

Гроприносин – высокоэффективный иммуностимулятор для «трудных» пациентов с нарушениями в иммунной системе

О.А. Мынбаев¹, М.Ю. Елисеева^{1,2}, К.Н. Масихи³,
И.Б. Манухин¹, В.Н. Царев¹

¹Московский государственный медико-
стоматологический университет,

²Клиника ЭКО AltraVita, Москва,

³Институт им. Роберта Коха, Берлин, Германия

Groprinosin is beneficial immune stimulating agent in immunocompromised patient

O.A. Mynbaev, M.Yu. Eliseeva, K.N. Masih, I.B. Manukhin,
V.N. Tsarev

Moscow State University of Medicine & Dentistry; Altravita
IVF clinic, Moscow, Russia; Robert Koch Institut, Berlin,
Germany

Представлены последние данные литературы об особенностях течения современных инфекционных процессов, влияния агрессивных факторов внешней среды на гомеостаз, иммунную систему и резистентность организма. Необходимость применения иммуностимулирующих средств для коррекции заболеваний, обусловленных оппортунистическими возбудителями, связано с нарастающим количеством больных с вторичным иммунодефицитом, что в свою очередь, требует поиска наиболее приемлемого и адекватного иммунопотенциатора не обладающего побочными и плейотропными эффектами, присутствующими экзогенным цитокинам. В качестве подходящего иммуностимулятора представлен лекарственный аналог инозина Гроприносин (Инозин пранобекс), метаболит натуральных пуринов, который инициирует продукцию интерферонов, интерлейкинов и других цитокинов, активирует иммунокомпетентные клетки, а также уравнивает баланс клеточного и гуморального звена иммунитета и таким образом выстраивает противовирусную защиту организма у трудных больных с нарушениями в иммунной системе.

Ключевые слова: иммуномодуляторы, пурины, аденозин, инозин, Инозин пранобекс, Гроприносин.

The current view on the immune modulating therapeutic strategy of opportunistic and viral infections is presented. Purines' derivate inosine is characterized as a natural immune stimulating agent without pleiotropic effects of cytokines. Several pharmaceutical analogs of inosine have been using for 38 years to treat broad spectrum of viral infections. Clinical

and experimental studies concerning efficacy and molecular mechanism of inosine are characterized this product as a safe and natural immune stimulating agent with beneficial results in immunocompromised patients.

Key words: immunomodulators, purine, adenosine, inosine, Inosine pranobex, Groprinosin.

Актуальность проблемы

В последние годы отмечается повышенный интерес практических врачей к иммуномодулирующим средствам, что дало толчок к активной публикации результатов применения синтетических аналогов инозина (САИ) при различных инфекционных заболеваниях [1–3], поражениях кожи и слизистых оболочек, ассоциированных с вирусом папилломы человека ([4–7], Линаск и Григорьева, 2005) и состояниях, обусловленных иммунодефицитом у детей [8], в научно-медицинских и научно-популярных изданиях. Это обусловлено тем, что широко известные САИ в Западной Европе только в самом конце прошлого столетия были зарегистрированы в странах СНГ. В настоящее время фармацевтический рынок России насыщен разнообразными иммуномодуляторами, их количество увеличивается с каждым годом [9]. При этом в СМИ используется агрессивная маркетинговая технология, что затрудняет практическим врачам выбор оптимального лекарственного агента для лечения и профилактики вирусных и оппортунистических инфекций, особенно у больных с нарушениями в иммунной системе.

Основные аспекты применения Гроприносина, одного из САИ, достаточно широко освещены ранее Л.М. Беляевой [8] в комплексном лечении часто болеющих детей, нами – при герпетической и папилломовирусной инфекции [10, 11], что предопределило тематику данного обзора:

1. Современная тенденция в распространении и течении инфекционных болезней.
2. Какие требования предъявляются к «идеальному» иммуномодулятору и чем обусловлен интерес учёных и клиницистов к иммуностимуляторам, подобным инозину пранобексу (Гроприносину).
3. Природа прямых аналогов инозина (ПАИ) и САИ.
4. Молекулярные механизмы стимуляции (потенцирования) иммунной системы с помощью САИ.
5. Результаты, касающиеся применения САИ при инфекциях, вызванных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и других вирусных, воспалительных и аутоиммунных заболеваниях у трудных или проблемных пациентов.
6. Оценка эффективности.

Современные тенденции распространения инфекционных болезней

Глобальные изменение климата, загрязнение окружающей среды, внедрение модифицированных пищевых продуктов и ежедневный стресс, присутствующие нашей эпохе, кардинально изменили образ жизни людей и адаптационные возможности человеческого организма. Возросшие международные связи, массовый туризм и глобализация способствуют активному переносу и широкому распространению патогенных микроорганизмов из одних географических регионов в другие, подвергая смертельному риску жителей новых ареалов [12, 13].

По данным ВОЗ, половина населения земли подвергается риску заражения различными инфекционными заболеваниями, что ежегодно сопровождается смертью около 17 млн человек [14]. Наглядным примером появления новых для людей инфекционных агентов или модифицированных штаммов возбудителей инфекционных болезней, которые угрожают новыми пандемиями, является ВИЧ-инфек-

ция, вспышки птичьего и свиного гриппа последних лет.

Антибиотики существенно снизили заболеваемость и смертность от инфекционных заболеваний и тем самым сохранили жизнь и здоровье миллионов людей. Ряд факторов, такие как неуклонный рост потребления антибактериальных препаратов, беспорядочный и бесконтрольный приём антибиотиков, привели к формированию антибиотикоустойчивых штаммов возбудителей инфекции. Так, по данным центров контроля болезней, ежегодный бюджет клиник возрастает на 661 млн долларов США, вследствие антибактериальной резистентности, не считая оплату за больничный лист и других непрямых финансовых потерь [15]. В настоящее время выбор антибактериальных и противовирусных препаратов для лечения распространённых инфекционных заболеваний становится лимитированным и порою невозможным.

В результате агрессивного воздействия всех вышеуказанных факторов чаще и чаще возникают мутации в геноме человека, происходит нарушение в гомеостазе и иммунной системе, что приводит к снижению резистентности организма и повышению риска развития заболеваний, вызываемых оппортунистическими возбудителями, и тяжёлой клинической манифестацией вирусных инфекций и грибковых поражений. Нарушение иммунной защиты организма сопровождается клинической манифестацией оппортунистических инфекций, вызванных бактериями, вирусами простого герпеса (ВПГ), опоясывающего лишая, папилломы человека (ВПЧ), цитомегаловирусом (ЦМВ), грибами кандиды, криптококками, токсоплазмой и другими протозойными паразитами. Современная клиническая патология характеризуется, с одной стороны, ростом хронических инфекционных заболеваний, вызываемых условно-патогенными микробами, с другой стороны – снижением иммунологической реактивности населения, наблюдаемое практически во всех развитых странах [16].

Мотивы поиска иммуномодуляторов

Лечение оппортунистической инфекции является архисложной задачей, что обусловлено отсутствием адекватной иммунной защиты у таких больных. Более того, всё ещё отсутствуют терапевтические средства, направленные на полную эрадикацию таких возбудителей, как например ВПГ, ВПЧ, ЦМВ или облигатные микроорганизмы, существующие в человеческом организме в форме симбиоза, которые часто проявляются в виде оппортунистической инфекции [12]. При этом следует отметить, что в большинстве случаев организм иммунокомпетентного хозяина самостоятельно элиминирует ВПЧ или ЦМВ инфекции [10, 11, 17]. Возможности целенаправленного взаимодействия иерархически организованных компонентов иммунной системы, которая у здоровых индивидов контролирует ситуацию при внедрении микроорганизмов, зависит от природы инфекционного агента и компетентности иммунной системы [12].

На основании выдающихся результатов вакцинопрофилактики инфекционных болезней была выдвинута гипотеза, что если естественную иммунную защиту организма рассматривать как наиболее высокоорганизованную противинфекционную терапевтическую систему, то с этой точки зрения она является многообещающей мишенью для лечебных манипуляций. Такое положение вещей предопределило необходимость появления иммуномодулирующих средств, направленных на стимуляцию т. е. потенцирование или, наоборот, ингибирование того или иного звена иммунной системы. Так, по мне-

нию Р.М. Хаитова и Б.В. Пинегина [16], «главной мишенью иммуномодулирующих препаратов являются вторичные иммунодефициты, которые проявляются в виде часто рецидивирующих, трудно поддающихся лечению инфекционно-воспалительных заболеваний различных локализаций. В основе любого хронического инфекционно-воспалительного процесса лежат те или иные изменения в иммунной системе, которые и являются одной из причин существования этого процесса».

Первой попыткой применения системного иммуномодулирующего средства являлась серия клинических экспериментов доктора Уильяма Колей, выполненные в 80 годы XIX столетия, с целью изучения противоопухолевого свойства бактерий. Сначала Колей с успехом вводил взвесь живых стрептококков непосредственно внутрь опухолевых масс. В последующем он расширил свои эксперименты и использовал грамположительные и грамотрицательные бактерии после их термической обработки, получившие название «токсины Колея» [18].

В настоящее время существуют многочисленные иммуномодулирующие препараты как естественного, так и искусственного происхождения (табл. 1).

Идёт интенсивный поиск иммуномодулирующих средств, применение новых наукоёмких технологий в этой области расширяет возможности разработки новых мощных, в частности, рекомбинантных эндогенных цитокинов, обладающих оптимальным лечебно-профилактическим потенциалом с минимальными побочными эффектами [12, 19, 20].

Принципы иммунотерапии и характеристика «идеального» иммуномодулятора

По мнению академика А.А. Воробьева [21], назначение лечения, направленное воздействие на иммунную систему должно исходить из общих принципов иммунотерапии, и основными требованиями для иммуномодулирующих препаратов являются наличие у данного препарата иммуномодулирующего или иммуностимулирующего свойства, клинически доказанная высокая противовирусная эффективность, предпочтительное естественное происхождение, безопасность, безвредность, отсутствие прививки, отсутствие побочных и канцерогенных эффектов. Иммуномодуляторы не должны вызывать чрезмерную сенсибилизацию и индукцию иммунопатологических реакций, а также не должны потен-

Таблица 1. Упрощённая классификация иммуномодулирующих средств

Категория иммуномодуляторов	Препараты и состав
Целый микроб	Ослабленные штаммы, целые мёртвые бактерии после термической обработки
Микробные продукты (естественные и полусинтетические)	Бактериальные гомогенаты, изолированные фракции, рибосомы и лизаты бактерий, мурамилпептиды
Компоненты натуральных продуктов тимического и костномозгового происхождения и их синтетические аналоги	Тимические гормоны крупного рогатого скота (телёнка), глюканы, растительные фракции, миелопид, серами и др.
Синтетические химические продукты	Инозин (Инозин пранобекс, Гроприносин), пептиды и другие вещества
Продукты эндогенного происхождения, применяемых в виде экзогенных цитокинов, ФАС и рекомбинантных препаратов	Комплекс естественных цитокинов; интерфероны; факторы, стимулирующие колонии, ФНО и множества других ФАС
Естественные нуклеиновые кислоты и их синтетические аналоги	Натриевая соль нуклеиновой кислоты, ДНК из молоки осетровых рыб и другие вещества
Примечание. ФАС – физиологически активные субстанции, ФНО – фактор некроза опухоли	

цировать её у других медикаментов. Необходимыми качествами приемлемости кандидата также являются предсказуемость схемы метаболизма и пути выведения из организма, высокая совместимость с другими препаратами, применяемые при инфекционных и воспалительных заболеваниях. Предпочтительным качеством считается лёгкость доставки препарата в область назначения и возможность его использования непарентеральным путём [21].

Иммуномодуляторы стимулируют защитные механизмы хозяина против возбудителей инфекционных заболеваний. В идеале, оптимальными иммуномодуляторами считаются вещества, принимающие участие в регуляции иммунных процессов в организме (цитокины) или их синтетические, или рекомбинантные аналоги. Однако применение цитокинов лимитировано в связи с присущей цитокинам токсичностью, непредсказуемостью их фармакологического поведения и наличием в них плейотропного эффекта (множественный эффект). Следует отметить, что эффективность экзогенных цитокинов лимитировано у лиц со сниженным иммунитетом, в связи с отсутствием соответствующих эффекторных клеток или наличием патогномоничных факторов заболевания, препятствующих активации лимфоцитов. Короткий период полураспада экзогенных цитокинов и необходимость применения таких цитокинов в высоких дозах для достижения терапевтического эффекта стимулирует исследователей к поиску наиболее приемлемого и адекватного иммунопотенциатора, принимающего участие в регуляции иммунных процессов в организме, но не обладающего побочными эффектами цитокинов. К таким иммуностимуляторам можно отнести САИ, предшественниками которых являются природные пурины. В анатомо-терапевтическо-химической, т. е. международной системе (АТС) классификации лекарственных средств, ассоциированной ВОЗ, как инозин, так и инозин пранобекс зарегистрированы кодами как препараты для лечения заболеваний кожи (D), урогенитальных органов (G), органов чувств (S), в качестве иммуномодуляторов (L) и противомикробных антивирусных препаратов (J) для системного использования [22].

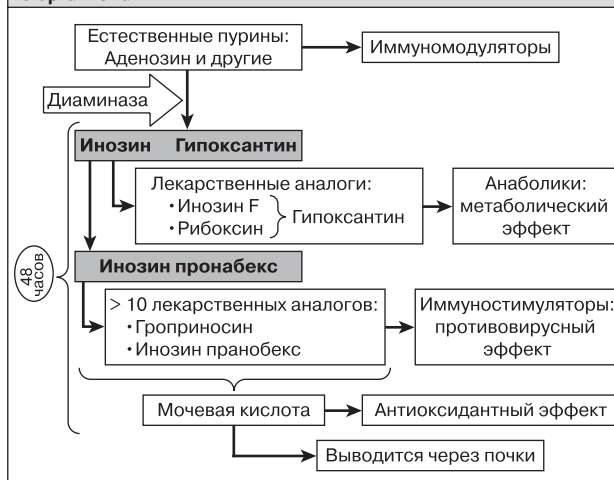
Инозин, производный пуринов – натуральный иммуностимулирующий и метаболический агент

Известно, что пурины обладают мощными иммуномодулирующими свойствами и являются одними из основополагающих веществ необходимых для нормальной жизнедеятельности клеток. Пурины постоянно присутствуют в организме, они ежедневно поступают с пищей и принимают участие во многих физиологических жизненно важных процессах в ядре клеток.

Наиболее известным представителем веществ этого класса, является нуклеозид аденозин, который влияет на все аспекты иммунной системы [23, 24]. Так, аденозин и его аналоги препятствуют развитию различных воспалительных заболеваний, ревматоидного артрита, воспаления плевры, нефритов, колитов, увеитов и токсического шока. Считается, что эффекты аденозина частично обусловлены ингибированием вредоносных процессов, инициируемых иммунной системой, включая выделения провоспалительных цитокинов и радикалов кислорода. Проводятся активные поиски терапевтических средств, основанных на воздействии рецепторов аденозина, для лечения и профилактики инфекционных, аутоиммунных, ишемических и дегенеративных заболеваний.

Инозин является метаболитом аденозина, формируемым вследствие расщепления последнего под воздействием диаминазы (рис. 1).

Рис. 1. Логическая схема формирования и выведения инозина из организма



Примечание: В тексте лекарственные аналоги инозина, т. е. гипоксантина (инозин F и рибоксин), применяемые для достижения метаболического эффекта обозначены, как прямые аналоги инозина (ПАИ), а препараты инозина пранобекса – как синтетические аналоги инозина (САИ).

Инозин обладает аналогичными предшественнику свойствами, включая противовоспалительный эффект при эндотоксическом и септическом шоке, колитах и тяжёлых формах пневмонии, которые были продемонстрированы на различных экспериментальных моделях. Он ингибирует секрецию провоспалительных цитокинов, в том числе фактора некроза опухоли (TNF- α) и интерлейкина (IL-1 β), продуцируемых активированными моноцитами и эпителиальными клетками. Инозин также ингибирует продукцию радикалов супероксида стимулированными нейтрофилами. Биодоступность инозина высокая (более 90 %), а полная элиминация инозина и его метаболита, мочевой кислоты из организма происходит в течение 48 часов, следовательно, кумуляции инозина в организме не происходит.

Прямые аналоги инозина (ПАИ) под торговым названием Рибоксин или Инозин F применяются в качестве анаболических средств за счёт их метаболического, антигипоксического и антиаритмического свойства. Рибоксин [9-Рибофуранозилпурин-6 (1H)-ОН] содержит в качестве пуринового основания гипоксантина, соответственно в печени препарат расщепляется на рибозу и гипоксантин. Далее гипоксантин, как предшественники АТФ, стимулируют синтез нуклеотидов, активируют метаболизм пировиноградной кислоты для обеспечения нормального процесса тканевого дыхания, усиливают активность некоторых ферментов цикла Кребса. ПАИ, проникая в клетки, повышают энергетический уровень, оказывают положительное действие на процессы обмена в миокарде, повышая его энергетический баланс, улучшают коронарное кровообращение, и таким образом, увеличивают силу сокращений сердца. ПАИ принимают непосредственное участие в обмене глюкозы и способствуют активизации обмена в условиях гипоксии и при отсутствии АТФ. Соответственно ПАИ широко применяют при заболеваниях ССС, ИБС, циррозе печени, тяжёлых постинфекционных состояниях, отравлениях, радиоактивном облучении и других тяжёлых заболеваниях.

Инозин пранобекс – синтетический аналог инозина

Инозин пранобекс состоит из двух компонентов: активный (первый) компонент – инозин, метаболит пурина (1,9-дигидро-9-в-D-рибофуранозило-6H-пурин-6-ОН); вспомогательный (второй) компонент –

ных препаратов против ВИЧ, интерес к применению иммуностимулирующих препаратов спал, тем не менее, в 1999 году Newport Pharmaceuticals International и National Institute of Allergy and Infectious Diseases спонсировали 7 научных проектов для клинического испытания САИ. Основными направлениями испытания явились: тяжёлые формы СПИДа, симптомокомплекс, связанный со СПИДом, заболевания лимфатических узлов и иммунодепрессированные больные при отсутствии генерализованной лимфаденопатии. В этом комплексе испытаний проводилось также определение оптимальной дозы Инозина пранобекса на иммунодепрессированных добровольцах, оценка его эффективности и безопасности у больных с ослабленной иммунной системой и заболеваниями лимфатических узлов, а также фаза I и II клинического испытания сочетанного применения рибовирина и САИ у бессимптомных ВИЧ-инфицированных пациентов. Клинические испытания по применению САИ у ВИЧ-инфицированных пациентов продолжаются, что свидетельствует о значимости САИ при ВИЧ-инфекции, и рациональным подходом считается комбинированное применение противовирусных и иммуномодулирующих средств [19, 20, 36].

Имеются также клиничко-экспериментальные результаты оценки эффективности САИ при ОРВИ [2, 3], гриппе [47] и при аллергических заболеваниях [1]. Так, у больных с хронической обструктивной болезнью лёгких Гроприносин был использован для лечения ОРВИ в период развития клинических симптомов у 14 больных по 1 г 3 раза в день в течение 5–7 дней. По мнению автора, включение Гропринозина в комплексное лечение ОРВИ значительно сокращает длительность клинической манифестации ОРВИ с минимальными симптомами интоксикации и предотвращает осложнённое течение ОРВИ. Применение Гропринозина для профилактики ОРВИ у 12 больных (50 мг/кг ежедневно или 3 раза в неделю в течение двух месяцев) способствовало существенному снижению частоты развития ОРВИ у «часто болеющих лиц». Если эти пациенты заболели, то у них ОРВИ протекала непродолжительно с минимальными и лёгкими симптомами [3]. Аналогичные позитивные клинические данные получены и в другой работе, когда Гроприносин был использован у 27 больных для лечения ангины на фоне ОРВИ [2].

М.М. Абелевич и соавт. [1], применив САИ у 31 ребёнка с осложнённым течением аллергических заболеваний кожи и дыхательных путей, показали снижение инфекционных осложнений и рецидивирования основного заболевания по сравнению с аналогичными показателями в контрольной группе из 29 больных.

И.З. Каримов [27] показал эффективность САИ при остром вирусном гепатите В, назначив САИ 14 пациентам ежедневно по 50 мг/кг в течение 5–10 дней на фоне традиционной терапии и 21 пациенту – традиционное лечение. Отмечено сокращение сроков в плане как регрессии клинических симптомов, так и нормализации биохимических параметров, свидетельствующих об улучшении функции печени, что привело к снижению времени пребывания больных в клинике.

У 33 больных J. Janeczko [48] установил диагноз мононуклеоза на основании клинических симптомов и степени нарушения показателей анализов крови с помощью неспецифических и/или специфических серологических тестов. При этом общее число лимфоцитов варьировало от 884–992 в 1 мм³. Количество В-лимфоцитов варьировало от 146 до 198, CD4 – от 482 до 645 и CD8 – от 245 до 364 в 1 мм³. 18 больным назначал тимозин ежедневно по

ЭФФЕКТИВНОЕ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЕ СРЕДСТВО С ПРОТИВОВИРУСНЫМ ДЕЙСТВИЕМ



- Усиливает пролиферацию Т- и В-лимфоцитов
- Увеличивает синтез интерлейкинов и антител
- Стимулирует активность макрофагов
- Подавляет репликацию РНК вирусов



ГЕДЕОН РИХТЕР

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия) г. Москва
119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8,
Тел.: (495) 363-3950, Факс: (495) 363-3949
e-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru

0,02 г подкожно в течение 30 дней, а 15 – САИ по 3 г в аналогичном режиме. Для контроля он дополнительно наблюдал 12 больных с менее выраженной лимфопенией, которым лечение не проводилось. Оценка эффективности лечения проводилась путём определения общего количества лимфоцитов, В-лимфоцитов, CD4 и CD8 клеток до и после курса вышеуказанного лечения, с последующими контрольными исследованиями каждые 6 месяцев в течение 5 лет наблюдения. У 33 больных, получивших иммунотерапию, общая эффективность терапии моноклеоза составила 64 %, что превосходила таковую (40 %) у 12 больных со спонтанной нормализацией показателей крови.

Результаты успешного применения САИ при тотальной и очаговой алопеции, по нашему мнению, представляют особый интерес, учитывая сложность этиопатогенеза данной патологии и низкую эффективность существующих методов её лечения. Так, S. Georgala и соавт. [40] проводили рандомизированное (двойное слепое) плацебо-контролируемое исследование у 34 больных с очаговой алопецией, у которых ранее проведённое системное и локальное лечение было безуспешным. Критериями включения являлись длительность заболевания более 1 года и отсутствие ранее проводимой иммунотерапии. 16 больным назначали по 50 мг/кг САИ (Inosine pranobex) ежедневно в 5 приёмов в течение 12 недель, остальным 16 пациентам – плацебо в аналогичном режиме. Скрупулезно оценивалась эффективность терапии каждые 4 недели в процессе лечения и по его окончании. Лечение с САИ сопровождалось в 33,3 % случаях полным восстановлением волос, в 53,3 % наблюдений – частичным, т. е. снижением более 50 % поражённой поверхности и в 13,3 % случаях – отсутствием эффекта. Эти результаты в плане эффективности существенно превосходили аналогичные показатели плацебо-контролируемой группы ($p < 0,01$), где полного восстановления волос не было зарегистрировано, а частичное восстановление отмечалось в 28,5 % случаев и отсутствие эффекта – в 71,5 % наблюдений.

Механизм восстановления волос, по данным G.M. Galbraith и соавт. [38, 39], обусловлен усилением функции Т-клеток под воздействием САИ. Эти авторы также получили клинически значимые результаты с восстановлением волос у 7 больных с тотальной алопецией в серии наблюдений, состоящих из 9 пациентов. Причём, позитивный эффект САИ на функцию Т-клеточного звена иммунной системы отмечен во всех наблюдениях. Аналогичные клиничко-лабораторные результаты получены M. Lowy и соавт. [41], которые применяли САИ у больных как с тотальной алопецией, так и очаговым выпадением волос. При этом, наряду со стимуляцией иммунокомпетентных клеток, обнаружено исчезновение специфических аутоантител, выявленных до начала курса лечения с САИ с положительной корреляцией между позитивными клиническими данными об эффективности терапии и лабораторными показателями.

50 больных с ВПЧ-позитивной пролиферативной бородавчатой лейкоплакией (ПБЛ) слизистой полости рта F. Femiano и соавт. [42], разделив больных на группы, в первой группе ($n = 25$) применяли комбинированное лечение (САИ и хирургическое удаление ПБЛ), а во второй группе ($n = 25$) – только хирургическое лечение. Спустя 18 месяцев после комбинированного лечения в 4 (16,0 %) случаях был зарегистрирован рецидив ПБЛ, а после хирургического элиминации – в 18 (72,0 %) наблюдениях, что свидетельствует о высокой эффективности САИ при ВПЧ-ассоциированных заболеваниях полости рта.

Результаты оценки эффективности применения САИ при патологиях шейки матки и наружных половых органов, ассоциированных с ВПЧ инфекцией

В последние годы специалисты из различных областей практической гинекологии стали широко применять САИ. Так, активные исследования в этом направлении проводятся под руководством профессоров: В.Н. Прилепской – в Научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; В.П. Козаченко – в Российском онкологическом центре им. Н.Н. Блохина; Е.Е. Григорьевой – в Алтайском государственном медицинском университете; А.В. Забелева – в Ростовском государственном медицинском университете и многими другими. Об этом свидетельствуют серии работ, опубликованных в периодических изданиях и научных монографиях [4–7, 49].

Практические врачи применяют САИ при разнообразных гинекологических заболеваниях, включая генитальный герпес, цитомегаловирусную, папилломавирусную инфекции и при других сочетанных патологиях таких, как хламидиоз и уреаплазмоз [50]. Однако основной точкой приложения САИ являются различные гинекологические заболевания, обусловленные вирусными и оппортунистическими возбудителями. На наш взгляд особый интерес для практических врачей представляют результаты применения САИ при патологиях шейки матки, влагалища и вульвы, ассоциированных с ВПЧ инфекцией. Так, группа профессора В.Н. Прилепской при дисплазии шейки матки, классифицируемой как LSIL по системе Бетезда, применяла САИ в комбинированном режиме у 34 пациенток по 3 г в сутки в течение 5 дней, в течение 7–10 дней до деструкции и в монорежиме – у 29 женщин по 3 г в сутки в течение 10 дней. Следует отметить, что у всех пациенток очаги LSIL были обнаружены на фоне хронического цервицита сочетанной этиологии. Контрольной группой служили 34 женщины с аналогичной патологией шейки матки, которым проводилась только деструкция патологического очага шейки матки. При этом эффективность комбинированного режима применения САИ составила 87,5 %, а монодеструкции очагов LSIL – 65,6 % с частотой рецидивов – 9,4 и 28,1 % соответственно. Эффективность элиминации частиц ВПЧ инфекции после комбинированной терапии составила 65,6 %, а после монодеструкции очагов LSIL – 46,9 %. Клинически выраженный эффект улучшения самочувствия пациенток с прекращением патологических выделений (бели) обнаружен после монотерапии с САИ в 72,4 % случаев, а элиминация вирионов ВПЧ инфекции – в 65,5 % наблюдений [6, 7].

В открытой проспективной работе А.Г. Кедрова и соавт [5] применяли САИ в комбинированном режиме 45 пациенткам с дисплазией различной степени и раком шейки матки (РШМ) in situ. Для того чтобы определить тактику лечения и ведения больных в зависимости от тяжести дисплазии, пациентки были условно разделены на 3 группы: 20 пациенток с дисплазией I–II степени; 15 женщин с дисплазией III степени и РШМ in situ; 10 пациенток с рецидивами дисплазии и РШМ in situ. Основным критерием включения больных в это исследование явились ВПЧ вирусносительство, т. е. наличие генотипов ВПЧ высокого риска (генотипы 16 и 18 или одного из них). САИ назначали по 3 г в сутки в течение 10 дней с контрольным обследованием на вирусносительство через 10 дней после окончания курса лечения, а объём хирургического лечения определялся в зависимости от тяжести патологии шейки матки. После первого курса лечения САИ в 77,8 % наблюдений отмечено исчезновение вирионов ВПЧ инфекции в образцах матери-

алов, взятых из поражённых участков шейки матки. Повторные курсы САИ повышали эффективность такого подхода, в связи с чем, авторы выполнили дополнительные курсы в 13 случаев.

В работе К.С. Mohanty и С.С. Scott [51] эффективность САИ изучалась при множественных генитальных кондиломах (более трёх кондилом) как у женщин, так и у мужчин. У 145 пациентов, разделённых на 3 группы, применяли традиционный метод удаления кондилом (подофиллин), САИ или сочетание традиционной терапии с САИ. Хотя эффективность применения самого САИ не отличалась от традиционной терапии, дополнение традиционной терапии САИ существенно повысило эффективность лечения с 41 до 94 %. Причём, приём САИ был успешным при длительно персистирующих генитальных кондиломах. По результатам мультицентровой двойной слепой плацебо-контролируемой работы, проведённой J. Davidson-Parker и соавт. [52], дополнительное применение САИ по 3 г ежедневно в течение 4 недель улучшило результаты традиционного лечения подофилином у 55 больных с длительно протекающими (не менее 12 месяцев) генитальными кондиломами. Терапевтический эффект САИ был особенно более выраженным при тяжёлой форме клинической манифестации ВПЧ с рецидивирующими множественными и крупными кондиломами. S. Georgala и соавт. [53] в рандомизированной плацебо-контролируемой работе, применив САИ в дозе 50 мг/кг в течение 12 недель, также показали высокую эффективность и безопасность данного препарата.

Клинико-экспериментальными и лабораторными исследованиями доказано, что САИ стимулируют активность иммунокомпетентных клеток (моноциты, макрофаги и НК клетки) в плане как хемотаксиса и фагоцитоза, так и процессинга и презентации антигена, усиливают продукцию цитокинов (интерфероны и интерлейкины). САИ также стимулируют пролиферацию лимфоцитов (ускоряют дифференцировку пре-Т-лимфоцитов, стимулируют индуцированную митогенами пролиферацию Т- и В-лимфоцитов), увеличивают суммарное число и повышают функциональную активность Т-лимфоцитов, стимулируют образование лимфокинов, усиливают продукцию интерлейкина-2 и интерферона, нормализуют соотношение CD4/CD8, повышают способность клеток реагировать на лимфокины и хемотаксические факторы. Благодаря указанным свойствам САИ можно использовать для лечения и профилактики острых и хронических вирусных инфекций.

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о необходимости использования иммуностимулирующих средств для коррекции заболеваний, обусловленных оппортунистическими возбудителями, что связано с нарастающим количеством больных с вторичным иммунодефицитом. Это требует поиска наиболее приемлемого и адекватного иммунопотенциатора, не обладающего побочными и плейотропными эффектами, присущими экзогенным цитокинам. В качестве подходящего иммуностимулятора представлен лекарственный аналог инозина Гроприносин (Инозин пранобекс), метаболит натуральных пуринов, который инициирует продукцию интерферонов, интерлейкинов и других цитокинов, активизирует иммунокомпетентные клетки, а также уравнивает баланс клеточного и гуморального звена иммунной системы, и таким образом выстраивает противовирусную защиту организма, что особенно актуально у трудных пациентов.

Литература

1. Абелевич М.М., Иванова Е.Л., Лукушкина Е.Ф. // НМЖ. 2008; 1: 60–64.
2. Бучель А.Ч. // Медицина 2007; 2: 90–91.

3. Крыжановский В.А. // Медицина. 2006; 3: 74–78.
4. Забелев А.В., Долматова О.К., Сивоконева Е.Н., Волошин В.В., Холдная Т.О., Водопьянов С.О. // Фарматека. 2005; 3: 72–75.
5. Кедрова А.Г., Подистов Ю.И., Кузнецов В.В., Брюзгин В.В., Козаченко В.П., Никогосян С.О. // Гинекол. 2005; 7: 170–4.
6. Прилепская В.Н., Роговская С.И. // РМЖ. 2008; 16, 1: 5–9.
7. Роговская С.И., Прилепская В.Н. // Гинекол. 2006; 8: 1: 2–4.
8. Беляева Л.М. // Мед новости. 2007; 8: 43–46.
9. Новиков А.И., Трофимова Е.О. // Ремедиум. 2006; 11: (Ноябрь): 34–36.
10. Елисеева М.Ю., Мынбаев О.А., Масихи К.Н., Манухин И.Б., Тыщенко Е.А., Кундохова М.С. // Пробл репрод. 2009; 1:25–35.
11. Мынбаев О.А., Елисеева М.Ю., Доорбар Дж., Манухин И.Б. // Вопр гинек акуш и перинат. 2009; 8: 3: 69–79.
12. Микробиология, вирусология и иммунология. Учебник для медвузов под ред. В.Н. Царева. М.: Практическая медицина, 2009; 581.
13. Saker L., Lee K., Cannito B., Gilmore A., Campbell–Lendrum D. // WHO. 2004. No. 3 TDR/STR/SEB/ST/04.2 <http://apps.who.int/tdr/svc/publications/tdr-research-publications/globalization-infectious-diseases>.
14. WHO reports: //The World Health Report 1996, Geneva, WHO, 1997.
15. CDC reports: // Atlanta. 1998; 1–74.
16. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. // Алл, астма и клин иммун. 2000; 1: 9–16.
17. Ellermann–Eriksen S. // Virol J. 2005; 3: 2–59.
18. Wiemann B., Starnes C.O. // Parm Ther. 1994; 64: 529–564.
19. Masihi K.N. // Int J Antimicrob Agents. 2000; 14:3:181–191.
20. Masihi K.N. // Expert Opin Biol Ther 2001; 1:4:641–653.
21. Воробьев А.А. Иммунология и аллергология (цветной атлас): учебное пособие для студентов медицинских вузов. Практическая медицина. Москва, 2006; 288.
22. Индекс АТС, 2009. Классификатор системы АТС/DDD. <http://www.whocc.no/atcddd>.
23. Haskó G., Linden J., Cronstein B., Pacher P. // Nat Rev Drug Discov. 2008; 7: 9: 759–770.
24. Haskó G., Pacher P. // J Leukoc Biol. 2008; 83: 3: 447–455.
25. Campoli–Richards D.M., Sorkin E.M., Heel R.C. // Drugs. 1986; 32: 383–424.
26. Golebiowska–Wawrzyniak M., Markiewicz K., Kozar A., Derentowicz P., Czerwińska–Kartowicz I., Jastrzebska–Janas K., Wacławek J., Wawrzyniak Z.M., Siwińska–Golebiowska H. // Pol Merkur Lekarski. 2005; 19: 111: 379–382.
27. Каримов И.З. // Лек Справ. 2004 Oct–Nov; 7: 74–77.
28. Pár A., Beró T., Brasch G., Gógl A., Kamarás G., Méhesfalvi E., Ozsvár Z., Paál M., Szpöcs I., Telegdy L. // Orv Hetil. 1993; 134: 19: 1015–1019.
29. Brzeski M., Madhok R., Hunter J.A., Capell H.A. // Ann Rheum Dis. 1990; 49: 5: 293–305.
30. Fox N.W., McArthur C.P. // Arch Fam Med. 1993; 2: 10: 1068–1077.
31. Pedersen B.K., Tvede N., Diamant M., Gerstoft J., Bagge Hansen M., Haahr P.M., Hørding M., Kappel M., Klokke M., Sjøberg B. // Scand J Immunol. 1990; 32: 6: 641–649.
32. Pedersen C., Sandstom E., Peterson C.S., Norkrans G., Gerstoft J., Karlsson A., Christensen K.C., Håkansson C., Pehrson P.O., Nielsen J.O. // N Engl J Med. 1990; 322: 1757–1763.
33. Teglbjærg L.L., Kroon S., Sandström E., Moestrup T., Hansson B.G., Vestergaard B.F. // AIDS. 1992; 6: 2:199–201.
34. Thorsen S., Pedersen C., Sandström E., Petersen C.S., Norkrans G., Gerstoft J., Karlsson A., Christensen K.C., Håkansson C., Pehrson P.O. Scandinavian Isoprinostine Study Group // J Intern Med. 1992; 231: 6: 607–615.
35. Thorsen S., Pedersen C., Sandström E., Petersen C.S., Norkrans G., Gerstoft J., Karlsson A., Christensen K.C., Håkansson C., Pehrson P.O. The Scandinavian Isoprinostine Study Group // Ugeskr Laeger. 1994; 156: 22: 3314–3318.
36. Touraine J.L., Sanhadji K., Zerhouni B., Livrozet J.M. // Int J Immunopharmacol. 1991; 13: Suppl 1: 43–48.
37. Diaz–Mitoma F., Turgonyi E., Kumar A., Lim W., Larocque L., Hyde B. // J Chron Fatig Syn 2003; 11: 2: 1–17.
38. Galbraith G.M., Thiers B.H., Fudenberg H.H. An open-label trial of immunomodulation therapy with inosiplex (Isoprinostine) in patients with alopecia totalis and cell-mediated immunodeficiency // J Am Acad Dermatol. 1984; 11: 224–230.
39. Galbraith G.M., Thiers J., Hochler F. A randomized doubleblind study of inosiplex (Isoprinostine) therapy in patients with alopecia totalis // J Am Acad Dermatol. 1987; 16: 977–983.
40. Georgala S., Katoulis A.C., Befon A., Georgala K., Stavropoulos P.G. // Acta Derm Venereol. 2006; 86: 5: 422–424.
41. Lowy M., Ledoux Corbusier M., Achten G., Wybran J. Clinical and immunologic response to isoprinostine in alopecia areata and alopecia universalis: Association with autoantibodies // J Am Acad Dermatol. 1985; 12: 78–84.
42. Femiano F., Gombos F., Scully C. // Int J Oral Maxillofac Surg. 2001; 30: 4: 318–322.
43. Bekesi J., Tsang P., Wallace J., Roboz J. // J Clin Lab Immunol. 1987;

24:155–161.

44. *Forthal D.N.* // *N Engl J Med.* 1991; 14; 324: 7: 491–2.

45. *Rhodes J.* Discovery of immunopotentiatory drugs: current and future strategies // *Clin Exp Immunol.* 2002; 130: 363–369.

46. *Kovacs J.A., Powell F., Voeller D., Allegra C.J.* // *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 6: 1227–1231.

47. *Masihi K.N., Hadden J.W.* // *Int Immunopharmacol.* 2002; 2: 6: 835–841.

48. *Janeczko J.* // *Przegl Epidemiol.* 2001; 55: 4: 433–441.

49. *Григорьева Е.Е., Линаск Л.И.* // *РМЖ.* 2008; 16: 19: 1221–1225.

50. Рубрика «Школа клинициста» // *Медицинский вестник.* 2009; 1–2: 470–471:13.

51. *Mohanty K.C., Scott C.S.* // *Genitourin Med.* 1986; 62: 5: 352–355.

52. *Davidson–Parker J., Dinsmore W., Khan M.H., Hicks D.A., Morris C.A., Morris D.F.* // *Genitourin Med.* 1988; 64: 6: 383–386.

53. *Georgala S., Katoulis A.C., Befon A., Georgala C., Rigopoulos D.* // *BJOG.* 2006; 113: 9: 1088–1091.