цитотоксичность, опосредованную НК: цитотоксический индекс в контроле — 37.5±4.7%, в опыте — 38.3±5.4% ($p > 0.05$).

Влияние препарата на спонтанную РБТЛ и РБТЛ, вызванную Кона. Наши исследования показали, что галавит в зависимости от концентрации может как стимулировать, так и ингибировать РБТЛ. В дозах 1-25 мкг/10⁵ лимфоцитов в течение 72 ч галавит оказывал выраженное стимулирующее действие, соизмеримое в ряде случаев с эффектом Кона. В высоких концентрациях (50-100 мкг/10⁵ клеток) препарат препятствовал спонтанной и митогениндуцированной пролиферации клеток (таблица).

Внутривенное введение препарата в терапевтических дозах (2-3 мг/кг массы животного) в течение первого часа в периферической венозной крови достоверно уменьшало количество лейкоцитов и сегментоядерных нейтрофилов (таблица), которое возвращалось к норме в течение 3 ч. Процентное содержание лимфоцитов остается нормальным.

Действие препарата на фагоцитоз частиц латекса нейтрофилами. Галавит вносили в лунки планшета на все время реакции. Исследования показали, что в дозах 1-10 мкг на 10×10⁶ сегментоядерных нейтрофилов препарат заметно увеличивает количество клеток, фагоцитирующих ча-

стицы латекса (в контроле 55.5%, в опыте 75%).

Таким образом, можно констатировать, что галавит в дозах 1-25 мкг/10⁵ клеток стимулирует РБТЛ, в более высоких концентрациях (50-100 мкг/10⁵ клеток) — угнетает спонтанную и Кона-стимулированную пролиферацию. В дозах 1-10 мкг/10⁶ лимфоцитов препарат усиливает экспрессию на Т-лимфоцитах человека высокоаффинных рецепторов к эритроцитам барана, при высоких концентрациях (100 мкг 10⁶ лимфоцитов) — ингибирует экспрессию рецепторов этого типа.

В дозах 25-100 мкг/10⁶ лимфоцитов препарат достоверно увеличивает число клеток, экспрессирующих на своей поверхности рецепторы к С3-компоненту комплемента, в дозах 1-10 мкг/10⁶ лимфоцитов галавит существенно не изменял ее.

В дозах 2-3 мг/кг галавит транзиторно снижает лейкоцитоз и количество сегментоядерных нейтрофилов в периферической венозной крови кроликов, не влияя на процентное содержание лимфоцитов.

В концентрации 1 и 10 мкг/10⁶ клеток препарат увеличивает *in vitro* фагоцитарную активность нейтрофилов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Иммунологические методы.* /Под ред. Г.Фриммеля. - М., 1987.
2. *Никитин В.Н.* Атлас клеток сельскохозяйственных и лабораторных животных. - М., 1949.
3. *Плохинский Н.А.* Алгоритмы биометрии. - М., 1980..
4. *Ромейс Б.* Микроскопическая техника. - М., 1954.
5. *Хайруллин Р.М.* Дис. ... канд. мед. наук. - М., 1989.
6. *Abo T., Miller Ch.* // J. Exp. Med. - 1983. - Vol. 157. - P. 273-284.
7. *Bianco C., Patrick R., Nussenzweig A.* // Ibid. - 1970. - Vol. 132. - P. 702-720.
8. *Boym A.* // Scand. J. Clin. Lab. Invest. Suppl. - 1968. - Vol. 21, N 97. - P. 77-91.
9. *Hokland P., Heron J.* // Scand. J. Immunol. - 1979. - Vol. 19, N 4. - P. 333-342.
10. *Jordal M., Holm G., Wigzell H.* // J. Exp. Med. - 1972. - Vol. 136, N 2. - P. 207-215.

© О.В.Калюжин, М.Т.Абидов, 1999

РЕГУЛЯЦИЯ ПРОДУКЦИИ ИНТЕРЛЕЙКИНА-1 И ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ ГАЛАВИТОМ

О.В.Калюжин, М.Т.Абидов

Лаборатория клеточной иммунопатологии и биотехнологии НИИ морфологии человека РАМН; Центр современной медицины "Медикор", Москва

Целью настоящей работы было исследование влияния галавита на продукцию фактора некроза опухоли (ФНО) и интерлейкина-1 (ИЛ-1) мышинными спленоцитами и перитонеальными макрофагами *in vitro*.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе использовали 2-4-месячных мышей-самцов С57В1/6 (Центральный питомник экспериментальных животных, отделение "Крюково"). Клеточные культуры поддерживали при 37°C в увлажненной атмосфере воздуха с 5% CO₂ в среде RPMI-1640 ("Flow") с добавлением 5% инактивированной эмбриональной телячьей сыворотки ("Flow"), 2 mM L-глутамин, 5×10⁻⁵ M 2-меркаптоэтанол ("Serva"), 10 mM HEPES-буфера ("Flow") и 50 мкг/мл гентамицина. В качестве клеток-продуцентов ИЛ-1 и ФНО использовали спленоциты и активированные пептоном перитонеальные макрофаги мышей С57В1/6, как описано ранее [3]. По 1 мл суспензии спленоцитов или индуцированных пептоном клеток перитонеального экссудата (5×10⁶ клеток/мл) вносили в ячейки 24-луночного плоскодонного планшета ("Linbro"). После 2 ч инкубации

из суспензий клеток перитонеального экссудата удаляли неприлипшие клетки трехкратным промыванием лунок теплой средой RPMI-1640 и добавляли по 2 мл культуральной среды, содержащей галавит в концентрациях 0.1, 1, 10 и 100 мкг/мл. В лунки со спленоцитами сразу после внесения клеточной суспензии добавляли по 1 мл раствора галавита в тех же конечных концентрациях. Галавит растворяли в культуральной среде непосредственно перед использованием. Через 24 ч инкубации из лунок отбирали супернатанты и тестировали их на содержание ИЛ-1, используя тимоциты мышей С57В1/6 как индикаторные клетки, по методу [4] и ФНО в цитотоксическом тесте с ФНО-чувствительными трансформированными фибробластами L929, как описано [2]. Достоверность различий сравниваемых величин оценивали по *t* критерию Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При исследовании содержания ИЛ-1 в культуральных супернатантах активированных пептоном перитонеальных макрофагов, инкубированных в среде с галавитом, обнаружено, что

Влияние галавита на продукцию ИЛ-1 и ФНО перитонеальными макрофагами и спленоцитами мышей С57В1/6 ($M \pm m$, $n=3$)

Клетки-продуценты	Концентрации галавита, мкг/мл				
	контроль	0.1	1	10	100
ИЛ-1					
перитонеальные макрофаги	1.6±0.3	1.7±0.2	3.4±0.6*	2.1±0.4	1.0±0.4
спленоциты	1.2±0.2	1.1±0.3	1.5±0.3	2.4±0.4*	1.1±0.3
ФНО					
перитонеальные макрофаги	15±4	19±6	31±5*	21±7	5±3*
спленоциты	5±3	7±5	14±4*	16±5*	0±4

Примечание. * $p < 0.05$ по сравнению с контролем.

исследуемый препарат оказывал дозозависимое влияние на продукцию этого монокина (таблица). В концентрациях, близких 1 мкг/мл, галавит существенно активировал выработку ИЛ-1 ($p < 0.05$). В дозе 100 мкг/мл препарат проявлял тенденцию к снижению продукции цитокина пептон-активированными макрофагами.

Пик стимулирующей активности галавита на продукцию ИЛ-1 мышинными спленоцитами приходился на концентрацию 10 мкг/мл ($p < 0.05$). Некоторое активирующее действие проявлялось и в концентрации 1 мкг/мл, хотя различие с контролем было статистически недостоверным. В меньших и больших дозах препарат практически не оказывал влияния на продукцию ИЛ-1.

Сходная картина наблюдалась при изучении действия галавита на выработку ФНО (таблица). Препарат стимулировал продукцию цитокина перитонеальными макрофагами в дозе 1 мкг/мл и спленоцитами в концентрациях 1 и 10 мкг/мл ($p < 0.05$). Галавит в дозе 100 мкг/мл угнетал выработку ФНО спленоцитами и перитонеальными макрофагами.

Полученные результаты не противоречат данным предыдущих исследований. Ранее было показано, что галавит способен снижать в ор-

ганизме животных продукцию ФНО, вызванную инъекцией эндотоксина *S. typhimurium*, и модулировать синтез ДНК, РНК и протеинов мышинными перитонеальными макрофагами *in vitro* [1]. Однако, помимо способности галавита в высоких дозах подавлять функциональную активность макрофагов, нами обнаружено стимулирующее влияние препарата в низких концентрациях на продукцию таких важных цитокинов, как ФНО и ИЛ-1. Эти данные представляют интерес с точки зрения возможности разносторонней регуляции галавитом функций клеток моноцитарно-макрофагального ряда, которые играют ключевую роль во многих биологических реакциях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абидов М.Т. Токсический синдром при инфекционном воспалении. Патогенез, обоснование методов коррекции. Дис. ... докт. мед. наук. - СПб., 1994.
2. Fish H., Gifford G.E. // Int. J. Cancer. - 1983. - Vol. 32. - P. 105-112.
3. Lovett D., Kozan B., Hadam M. et al. // J. Immunol. - 1986. - Vol. 136. - P. 340-347.
4. Uede T., Kochda Y., Ibayachi Y. et al. // Ibid. - 1986. - Vol. 135. - P. 3243-3251.

ОНКОЛОГИЯ И РАДИОБИОЛОГИЯ

© О.В.Калюжин, М.Т.Абидов, 1999

ВЛИЯНИЕ ГАЛАВИТА НА РОСТ И МЕТАСТАЗИРОВАНИЕ МЫШИНОЙ МЕЛАНОМЫ В16

О.В.Калюжин, М.Т.Абидов

Лаборатория клеточной иммунопатологии и биотехнологии НИИ морфологии человека РАМН; Центр современной медицины "Медикор", Москва

Многие фармакологические эффекты галавита обусловлены модуляцией функциональной активности моноцитов/макрофагов и продукции ими некоторых ключевых цитокинов, в частности интерлейкина-1 (ИЛ-1) и фактора некроза опухоли (ФНО), а также нитросоединений и реакционноспособных радикалов. Учитывая тот факт, что клетки моноцитарно-макрофагального ряда и их продукты играют важную роль в противоопухолевом иммунном ответе, было изучено влияние галавита на рост и метастазирование опухоли и продолжительность жизни животных-опухоленосителей на модели мышинной меланомы В16.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе использовали самцов мышей С57В1/6 в возрасте 2-4 мес (Центральный питомник экспериментальных животных, отделение "Крюково") массой 19-21 г. Меланому В16 пересаживали путем подкожной инъекции 0.2×10^6 жизнеспособных опухолевых клеток в пяточку задней конечности мыши. Лечение галавитом начинали на следующий день после инокуляции опухоли. Препарат вводили внутримышечно по 50 мкг в 50 мкл воды для инъекций каждый день или 1 раз в 3 дня в течение 4 нед. Галавит растворяли непосредственно перед использованием. В контрольных группах животные получали внутримышечно 50 мкл воды для инъекций. При изучении влияния препарата на процесс метастазирования опухоли в легкие животных экспериментальных ($n=10$) и контрольных ($n=10$) групп на 28-й день эксперимента мышшей забивали, выделяли легкие и подсчитывали макроскопические метастазы меланомы. Результаты представлены в виде средних арифметических

исследуемых величин \pm стандартное отклонение. О достоверности различия сравниваемых величин судили по t критерию Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Моноциты и макрофаги, на изменение функциональной активности которых направлено основное действие галавита, представляют важнейшее звено противоопухолевого иммунного ответа. Значение этих клеток в резистентности организма к опухолевому росту подтверждается теми фактами, что их ингибция введением каррагинана вызывала ускорение опухолевого роста и метастазирования у животных-опухоленосителей, тогда как стимуляция макрофагов иммуномодуляторами сопровождалась подавлением роста и метастазирования опухолевых клеток [3]. Адоптивный перенос активированных различными способами макрофагов и моноцитов ингибировал метастазирование некоторых опухолей у животных [4] и давал положительный терапевтический эффект у больных перитонеальным карциноматозом людей при введении клеток в брюшную полость [2].

Ранее показано, что галавит способен дозозависимо изменять активность клеток макрофагальной системы [1]. В связи с этим мы изучили действие галавита на опухолевый рост и метастазирование на модели мышинной меланомы В16.

В большинстве экспериментов галавит в определенной степени угнетал рост подкожного узла меланомы и увеличивал продолжительность жизни мышей-опухоленосителей (табл. 1, 2), но статистически значимых различий с контролем не выявлено. При введении галавита 1 раз в 3 дня препарат проявлял большую тенденцию к замедлению опухолевого роста (на 9%) и продлению

жизни мышей с меланомой (на 15%), чем в условиях ежедневного применения (на 5 и 6% соответственно).

Интересные данные получены при изучении антиметастатической активности препарата. При внутримышечном введении 50 мкг галавита 1 раз в 3 дня показано достоверное ($p < 0.05$) снижение на 44% количества легочных метастазов на 28-й день эксперимента (табл. 3). Несколько меньший эффект по ингибции метастазирования меланомы в легкие мышей-опухоленосителей (30%) наблюдался при ежедневных инъекциях галавита.

Вероятно, описанные выше противоопухолевые эффекты препарата опосредованы стимуляцией макрофагов, представляющих собой одну из основных мишеней биологического действия галавита. Однако конкретные механизмы его антиметастатической активности требуют дальнейшего детального изучения.

Последние 2-3 десятилетия активно разрабатываются и внедряются методы иммунотерапии и иммунопрофилактики рака. Доказана принципиальная возможность полного излечения от неопластического заболевания за счет стимуляции противоопухолевого иммунного ответа. Например, описаны клинические примеры эффективной терапии злокачественных опухолей, в частности метастазов меланомы, путем адоптивного переноса аутологичных лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль, модифицированных трансфекцией генов, кодирующих ИЛ-2 и ФНО, или активированных ИЛ-2 [6,7]. В настоящее время важность реактивации звеньев противоопухолевого иммунитета в комплексной терапии опухолей не вызывает сомнений. Уже нашли клиническое применение в онкологической практике иммуномодуляторы ОК-432 [8], бестатин [5] и некоторые другие.

В связи с этим представляет большой интерес описание антиметастатической активности галавита — нового лекарственного препарата, разрешенного к клиническому применению. Полученные результаты создают предпосылки для клинических испытаний галавита как стимулятора противоопухолевого иммунного ответа и расширения области его применения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абидов М.Т. Токсический синдром при инфекционном воспалении. Патогенез, обоснование методов коррекции. Дис. ... докт. мед. наук. - СПб., 1994.
2. Faradji A., Bohbot A., Frost H. et al. // J. Clin. Oncol. - 1991. - Vol. 9, N 7. - P. 1251-1260.

Таблица 1. Влияние внутримышечных инъекций галавита на продолжительность жизни мышей С57В1/6 с меланомой В16 ($M \pm m$, $n=10$)

Группа	Средняя продолжительность жизни, сут	Увеличение средней продолжительности жизни, %
Контроль, 50 мкл воды для инъекций		
1 раз в день	32±2	—
1 раз в 3 дня	33±3	—
Животные, получавшие 50 мкг галавита в 50 мкл воды для инъекций		
1 раз в день	34±3	6
1 раз в 3 дня	38±4	15

Таблица 2. Влияние внутримышечных инъекций галавита на рост подкожного узла меланомы В16 у мышей С57В1/6 ($M \pm m$, $n=10$)

Группа	Объем опухолевого узла на 21-й день эксперимента, мм ³	Замедление опухолевого роста, %
Контроль, 50 мкл воды		
1 раз в день	678±51	—
1 раз в 3 дня	653±66	—
Животные, получавшие 50 мкг галавита в 50 мкл воды		
1 раз в день	645±81	5
1 раз в 3 дня	597±71	9

Таблица 3. Действие галавита на метастазирование меланомы В16 в легкие у мышей С57В1/6 ($M \pm m$, $n=10$)

Группа	Количество макроскопических легочных метастазов на 28-й день эксперимента	Снижение метастазирования, %
Контроль, 50 мкл воды 1 раз в день	10±2	—
1 раз в 3 дня	9±2	—
Животные, получавшие 50 мкг галавита в 50 мкл воды		
1 раз в день	7±1	30
1 раз в 3 дня	5±2	44*

Примечание. * $p < 0.05$ по сравнению с контролем.

3. *Herberman R.B.* // J. Invest. Dermatol. - 1984. - Vol. 83, N 1. - P. 137-140.
4. *Jones P.D.E., Gastro J.E.* // Br. J. Cancer. - 1977. - Vol. 2, N 5. - P. 768-770.
5. *Ozono S., Iwai A., Babaya K. et al.* // Acta Oncol. - 1990. - Vol. 29, N 6. - P. 813-816.
6. *Rosenberg S.A.* // Cancer Res. - 1991. - Vol. 51. - P. 5074-5079.
7. *Rosenberg S.A., Packard B.C., Aebersold P.M. et al.* // N. Engl. J. Med. - 1988. - Vol. 319, N 25. - P. 1676-1680.
8. *Yokota M., Tagawa Y., Okada D. et al.* // Biotherapy. - 1990. - Vol. 2, N 3. - P. 207-212.

© Коллектив авторов, 1999

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ГАЛАВИТА НА РОСТ И МЕТАСТАЗИРОВАНИЕ КАРЦИНОМЫ ЛЬЮИСА

А.Ф.Цыб, Л.В.Любина, В.М.Зяблицкий, В.Н.Романовская,
Т.Ю.Михальская, Р.С.Будагов, О.В.Калужин, Г.А.Зорин

Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск; Центр современной медицины “Медикор”, Москва

Одним из перспективных подходов, обеспечивающих повышение эффективности химио- и лучевой терапии злокачественных опухолей, является включение в схемы комплексного лечения средств иммунотерапии, в частности, так называемых модификаторов биологических реакций. Большинство препаратов этого класса реализуют свои противоопухолевые свойства путем неспецифического влияния на клетки иммунной системы организма-опухоленосителя. Как правило, речь идет об индукции выработки моноцитами и тканевыми макрофагами широкого спектра плюрипотентных цитокинов (интерлейкина-1 — ИЛ-1, ИЛ-6, фактора некроза опухоли- α — ФНО- α и др.), способных опосредованно изменять пролиферацию, дифференцировку и метастазирование опухолевых клеток [1-4].

Настоящее сообщение посвящено изучению в эксперименте противоопухолевой активности нового отечественного модулятора функции макрофагов — препарата галавит, разработанного специалистами Центра современной медицины “Медикор” (Москва). Исследовали эффективность галавита в качестве средства монотерапии, а также в сочетании с известным противоопухолевым препаратом циклофосфаном.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты выполнены на 210 мышцах-самцах линии С57В1/6 массой тела 20-22 г. Суспензию опухолевых клеток легочной карциномы Льюиса в концентрации $1.5-2.0 \times 10^6$ клеток в 0.05 мл среды 199 перевивали внутримышечно в область голени. На 21-е сутки после инокуляции с помощью общепринятых методов определяли объем первичного очага опухоли, подсчитывали количество метастазов на поверхности легких; в отдельной серии опытов оценивали влияние изучаемого препарата на среднюю продолжительность жизни мышей с карциномой Льюиса. Га-

лавит и циклофосфан вводили дважды в неделю начиная со 2-х суток после переливания опухолевых клеток (5 инъекций в серии опытов по оценке показателей опухолевого роста и метастазирования, 8 инъекций в серии опытов по оценке продолжительности жизни мышей-опухоленосителей). Циклофосфан вводили внутривентриально в дозе 25 мг/кг, галавит — внутримышечно в дозах 50 или 500 мкг/мышь. Животным контрольной группы вводили 0.9% раствор NaCl. Результаты наблюдений обработаны статистически по *t* критерию Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Применение галавита во всех опытах вызывало умеренное уменьшение объема опухоли, сопоставимое с результатами использования циклофосфана (табл. 1). Лечение галавитом в дозах 50

Таблица 1. Влияние препарата галавит на рост и метастазирование карциномы Льюиса (*M+m*)

Группа животных	Объем опухоли, см ³	Количество метастазов	Число животных без метастазов
Контроль (n=11)	3.76±0.26	19.0±1.8	0
Галавит 50 мкг/мышь (n=12)	2.73±0.21	13.9±1.2	0
500 мкг/мышь (n=18)	2.93±0.19	13.8±1.0	0
Циклофосфан (n=15)	2.87±0.22	6.1±0.7	0
Циклофосфан+ галавит 50 мкг/мышь (n=12)	2.74±0.24	1.6±0.4	4
500 мкг/мышь (n=14)	2.55±0.202	4.4±0.8	1

Таблица 2. Влияние препарата галавит на продолжительность жизни мышей с карциномой Льюиса (M+m)

Группа животных	Средняя продолжительность жизни, сут
Контроль	27.4±1.3
Галавит, 50 мкг/мышь	29.7±1.1
500 мкг/мышь	29.3±1.2
Циклофосфан	34.6±2.0
Циклофосфан+галавит	
50 мкг/мышь	34.0±1.5
500 мкг/мышь	35.0±1.9

и 500 мкг/мышь приводило к снижению числа макроскопически видимых легочных метастазов на 27% по сравнению с контролем (нелеченые животные-опухоленосители). Применение галавита в дозе 50 мкг/мышь способствовало значительному усилению антиметастатического действия циклофосфана: количество легочных метастазов снизилось в 4 раза по сравнению с уровнем метастазирования при применении только одного циклофосфана. Следует обратить внимание, что у 4 из 12 мышей группы “циклофосфан+галавит 50 мкг/мышь” макроскопически видимые метастазы отсутствовали.

Оценка выживаемости мышей с карциномой Льюиса не выявила эффекта при примене-

нии галавита изолированно: средняя продолжительность жизни животных не отличалась от контроля (табл. 2). Лечение циклофосфаном увеличивало продолжительность жизни в среднем на 1 нед. Одновременное введение циклофосфана и галавита не привело к дополнительному продлению жизни мышей-опухоленосителей.

Таким образом, оценка противоопухолевого действия галавита и его способности повышать эффективность химиотерапии перевиваемой опухоли в опытах *in vivo* позволяют говорить о преимущественно антиметастатической активности нового модификатора биологических реакций. Представляется целесообразным проведение дальнейших исследований как в направлении оптимизации схемы применения галавита в комплексном лечении злокачественных опухолей, так и по изучению механизмов реализации его антиметастатического действия.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Метастазирование опухолей*: патогенетические аспекты. / Под ред. К.П.Балицкого. - Киев, 1991.
2. *Fukushima M.* // *Semin. Oncol.* - 1996. - Vol. 23. - P. 369-378.
3. *Tentori L. et al.* // *Cancer Immunol. Immunother.* - 1995. - Vol. 41, N 6. - P. 375-383.
4. *Wagstaff J.* // *Eur. J. Cancer.* - 1995. - Vol. 31a, N 7-8. - P. 1323-1325.

© Коллектив авторов, 1999

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ АДЕНОМЫ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И НАРУШЕНИЙ ПОЛОВОЙ ФУНКЦИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ГАЛАВИТА

А.Ф.Баштаненко, Д.А.Дрожжин, С.Б.Аталиков, М.Т. Абидов

Центр современной медицины “Медикор”, Москва

Проблема лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы в настоящее время остается открытой, т.к. существующий спектр медицинских препаратов не всегда дает должный лечебный эффект и методом выбора в ряде случаев остается оперативное лечение.

Учитывая тот факт, что клетки моноцитарно-макрофагального ряда и их продукты играют важную роль в противоопухолевом иммунном ответе, а также учитывая иммуномодулирующий эффект препарата галавит, было изучено его влияние на течение аденомы предстательной железы.

Мы наблюдали 78 пациентов в возрасте от 49 до 75 лет с аденомой предстательной железы: 38 пациентов с I, 25 — со II и 15 — с III степенью выраженности процесса; с объемом железы от 36 до 92 см³, симптомами учащенного мочеиспускания, никтурией, ослаблением напора струи при мочеиспускании, замедлением мочеиспускания, что подтверждалось результатами урофлюорометрии. У 40 пациентов отмечали наличие остаточной мочи в объеме от 50 до 250 см³. У 15 пациентов аденоме предстательной железы сопутствовал хронический простатит, причем у некоторых больных, несмотря на относительно большие объемы предстательной железы (до 40-50 см³), объективная симптоматика отсутствовала и диагноз ставили по данным ультразвуковых исследований.

В лечении использована методика, разработанная в Центре современной медицины “Медикор”, которая включала применение галавита и группы антиоксидантов.

С учетом функциональных особенностей лейкоцитарно-макрофагальной системы крови галавит применяли по следующей схеме:

1 — в течение 5 первых дней вводили каждый день в виде внутримышечных инъекций по 100-200 мг, (при таком режиме введения галавит запускает противовоспалительный механизм);

2 — в течение последующих дней лечения галавит применяли в дозировках 100-200 мг че-

рез 2 дня на 3-й в виде внутримышечных инъекций (при таком режиме введения запускается антипролиферативный механизм);

3 — антиоксиданты пациенты получали в течение всего курса лечения по 1 капсуле 2 раза в день (150-500 мг).

Начиная со 2-й недели лечения отмечена тенденция к уменьшению объема предстательной железы и ослаблению симптомов заболевания, таких как учащенное мочеиспускание, никтурия, ослабление напора струи при мочеиспускании, замедление мочеиспускания. Пациенты отмечали улучшение общего самочувствия, подъем настроения, повышение работоспособности, снижение утомляемости, у них урежалось мочеиспускание, прекращалась никтурия, усиливался напор струи при мочеиспускании.

На 30-й день лечения у 70% пациентов предстательная железа сократилась до 30 см³, нормализовались показатели урофлюорометрии, у остальных отмечали значительное уменьшение объема железы, прекращение дизурических расстройств и улучшение показателей в 2-3 раза по данным урофлюорометрии.

В процессе лечения регистрировали очень интересный факт: у многих больных повысилась потенция, это подтвердилось дальнейшими наблюдениями.

Предложенную схему лечения применяли у пациентов с различными формами импотенции. Препарат помогал практически всем больным, страдающим импотенцией на фоне различных нарушений микроциркуляции, в том числе пациентам с сахарным диабетом, простатитом, аденомой предстательной железы. Это позволяет продолжать разработки в новых направлениях и расширять — диапазон применения галавита.

В настоящее время галавит — это первый препарат, который действительно оказывает хороший эффект при импотенции у мужчин и сексуальных расстройствах у женщин на фоне различных воспалительных заболеваний. Он становится препаратом выбора у лиц с низкой

эрекцией и/или ее отсутствием; при этом галавит не увеличивает половое влечение и не является сексуальным стимулятором. Мы рекомендуем применять его для профилактики импотенции у лиц с заболеваниями, которые сопровождаются нарушениями микроциркуляции.

В отличие от простагландинов и вазодилаторов, используемых в США и других странах, предлагаемый способ лечения оказывается гораз-

до физиологичнее и безопаснее за счет быстрого метаболизма препарата, уникального механизма действия (эффект галавита в данной ситуации реализуется через активацию клеток, способных генерировать фактор дилатации сосудов) и отсутствия побочных реакций, что позволяет рекомендовать предложенную нами методику лечения пациентов, страдающих аденомой предстательной железы и импотенцией различной этиологии.

© Коллектив авторов, 1999

ИСПЫТАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ГАЛАВИТА В КАЧЕСТВЕ СРЕДСТВА, СНИЖАЮЩЕГО ВЫРАЖЕННОСТЬ РАННИХ ЛУЧЕВЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ

С.Е.Ульяненко, Н.И.Юрченко, М.Т.Абидов, О.В.Калюжин, А.Ф.Цыб

Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В экспериментах использованы 24 нелинейные крысы-самцы массой 180-220 г, полученные из питомника "Столбовая" РАМН и содержащиеся в стационарных условиях вивария. Состояние предварительно депилированной кожи бедра крыс оценивали визуально 3 раза в неделю. Степень лучевого повреждения кожи (СЛПК), попадающей в поле облучения, оценивали по специально разработанной шкале, в основу которой положены рекомендации ВОЗ. Использовали систему кодов (от 1 до 10), соответствующую выявленным повреждениям кожи: от пороговой эритемы до обширной язвы и некроза тканей. При расчете принимали во внимание размер поврежденной поверхности и сроки проявления реакций. Степень тяжести острых лучевых повреждений кожи рассчитывали в баллах по формуле:

$$M=(N-1)\times 100+(100-2.5 n),$$

где N — код лучевой реакции кожи; n — время проявления реакций, сут.

Балльная система оценки позволяла количественно выразить получаемые результаты через площадь под кривой изменения СЛПК после воздействия Ssk. Ssk — интегральный показатель, отражающий как процесс развития лучевых повреждений, так и степень их заживления. Наблюдение заканчивали через 30 сут после воздействия.

Облучение проводили на установке "Луч-1" γ -излучение (^{60}Co) локально на бедро крысы, однократно в дозе 35 Гр.

Препарат галавит растворяли в 0.2 мл воды для инъекций и вводили внутримышечно в дозе 25 мг/кг. Животные были разделены на 4 группы по 6 крыс в каждой:

1-й группе — контроль, вводили внутримышечно 0.2 мл воды для инъекций и облучали в дозе 35 Гр;

2-й группе — однократно внутримышечно вводили галавит за 5 мин до облучения в дозе 35 Гр;

3-й группе — однократно внутримышечно вводили галавит сразу после облучения в дозе 35 Гр;

Таблица 1.

Время после облучения, сут	Группа животных			
	1-я	2-я	3-я	4-я
4	76±42	74±21	100±58	106±58
6	215±22	188±49	185±44	145±48
8	302±24	314±10	309±23	292±28
11	422±46	506±50	390±42	454±48
13	522±76	522±58	488±62	578±38
15	593±124	618±120	556±54	568±54
18	583±124	611±120	582±63	545±98
21	447±147	582±160	411±110	582±160
25	454±141	554±172	245±100	603±171
30	465±140	523±176	90±10	635±176
Ssk (площадь под кривой)	11404±1123 (100%)	12727±1576 (112%)	9314±1211 (82%)	12936±1347 (113%)

Таблица 2.

Кинетика развития лучевых повреждений	
на стадии нарастания степени поражения	на стадии заживления
(I) $y = -10.5 + 37.3x$ ($r = 0.98$)	(I) $y = 718 - 9.65x$ ($r = -0.78$)
(II) $y = -17.9 + 39.7x$ ($r = 0.97$)	(II) $y = 723 - 37/3x$ ($r = -0.99$)
(III) $y = -17.3 + 36.1x$ ($r = 0.98$)	(III) $y = 1282 - 40.4x$ ($r = -0.99$)
(IV) $y = -17.8 + 38.1x$ ($r = 0.96$)	(IV) $y = 471 + 5.3x$ ($r = 0.91$)

Примечание. y — степень тяжести лучевого повреждения;
 x — 1-18-е сутки после облучения.

4-й группе — 3-кратно внутримышечно вводили галавит на 9, 11 и 13-е сутки после однократного облучения. Животным 5 раз (на 9-13-е сутки) на облученный участок наносили мазевый препарат, предоставленный Центром современной медицины “Медикор”, включающий 1% галавита.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данные, полученные в результате проведенных экспериментов, представлены в табл. 1.

Количественно оценить влияние препарата на развитие лучевых повреждений кожи можно, рассчитав уравнения линейной регрессии как в период, предшествующий пику развития наиболее тяжелых лучевых реакций облученных участков кожи (15-18-е сутки после облучения), так и на стадии заживления повреждений — 18-30-е сутки после облучения. Расчетные данные представлены в табл. 2.

Использованные критерии оценки лучевых повреждений кожи адекватны задачам, поставленным в программе испытаний препарата галавит.

Результаты испытания препарата галавит в качестве средства, снижающего выраженность

ранних лучевых повреждений кожи, позволили выявить его эффективность в случае введения сразу после облучения. Судя по интегральному показателю (площадь под кривой кинетики развития повреждений), галавит позволяет снизить выраженность повреждений кожи на 18%. Системное действие однократно введенного препарата проявляется в большей мере на стадии заживления пораженных участков. Сравнение наклона кривых на 18-30-е сутки после облучения в контрольной группе (35 Гр) с аналогичным показателем в группе животных, получивших сразу после облучения галавит, демонстрирует более чем 4-кратное различие.

Не отмечено различия между экспериментальными группами в период развития наиболее тяжелых лучевых реакций кожи на 4-18-е сутки после облучения.

Из полученных данных следует, что при данной дозировке препарата в условиях однократного локального облучения (35 Гр) галавит не обладает радиопротекторными свойствами.

Отсутствие эффекта галавита при увеличении дозы препарата (3-кратное введение в сочетании с мазью на 9-13-е сутки после облучения) позволяет предположить, что механизм его действия не связан непосредственно с восстановлением тканевых структур поврежденной кожи, а эффективное воздействие сразу после облучения реализуется через системные механизмы.

Более обоснованные выводы о свойствах галавита в качестве радиомодифицирующего средства можно было бы сделать при расширении экспериментальных исследований: диапазон доз облучения от 18 до 40 Гр, использование фракционного облучения, варьирование доз препарата, кратности его применения и др.

© Коллектив авторов, 1999

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ГАЛАВИТА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ В И С

Б.С.Нагоев, М.Т.Абидов, М.И.Иванова, И.Х.Нагоева, Л.Ф.Сижажева

Кабардино-Балкарский Государственный университет, Нальчик; Центр современной медицины “Медикор”, Москва

Проблема вирусных гепатитов связана с их широким распространением и возможностью хронизации гемоконтактных гепатитов с развитием хронического активного гепатита, цирроза и гепатокарциномы, приводящих к летальному исходу. Так, у взрослых больных при вирусном гепатите В хронизацию отмечают в 5-10% случаев, а у детей — в 70-90% [5,8-10]. При гепатите С хронический гепатит развивается в 50-90%, цирроз — в 20-30% и гепатокарцинома — в 3-5% случаев [2,5,13,15]. В связи с этими данными весьма актуальными являются поиски новых лекарственных препаратов и подходов в лечении вирусных гепатитов.

В последние годы для лечения инфекционных заболеваний предложен новый отечественный препарат галавит (аминофталгидрозид), относящийся к группе фталгидрозидов. Галавит утвержден Фармакологическим Комитетом РФ. Он обладает иммуностимулирующим и противовоспалительным свойством. Механизм действия препарата заключается в его способности ингибировать гиперактивность макрофагов с последующим снижением последними синтеза реакционноспособных радикалов и острофазных белков, ответственных за развитие токсического и воспалительного синдромов. Одновременно галавит повышает функционально-метаболическую активность лейкоцитов, тем самым усиливая неспецифическую реактивность организма. Препарат оказывает антиоксидантное действие. С учетом этих свойств препарата, была поставлена цель определить эффективность галавита в комплексном лечении у больных вирусными гепатитами В и С.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находилось 150 больных в возрасте от 18 до 68 лет, в том числе вирусным гепатитом В — 92 человека и вирусным ге-

патитом С — 58. Базисную терапию получали 56 человек с вирусным гепатитом В и 30 — с вирусным гепатитом С (контрольные группы), 64 больным назначили базисную терапию и галавит. Галавит назначали больным с тяжелой формой по 200 мг 1 раз в день первые 2 дня, затем по 100 мг внутримышечно ежедневно или через день в течение 2 нед.

Эффективность препарата оценивали по клинико-биохимическим и иммунологическим показателям, а также при исследовании внутриклеточной микробицидной системы лейкоцитов. Для этого определение катионного белка в лейкоцитах проводили по методике М.Г.Шубича [12] в нашей модификации [6], миелопероксидазы по Sato [18], гликогена по А.Л.Шабадашу [11], кислой фосфатазы с помощью реакции азосочетания по Goldberg и Barka [16] в модификации В.И.Дудецкого [4], активность НСТ-теста по методу Stuart и соавт. [15] в модификации Б.С.Нагоева [7] с полуколичественным учетом белка в клетке по Karlow [17]. Исследования проведены в периодах разгара, угасания клинических симптомов, ранней реконвалесценции (перед выпиской), поздней реконвалесценцией, т.е. через месяц после их выписки из стационара.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установлен существенный эффект от применения препарата. Самочувствие больных и объективные данные улучшились относительно в короткие сроки и нормализация клинико-лабораторных данных наступила быстрее, чем при использовании только базисной терапии. На 5 дней сократилась длительность интоксикации, желтушного периода, уровень билирубина при применении галавита нормализовался в среднем на 5 дней, а АЛаТ и АсаТ на 4 дня быстрее, чем в контрольной группе.

Таблица 1. Изменение содержания гликогена в лейкоцитах у больных вирусными гепатитами в зависимости от метода лечения (в усл. ед.)

Обследованные	Вирусный гепатит В					Вирусный гепатит С					
	число больных	$X_{\min} - X_{\max}$	$X_{\pm m}$	p	p_1	число больных	$X_{\min} - X_{\max}$	$X_{\pm m}$	p	p_1	p_2
Здоровые	50	144-216	180±2.3			50	144-216	180±2.3			
Больные гепатитом: базисная терапия	56	55-155	70±1.7	<0.001		28	71-106	92±1.6	<0.001		<0.001
	52	79-173	90±2.8	<0.001		26	96-176	110±1.5	<0.001		<0.001
базисная терапия+галавит	45	92-188	142±3.1	<0.001		26	139-183	160±2.2	<0.001		<0.001
	34	115-212	178±4.0	<0.05		22	156-201	169±2.5	<0.001		<0.05
	36	64-126	79±2.4	<0.001	<0.001	24	80-108	92±1.7	<0.001	>0.05	<0.001
	36	128-190	163±2.4	<0.001	<0.001	24	151-184	166±2.0	<0.001	<0.001	>0.05
	30	167-214	182±2.1	<0.05	<0.001	21	152-186	170±2.0	<0.001	>0.05	<0.05
	24	148-211	182±3.2	<0.05	<0.05	18	157-191	172±2.2	>0.05	>0.05	<0.05

Примечание. Здесь и в табл. 2-5: p – достоверность различия по отношению к группе здоровых, p_1 – по отношению к получавшим только базисную терапию, p_2 – по отношению к группе больных вирусным гепатитом В.

Изучение показателей содержания катионного белка, гликогена и активность миелопероксидазы у больных вирусным гепатитом В в двух сравниваемых группах показало угнетение их с максимальным значением в период разгара заболевания. Во время угасания клинических симптомов параллельно положительной динамике заболевания происходило постепенное ступенеобразное возрастание с нормализацией в период поздней реконвалесценции, т.е. через 1-3 мес после выписки из стационара. У больных вирусным гепатитом В, получавших в комплексной терапии галавит, нормализация содержания внутриклеточного катионного белка, гликогена и активности миелопероксидазы происходила быстрее и уже в период ранней реконвалесценции уровень активности внутриклеточных компонентов не отличался от уровня у здоровых лиц (табл. 1-3).

При вирусном гепатите С отмечена аналогичная закономерность в сдвиге интралейкоцитарных компонентов, однако уровень этих изменений в лейкоцитах был достоверно менее выражен, чем при гепатите В, и нормализация внутриклеточных показателей запаздывала или вовсе не наступала, что свидетельствовало о возможности формирования хронических форм гепатита С.

Другие данные были получены при изучении активности кислой фосфатазы лейкоцитов у больных гепатитом В и С. Было выявлено повышение активности лизосомальной кислой фосфатазы с максимумом на пике болезни. Нормализация показателей происходила в периоде поздней реконвалесценции. У больных вирусным гепатитом В, получавших галавит, существенное снижение активности кислой фосфатазы отмечено в период ранней реконвалесценции с возвращением к показателям, характерным для здоровых людей, через месяц после выписки из стационара (табл. 4). При гепатите С наблюдается аналогичная закономерность в изменении активности кислой фосфатазы лейкоцитов, но нормализация активности фермента наступает в более позднем периоде (табл. 4).

Сравнение показателей спонтанного НСТ-теста нейтрофильных лейкоцитов у больных вирусным гепатитом В и С в зависимости от проведенного лечения показало (табл. 5), что у 30 больных гепатитом В и у 24 больных гепатитом С тяжелого и среднетяжелого течения, получавших галавит, нормализация показателей НСТ-теста наступила раньше, чем у тех лиц, которые получали только базисную терапию, и уже в период ранней реконвалесценции эти показатели в пределах нормы (табл. 5).

Таблица 2. Изменение содержания катионного белка лейкоцитов у больных вирусными гепатитами в зависимости от метода лечения (в усл. ед.)

Обследованные	Вирусный гепатит В					Вирусный гепатит С					
	число больных	$X_{\min}-X_{\max}$	$X\pm m$	p	p_1	число больных	$X_{\min}-X_{\max}$	$X\pm m$	p	p_1	p_2
Здоровые	50	104-150	125±1.4			50	104-150	125±1.4			
Больные гепатитом:											
базисная терапия	56	30-54	41±0.7	<0.001		28	49-72	60±1.1	<0.001		<0.001
	50	40-96	60±1.7	<0.001		26	60-86	72±1.3	<0.001		<0.001
	41	49-126	77±2.7	<0.001		26	65-94	81±1.4	<0.001		<0.05
	30	76-146	96±3.1	<0.001		22	68-96	84±1.6	<0.001		>0.001
базисная терапия+галавит	36	40-59	42±0.75	<0.001	>0.05	24	52-74	66±1.1	<0.001	<0.001	<0.001
	34	112-174	114±2.5	<0.001	<0.001	24	81-113	100±1.7	<0.001	<0.001	<0.001
	33	116-175	124±2.61	>0.05	<0.001	21	90-120	106±1.7	<0.001	<0.001	<0.001
	30	115-177	125±1.0	>0.05	>0.05	18	101-136	114±2.3	<0.05	<0.001	<0.001

Таблица 3. Активность миелопероксидазы лейкоцитов у больных гепатитами в зависимости от метода лечения (в усл. ед.)

Обследованные	Вирусный гепатит В					Вирусный гепатит С					
	число больных	$X_{\min}-X_{\max}$	$X\pm m$	p	p_1	число больных	$X_{\min}-X_{\max}$	$X\pm m$	p	p_1	p_2
Здоровые	50	169-236	204±2.1			50	169-236	204±2.1			
Больные гепатитом:											
базисная терапия	56	50-120	102±2.0	<0.001		28	92-146	126±2.5	<0.001		<0.001
	50	97-198	125±3.2	<0.001		26	120-141	132±1.0	<0.001		<0.05
	41	111-202	147±3.3	<0.001		26	152-180	168±1.4	<0.001		<0.001
	30	132-208	168±3.7	<0.001		22	154-183	169±1.6	<0.001		>0.05
базисная терапия+галавит	36	61-132	110±2.8	<0.001	<0.05	24	108-141	134±1.7	<0.001	<0.05	<0.001
	36	96-201	146±4.1	<0.001	<0.001	24	128-160	148±1.7	<0.001	<0.001	>0.05
	34	135-212	201±3.2	>0.05	<0.001	21	156-200	178±2.5	<0.001	<0.001	<0.001
	30	145-214	202±3.6	>0.05	<0.001	18	180-211	190±2.0	<0.001	<0.001	<0.001

Таблица 4. Активность кислой фосфатазы лейкоцитов у больных вирусными гепатитами в зависимости от метода лечения (в усл. ед.)

Обследованные	Вирусный гепатит В					Вирусный гепатит С					
	число больных	$X_{\min}-X_{\max}$	$X\pm m$	p	p_1	число больных	$X_{\min}-X_{\max}$	$X\pm m$	p	p_1	p_2
Здоровые		30	34-102	62±3.0			30	34-102	62±3.0		
Больные гепатитом:											
базисная терапия	40	60-129	92±2.5	<0.001		25	72-110	69±2.0	<0.001		>0.05
	39	56-120	84±2.4	<0.001		25	66-98	84±1.6	<0.001		>0.05
	38	45-100	73±2.4	<0.05		23	57-92	72±1.9	<0.001		>0.05
	30	40-100	66±2.7	>0.05		20	52-84	70±1.2	<0.05		>0.05
базисная терапия+галавит	36	64-130	88±2.6	<0.001	>0.05	22	78-108	90±1.7	<0.001	>0.05	>0.05
	36	48-119	70±2.8	>0.05	>0.05	22	60-84	72±1.3	<0.001	<0.001	>0.05
	33	40-105	67±2.7	>0.05	>0.05	20	52-80	68±1.7	>0.05	>0.05	>0.05
	31	35-97	60±2.7	>0.05	>0.05	18	54-74	66±1.4	>0.05	>0.05	>0.05

Таблица 5. Изменение активности НСТ-теста лейкоцитов у больных вирусными гепатитами в зависимости от метода лечения (в усл. ед.)

Обследованные	Вирусный гепатит В					Вирусный гепатит С					
	число больных	$X_{\min}-X_{\max}$	$X\pm m$	p	p_1	число больных	$X_{\min}-X_{\max}$	$X\pm m$	p	p_1	p_2
Здоровые	50	4-32	12±0.9			50	4-32	12±0.9			
Больные гепатитом:											
базисная терапия	32	34-71	58±1.6	<0.001		25	39-60	51±1.1	<0.001		<0.001
	31	26-62	48±1.6	<0.001		25	32-51	40±1.0	<0.001		<0.001
	30	20-53	43±1.5	<0.001		23	30-52	40±1.2	<0.001		>0.05
	28	9-30	19±1.0	<0.001		20	14-30	24±1.0	<0.001		<0.05
базисная терапия+галавит	36	32-73	64±1.6	<0.001	<0.05	22	37-61	54±1.3	<0.001	>0.05	<0.001
	36	28-52	35±0.9	<0.001	<0.001	22	23-37	28±0.8	<0.001	<0.001	<0.001
	34	8-21	14±0.5	>0.05	<0.001	20	12-29	18±1.0	<0.001	<0.001	<0.001
	31	4-28	12±1.0	>0.05	<0.001	18	11-30	19±1.3	<0.001	<0.05	<0.001

Положительный эффект применения галавита при вирусных гепатитах В и С выражается в снижении вирусной ДНК в крови, исчезает HBeAg, появляются анти-HBe и анти-HBc. Характерно снижение уровня АЛат и анти-HBc иммуноглобулина М, свидетельствующее о положительном эффекте лечения.

По современным представлениям макрофаги являются важным звеном естественной резистентности и иммунорегуляции организма. Основной причиной, определяющей фундаментальную роль макрофагов в защитной системе организма, является их ключевое положение в тканевом гомеостазе. Макрофаг первым из всех защитных клеток сталкивается с микроорганизмом и трансформированной вирусом клеткой. Эндотоксины являются классическими стимуляторами функции макрофагов [3].

Важным открытием на современном этапе явилось установление возможности внепеченочной репликации HBV, в частности, в циркулирующих макрофагах-моноцитах [1,14]. Именно эти механизмы могут явиться причиной неэффективности интерферонов.

Репликация вирусов гепатита В и С в периферических мононуклеотидах наравне с токсинами микроорганизмов (вирусов) может привести к их активации с выделением десяти биологически активных соединений, существенно меняющей течение патологического процесса. Из них до 1% белка, выделяемого макрофагами, составляет фактор некроза опухолей (ФНО). Другими важнейшими метаболитами являются интерлейкин-1 и окись азота. Окись азота способна вызвать нарушение тонуса артериол с нарушением проницаемости стенок сосудов, гипоксии и развитием ДВС-синдрома. Повреждение эндотелиальных и печеночных клеток под воздействием реакционноспособных радикалов и ФНО будет способствовать дальнейшей активации макрофагов с формированием порочного круга.

В случае агрессии и репликации вируса гепатита В и С в макрофагах может возникнуть двойная неблагоприятная ситуация в организме, когда имеется влияние вируса токсинов, иммунокомпетентных клеток с усилением хелперных функций и гиперактивных макрофагов. В связи с этим принцип ингибирования гиперактивности макрофагов под влиянием галавита может являться рациональным фармакологическим подходом в лечении вирусных гепатитов.

Клинико-биохимические, иммунологические и цитохимические исследования свидетельствуют о достаточно хорошей эффективности применения галавита в комплексной терапии вирусного гепатита В. Полученные данные показывают актуальность продолжения дальнейших исследований значения галавита в комплексном лечении острых и хронических вирусных гепатитов различной этиологии и динамического наблюдения за результатами исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Апросина З.Г., Серов В.В.* // Тер. архив. - 1995. - № 5. - С. 77-80.
2. *Виноградова Е.Н.* Вирусный гепатит С. - СПб., 1996.
3. *Гришина Т.И., Абидов М.Т.* Галавит в эксперименте и клинике. - М., 1998.
4. *Дудецкий В.И.* // Конференция молодых ученых Кубанского мединститута. - Краснодар, 1970. - С. 62-65.
5. *Лобзин Ю.В., Жданов К.В.* // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 1997. - № 6. - С. 42-47.
6. *Нагоев Б.С.* // Лаб. дело. - 1983. - № 6. - С. 6-10.
7. *Нагоев Б.С.* // Там же. - № 8. - С. 7-10.
8. *Нагоев Б.С.* Вирусные гепатиты. - Нальчик, 1991.
9. *Соринсон С.Н.* Вирусные гепатиты. - СПб., 1997.
10. *Учайкин В.Ф.* // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 1998. - № 2. - С. 4-8.
11. *Шабаташ А.Л.* // Изв. АН СССР. Серия биол. - 1997. - № 6. - С. 745-760.
12. *Шубич М.Г.* // Цитология. - 1974. - Т. 16, № 10. - С. 1321-1322.
13. *Bark G., Miller R.H., Purull R.H.* // Semin. Liver Dis. - 1995. - Vol. 15, N 1. - P. 41-63.

© Б.С.Нагоев, М.Т.Абидов, 1999

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГАЛАВИТА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ КОЖНОЙ ФОРМЫ СИБИРСКОЙ ЯЗВЫ

Б.С.Нагоев, М.Т.Абидов

Кабардино-Балкарский госуниверситет, Нальчик

Вопросам эпидемиологии, клиники и диагностики сибирской язвы в литературе уделено немало внимания [4,7,8]. Несмотря на это, описание клинических особенностей сибирской язвы при групповых заболеваниях и поисков рациональной терапии в современных условиях при сибирской язве остаются актуальными [1,2,5].

Под наблюдением находилось 29 больных сибирской язвой в возрасте от 18 до 62 лет, зарегистрированных в двух вспышках эпидемиологически неблагополучных среди животных по данной болезни населенных пунктах К. и Х. в 1995 и 1998 гг. Мужчин было 23, женщин — 6. В возрасте до 20 лет была 1 больная, от 21 года до 40 лет — 15, от 41 года до 60 лет — 12 и старше 60 лет — 1 больной.

Эпидемиологическая обстановка в населенных пунктах была одинаковой: в 60-х и 80-х годах в этих селениях зарегистрированы по 3-4 случая заболевания сибирской язвой среди животных. Заражение скота произошло при выпасе на пастбищах, пораженных сибиреязвенной палочкой. Вспышке предшествовали групповые заболевания крупного рогатого скота, принадлежащего частным хозяйствам.

Источником заражения людей сибирской язвой явились вынужденно прирезанные и павшие животные. В основном заражение происходило при разделке туш крупного рогатого скота. У всех больных был выставлен диагноз сибирская язва, кожная-карбункулезная форма заболевания. Культуры сибиреязвенных бактерий были выделены у 8 больных. Диагноз был также подтвержден положительными результатами антраксиновой пробы и данными клинического обследования.

При изучении эпидемиологического анамнеза у заболевших на контакт при уходе за больными животными указывали 8 человек, на убой, разделывание туш коров, при приготовлении мясных блюд — 16 и на вывоз, захоронение трупов павших животных — 5 заболевших.

В населенном пункте К. диагноз был распознан с опозданием и больные поступили в инфекционный стационар на 6-10-й день болезни. Больные из населенного пункта Х. поступили в первые 3-4 дня болезни. Инкубационный период составил: 2 дня — у 3 больных, 3 дня — у 4, 4 дня — у 8, 5 дней — у 5, 6 дней — у 3, 7 дней — у 4 и более 7 дней — у 2 больных.

Заболевание протекало в легкой форме у 17 больных, в среднетяжелой — у 10 и в тяжелой — у 2 больных. 8 больных в качестве первого симптома отметили появление папулы, 6 — кожного зуда, 8 — язвы, 7 — отек прилежащих тканей. При поступлении больные жаловались на слабость (14), головную боль (8), лихорадку (21), отек и гиперемию (12), боль в пораженной области (7).

Одиночные язвы были у 22 больных и множественные — у 7. У 1 больного с тяжелым течением обнаружено 11 язв на кистях рук и предплечье. Поражение кисти рук отмечено у 17, предплечья — у 9, спины, груди — у 3, голени — у 3. Симптом Стефанского был положительным у 14 больных. Язвы были с неровными краями, с углублением в центре, покрыты черной коркой с плотным основанием, безболезненные в центре, сопровождалась отеком и каемкой, гиперемией в 18 случаях, регионарным лимфаденитом — в 12. Размер язвенного дефекта колебался от 1 до 7 см, дочерние пузырьки обнаружены у 8 пациентов. Болезненность вокруг язвы обнаружена у 7 больных. Отделяемое язвы в разных периодах обнаружено у 18 больных, в том числе сукровичное отделяемое у 11, серозное у 4, гнойное у 3 больных.

Длительность заживления язв до 20 дней отмечалась у 6 больных, 21-30 дней — у 18, 31-40 дней — у 3 и у 1 больного репаративный период затянулся до 2 мес.

В периферической крови у 18 больных выявлен лейкоцитоз, у 7 — нормоцитоз и у 4 обследованных — лейкопения. У подавляющего большин-

ства больных (у 24) обнаружены палочко-ядерный сдвиг и умеренное увеличение СОЭ (у 19).

Все больные получали противосибиреязвенный иммуноглобулин по 30 мл внутримышечно, больные с тяжелой формой — по 60 мл. У 5 больных с легкой и всех со среднетяжелой и тяжелой формой антибактериальная терапия состояла из 2 курсов. В качестве первого антибиотика все больные получали пенициллин в суточной дозе 8-12 млн ЕД, в том числе 4 больных в комбинации с левомицитином (3 г/сут) или гентамицином (240 мг/сут), больным со среднетяжелой и тяжелой формами и 5 больным с легкой во время второго курса назначали гентамицин, эритромицин (0.75 г/сут), споридекс (2 г/сут). В зависимости от степени тяжести и выраженности эндотоксикоза проводилась дезинтоксикационная терапия. 12 больным сибирской язвой из населенного пункта Х. (6 больных с легкой, 5 — со среднетяжелой и 1 с тяжелой формой заболевания) дополнительно был назначен новый иммуностимулирующий и противовоспалительный препарат галавит для определения его эффективности в комплексной терапии этой особо опасной болезни, для которой характерны кроме общетоксических симптомов, язвенные поражения. Галавит утвержден Фармакологическим комитетом Российской Федерации (97/91/1 от 27.02.97) как противовоспалительный и иммуностимулирующий препарат, который, ингибируя гиперактивность макрофагов предотвращает высвобождение активных соединений (фактор некроза опухолей, интерлейкин-1,6, нитросоединения, реакционноспособные радикалы и другие острофазные белки) и тем самым купирует более целенаправленно патологический процесс [3], одновременно активирует функционально-метаболическую активность нейтрофилов.

Галавит назначали по 200 мг в 1-й день и по 100 мг внутримышечно в последующие 5-7 дней при среднетяжелом и тяжелом течении, по 100 мг 4-5 дней при легком течении. Кроме того, ежедневно 2 раза в сутки обрабатывали язвенные поражения 2% мазью галавита.

Результаты лечения сравнивали с таковыми 17 больных сибирской язвой, получавших базисную терапию. В результате клинико-лабораторных сопоставлений установлен положительный эффект терапии галавитом по сравнению с общепринятым лечением. Так, на 2-3 дня от начала лечения купировались симптомы интоксикации, прошли слабость, недомогание, головная боль, снизилась лихорадка, уменьшился отек. К окончанию курса лечения уменьшился

лимфаденит, прекратилось отделяемое, усилились репаративные процессы, нормализовались показатели анализов крови. Заживление язвенного процесса на 5 дней быстрее наступило при лечении галавитом, пребывание в стационаре сократилось на 6 дней по сравнению с базисной терапией. У 2 больных заболевание сибирской язвой сочеталось с хроническими заболеваниями (хронический бронхит, хронический холецистит). У 2 больных, получавших базисную терапию, наблюдалось нагноение лимфаденита, а у больных сибирской язвой на фоне терапии галавитом отмечался глубокий некроз подлежащих тканей в период отторжения струпа.

Таким образом, в течение последних лет в двух эпидемиологически неблагополучных населенных пунктах зарегистрирована вспышка сибирской язвы, которая была следствием эпизоотии среди крупного рогатого скота, принадлежащего частным хозяйствам, и грубых нарушений выполнения ветеринарных правил убой скота и реализации мяса зараженных животных. Клиническая картина у больных в двух населенных пунктах протекала в виде кожной карбункулезной формы сибирской язвы с преимущественным поражением верхних конечностей и приблизительно с одинаковой тяжестью течения. В комплексной терапии применение нового противовоспалительного и иммуностимулирующего препарата галавита из группы фталгидридов оказалось весьма эффективным. Благодаря принятым противоэпидемиологическим и лечебно-профилактическим мероприятиям вспышки сибирской язвы в эпидемиологически неблагополучных населенных пунктах были ликвидированы в короткие сроки.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Архипов В.В., Гинсбург Н.Н., Левина Е.Н. и др.* Сибирская язва. - М., 1975.
2. *Бурсагов П.Н., Рожков Г.И.* Сибиреязвенная инфекция. - М., 1984.
3. *Гришина Т.И., Абидов М.Т.* Галавит в эксперименте и клинике. - М., 1998. - С. 2-4.
4. *Мекулов А.В., Нафеев А.А., Никишина Н.М.* // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 1998. - № 3. - С. 53.
5. *Никифоров В.Н.* Кожная форма сибирской язвы чело века. - М., 1973.
6. *Черкесский Б.Л.* // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 1999. - № 2. - С. 48-52.
7. *Черкесский Б.Л., Ладный В.И., Каменецкая Е.К. и др.* // Там же. - 1998. - № 1. - С. 13-17.
8. *Cherkasskij B.Z.* // *Salisbury med. Bull.* - 1996. - Vol. 87. - Spee. Suppl. - P. 6-7.



ЗАО ЦЕНТР СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЫ
г. МОСКВА, ул. АЛЕКСЕЯ СВИРИДОВА, д. 15, корп. 3
ТЕЛ.: 449-33-71, 445-14-17, 445-14-21, 445-20-05

Право на производство и распространение галавита
принадлежит ЗАО ЦСМ "Медикор".

Коммерческое использование информации, представленной
в сборнике, без разрешения ЗАО ЦСМ "Медикор" запрещено.

При перепечатке ссылка на ЗАО ЦСМ "Медикор" обязательна.

Подписано в печать 01.07.99. Формат 60×80¹/₈. Уч.-изд. л. 12.96. Тираж 1500 экз.

Издательство Российской академии медицинских наук
109544 Москва, ул. Солянка, 14