

## ИЗМЕНЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЯХ, ВЫЗЫВАЕМЫХ РИККЕТСИЯМИ ГРУППЫ КЛЕЩЕВОЙ ПЯТНИСТОЙ ЛИХОРАДКИ

М.В.Нелюбов, М.Х.Турьянов, А.П.Милованов, И.В.Тарасевич,  
А.П.Дрожжин, А.В.Караулов, В.А.Макарова, М.Т.Абидов

НИИ морфологии человека РАМН; НИИ иммунопатологии РАЕН,  
Международная академия наук Евразии, Москва

Активизация эндемичных риккетсиозов во всем мире, рост заболеваемости этими инфекциями, а также общность патофизиологических изменений при данной патологии диктуют необходимость более детального их изучения. Цель настоящей работы — определить сходство или различия гистоморфологических изменений в яичках лабораторных животных при заражении штаммами группы клещевой пятнистой лихорадки.

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В опытах использовали белых нелинейных мышей массой 10-12 г, у которых моделировали перитонеальную форму риккетсиоза путем внутрибрюшинного введения 10% взвеси овокультуры *R. astrakhani* штамм AP-1, содержащей  $10^5$  минимальных инфицирующих доз для куриных эмбрионов, или *R. sibirica* штамм Нецветаев. В каждой опытной и в контрольной группах было по 10 мышей.

Яички для гистоморфологических исследований брали на 4, 6 и 8-е сутки после заражения.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

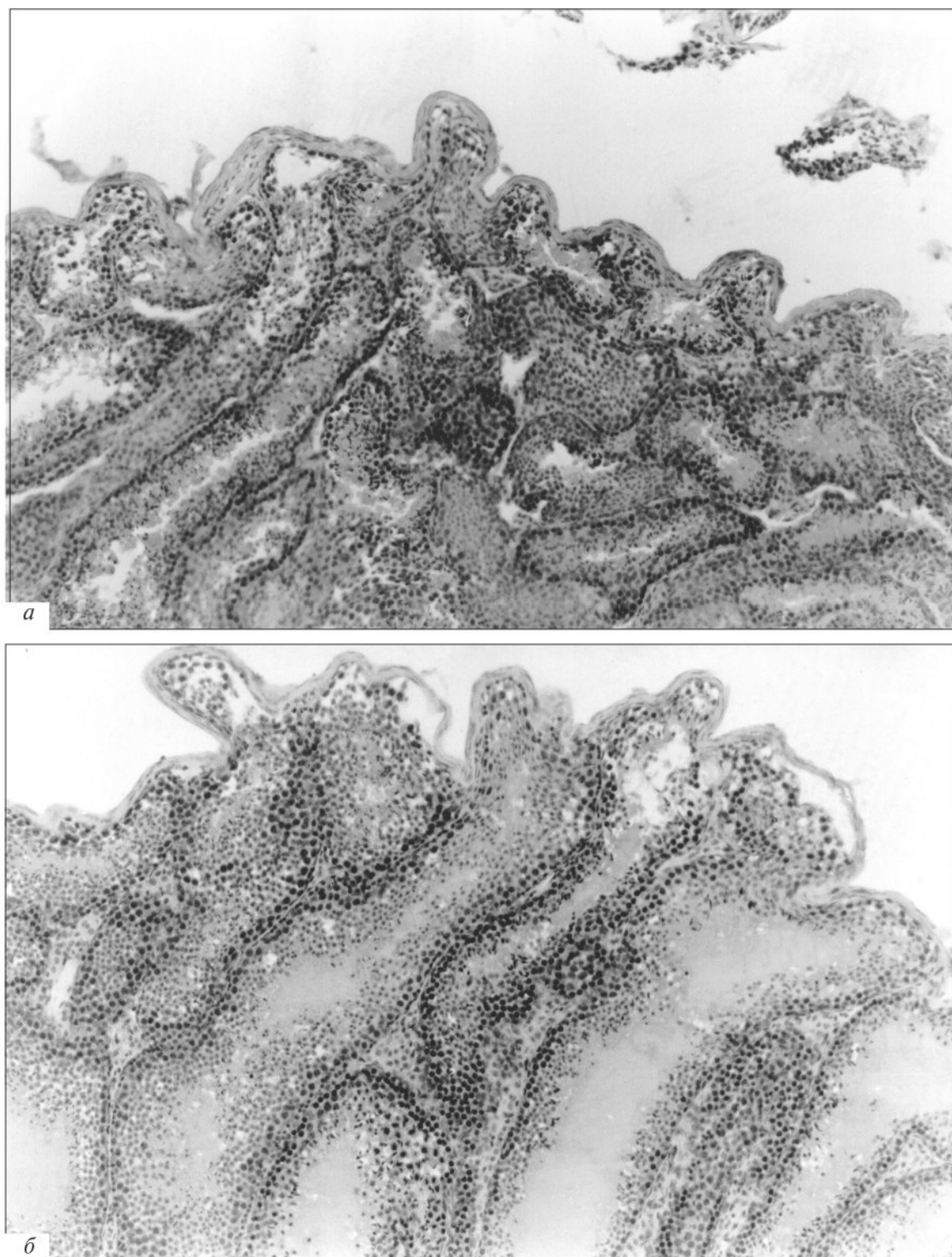
Начиная с 3-4-х суток после заражения у мышей обеих опытных групп развивались клинические проявления болезни (тусклая шерсть, одышка, отказ от пищи). У мышей, зараженных *R. astrakhani*, на 4-е сутки с момента заражения состояние яичек соответствовало гистологической норме (рис. 1, а, б). При заражении *R. sibirica* в эти же сроки ткань яичек выглядела мозаичной: в центральных зонах семенные каналцы плотно упакованы с признаками явной гиперплазии сперматогонии и гиперсекреции, ближе к утолщенной капсуле отдельные каналцы резко расширены, отмечается ис-

тончение сперматогенного пласта, гибель клеток Сертоли с выпячиванием капсулы в этих местах. В железах придатков встречаются зрелые сперматозоиды.

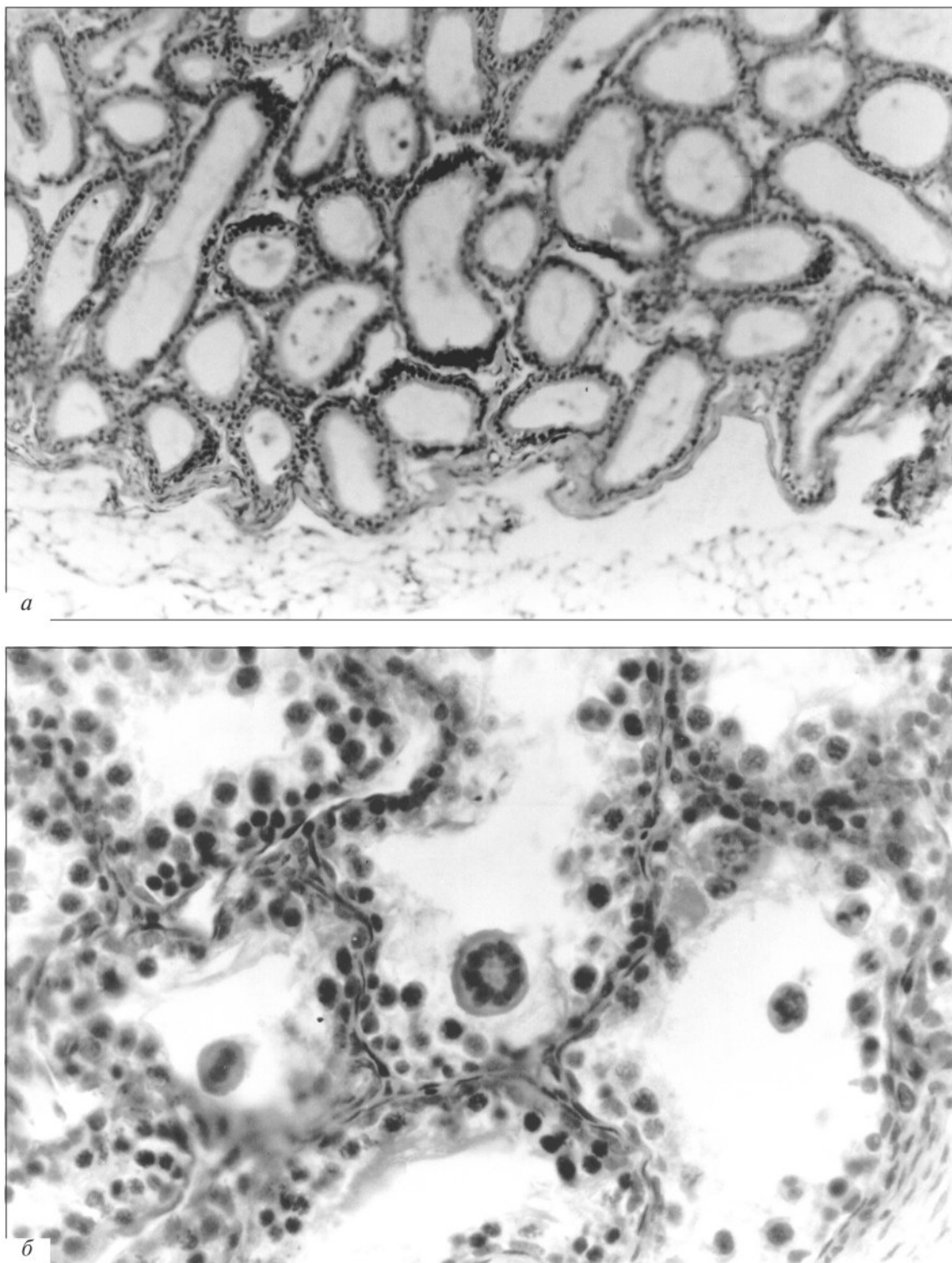
На 6-е сутки после заражения *R. astrakhani* в жировой ткани, окружающей яичко и придаток, определялась диффузная воспалительная инфильтрация. В периферических отделах жировых долек, граничащих с брюшной полостью, обнаруживались сегментоядерные лейкоциты. Капсула яичка резко утолщена (рис. 2, а) с наличием лимфогистиоцитарной инфильтрации. Строение семенных канатиков свидетельствовало об извращении сперматогенеза: ближе к просвету в них увеличено число гипертрофированных сперматоцитов, более зрелые жгутиковые формы практических отсутствовали. Во многих каналах отмечалась гиперплазия сперматогоний, частичная гибель клеток Сертоли, что приводило к расширению просвета канальцев. Утрата связующих клеток Сертоли и эктазия канальцев наиболее выражены в зонах, прилежащих к капсуле, что косвенно свидетельствует о влиянии факторов воспаления, распространяющихся из брюшной полости в окружающую клетчатку и капсулу яичка, на сперматогенез. В просветах желез придатка во множестве обнаруживались сперматозоиды (промежуточные формы мужских половых клеток).

Заражение *R. sibirica* на 6-е сутки также характеризовалось сохранением воспалительной инфильтрации окружающей клетчатки и максимальными изменениями канальцев возле капсулы. В придатках внутри желез выявлялись редкие жгутиковые формы сперматоцитов (рис. 3, а, б).

На 8-е сутки после заражения *R. astrakhani* в ткани яичка определялись расширенные просветы канальцев с утратой компактного сперматогенного пласта. В отдельных участках был виден оголен-



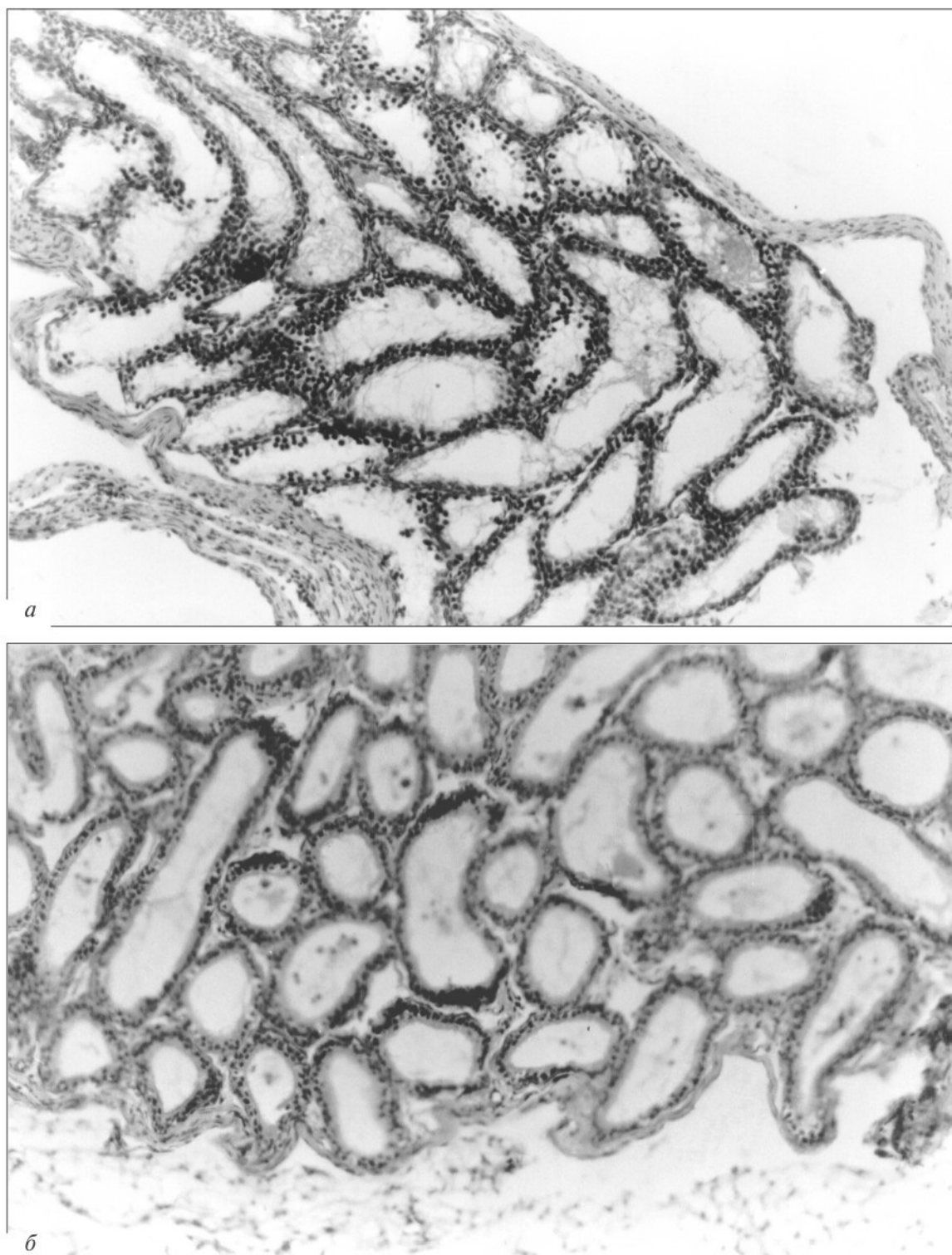
**Рис. 1.** Гистологическая структура яичка (а) и придатка (б) мышцы на 4-е сутки (норма) заражения *R. astrakhani*. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 64$ .



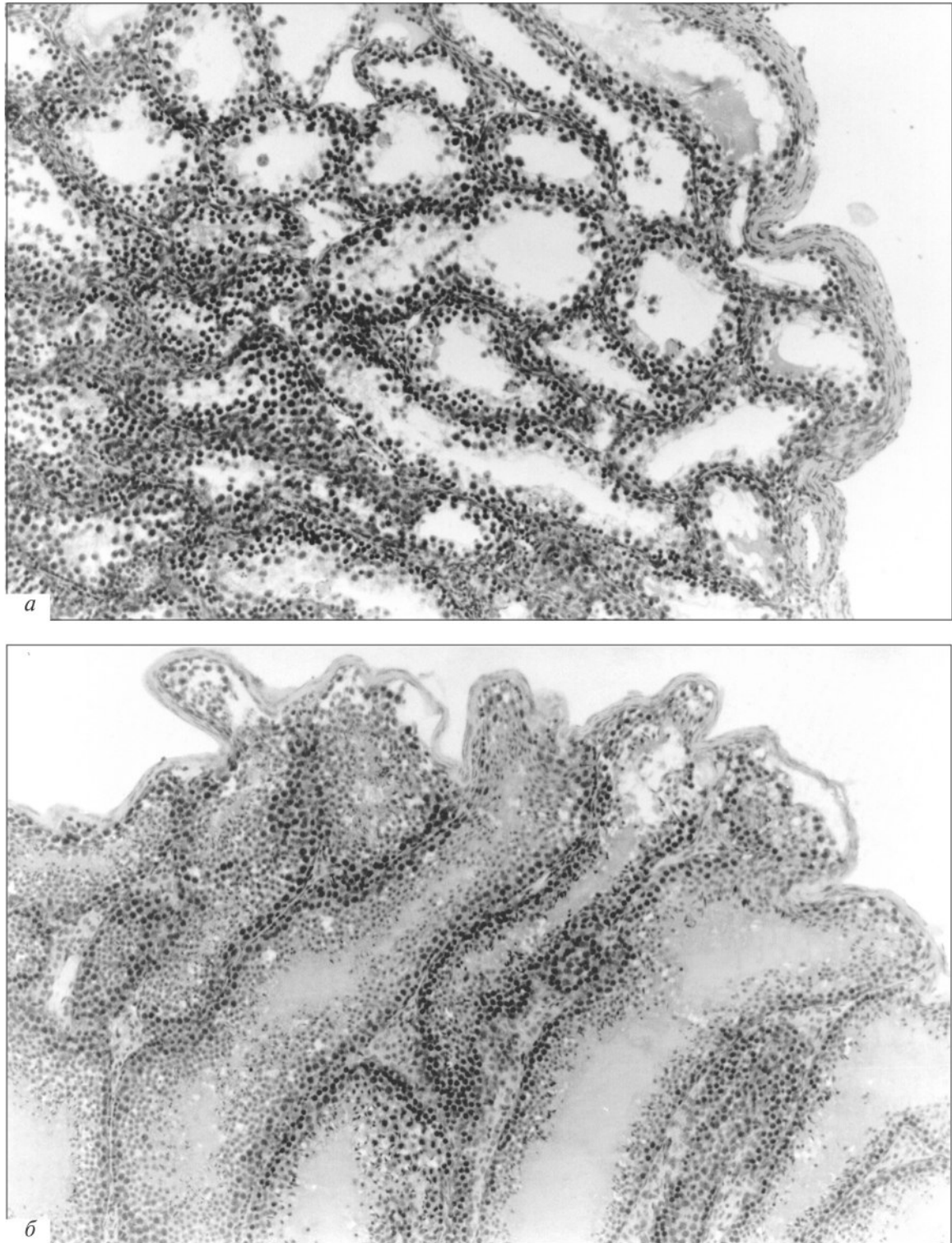
**Рис. 2.** Патология яичка и придатка мыши на 6-е сутки после заражения *R. astrakhani*.

Окраска гематоксилином и эозином.

*а* — резкое утолщение капсулы и эктазия семенных канальцев яичка,  $\times 64$ ; *б* — сперматоциты в просвете желез придатка,  $\times 120$ .

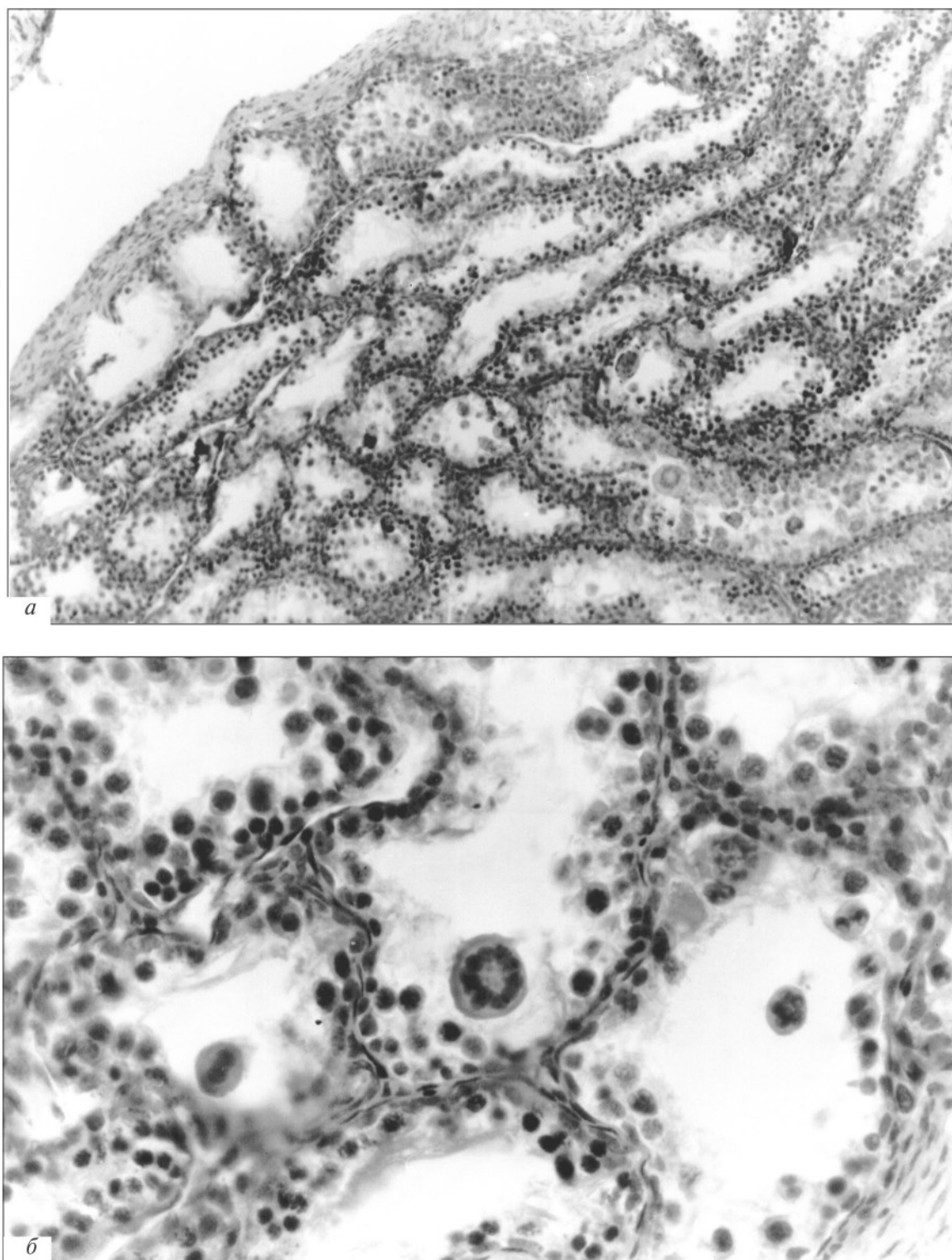


**Рис. 3.** Патология семенных канальцев яичка на 6-е сутки после заражения *R. sibirica*. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 120$ .  
*a* — преимущественная эктазия просвета канальцев с пунктиром базальных сперматогоний; *б* — накопление секрета внутри канальцев.



**Рис. 4.** Гистологическая структура яичка (а) и придатка (б) мыши на 8-е сутки заражения *R. astrakhani*. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 64$ .

а — сочетание эктазии просвета и резкого истончения эпителия семенных канальцев, накопление сетчатого материала в их просветах; б — некроз эпителия желёз придатка.



**Рис. 5.** Гистологическая структура канальцев яичка на 8-е сутки заражения *R. sibirica*.  
Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 120$ .  
*a* — резкая эктазия канальцев с неравномерной пролиферацией сперматогенного пласта; *б* — появление атипичных многоядерных форм сперматоцитов в просвете канальцев.

ный базальный слой стенки канальцев с редкими сперматогониями без связующих клеток Сертоли (рис. 4, а, б). В резко расширенных просветах канальцев определялись лишь тонкие сетчатые ткани без сперматоцитов и жгутиковых форм. Отмечена выраженная эктазия просветов железы придатка, где чаще встречались участки тотального некроза эпителия с базофилией ядер сохранившихся клеток, что свидетельствует о полном прекращении воспроизводства половых клеток.

При заражении *R. sibirica* на 8-е сутки также прослеживался метаморфоз сперматоцитов, которые не переходили в жгутиковые формы и по мере накопления погибали. В железах придатка обнаруживались лишь единичные дистрофические формы сперматоцитов, конечные жгутиковые формы практически отсутствовали. В просветах канальцев в больших количествах обнаруживались извращенные многоядерные сперматоциты при отсутствии типичных жгутиковых форм (рис. 5, а, б).

Таким образом, гистоморфологический анализ подтверждает общность изменений репродук-

тивной системы при экспериментальной инфекции *R. astrakhani* и *R. sibirica*. При обеих инфекциях к концу периода наблюдений отмечено фактическое прекращение сперматогенеза. Патологические изменения развиваются с 6-х суток при заражении *R. astrakhani* и с 4-х — *R. sibirica*. На воспалительную реакцию в жировой ткани и капсуле яичка эпителий семенных канальцев реагирует моментальной морфофункциональной активацией сперматогенеза за счет выброса несовершенных гипертрофированных форм сперматоцитов с последующей утратой конечных стадий сперматогенеза.

Крайне интересна впервые обнаруженная нами гигантоклеточная трансформация сперматоцитов при заражении *R. sibirica*. Подобный феномен известен для эпителиальных клеток при вирусном поражении, например, цитомегаловирусом, вирусом простого герпеса. В свете полученных данных представляет интерес изучение сперматогенеза у людей, перенесших клещевую пятнистую лихорадку.

---

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТАМЕРИТА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ЭНДОМЕТРИЯ

Н.В.Стрижова, А.П.Дрожжин, М.З.Дугиева, М.М.Сонова, Н.М.Абрамова, А.И.Ибрагимов, А.Н.Кутеко, М.В.Нелюбов, М.Т.Абидов

*Кафедра акушерства и гинекологии № 2 (рук. — проф. Н.В.Стрижова) РГМУ, Москва*

Установлено, что при железисто-кистозной гиперплазии эндометрия имеет место иммунодефицит, проявляющийся дефектами Т-клеточной, интерфероновой и нейтрофильной систем. Получены данные об иммунодепрессивном действии норколута, что свидетельствует о целесообразности его сочетания с препаратами, влияющими преимущественно на функциональную активность иммунокомпетентных клеток. Одним из таких препаратов является тамерит. Результаты исследования позволяют заключить, что применение норколута и тамерита высокоэффективно, способствует восстановлению функциональной полноценности органов репродуктивной системы и может являться методом выбора в комплексном лечении больных с железисто-кистозной гиперплазией эндометрия.

**Ключевые слова:** *эндометрий, иммуномодулятор, тамерит, гиперплазия*

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности иммуномодулятора тамерита у больных с железисто-кистозной гиперплазией эндометрия (ЖКГЭ). Препарат разрешен к клиническому применению Госфармкомитетом РФ и утвержден приказом МЗ РФ. Фармакологический эффект препарата обусловлен модуляцией функциональной активности моноцитов/макрофагов и продукции ими некоторых ключевых цитокинов, в частности, интерлейкина-1 и фактора некроза опухоли.

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находились 47 пациенток в возрасте 26-45 лет с ЖКГЭ. Больные контрольной группы ( $n=20$ ) получали традиционное лечение гестагенами (норколут), больные основной группы ( $n=27$ ) — комплексное лечение с тамеритом, который назначали по следующей схеме: по 100 мг/сут внутримышечно в течение первых 5 дней ежедневно, последующие 10 дней — 1 раз в 3 дня.

Эффективность препарата оценивали на основании клинических, морфологических и иммунологических показателей. Для наиболее полной характеристики иммунитета изучали состояние Т- и В-лимфоцитарных, нейтрофильной систем, интер-

фероновый статус, определяли концентрацию IgG, IgA, IgM и формулу крови, функциональную активность лимфоцитов в реакции торможения миграции лейкоцитов на фитогемагглютинин. Показатели интерферонового статуса определяли с помощью антисывороток против человеческих интерферонов- $\alpha$  и - $\gamma$ , состояние системы нейтрофилов оценивали по их фагоцитарной активности и фагоцитарному индексу. Исследования проводили до и через 3 и 6 мес после лечения.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У всех обследованных отмечено снижение показателей иммунной системы: общего числа Т-лимфоцитов ( $CD3^+$ ), Т-хелперов ( $CD4^+$ ), соотношения Т-хелперы/Т-супрессоры ( $CD4^+/CD8^+$ ), количества активированных клеток ( $CD25^+$ ), а также фагоцитарной активности нейтрофилов и фагоцитарного индекса (таблица), что согласуется с данными литературы [4]. Одной из причин иммунных нарушений при гиперплазии эндометрия является инфекционно-воспалительный процесс в слизистой оболочке матки, обусловленный персистенцией того или иного инфекционного агента [9]. Через 3 и 6 мес от начала лечения с применением тамерита отмечено восстановление измененных пара-



Показатели состояния иммунитета и интерферонового статуса у больных ЖКГЭ до и после лечения ( $M \pm m$ )

Показатель	Норма	До лечения		
		контрольная группа (норколут)	основная группа (норколут+тамерит)	T-лимфоциты
CD3 <sup>+</sup>	900-2500	864.8±66.0	861.4±36.0	1458.8±31.0
CD4 <sup>+</sup>	550-1600	460.4±38.0	446.4±26.0	680.4±36.0
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	1.8-2.8	0.9	0.8	1.8
CD25 <sup>+</sup>	280-900	266.8	248	415.6
Фагоцитарная активность нейтрофилов, %	70-99	64	68	76
Фагоцитарный индекс	22-24	18	16	23
Интерферон сывороточный (циркулирующий)	2-8	2	2	6
Продукция интерферона спонтанная	<2	1	1	4
митогениндуцированная (интерферон-γ)	128-256	128	128	256
вирусиндуцированная (интерферон-α)	640-1280	560	560	880

метров фенотипической характеристики лимфоцитов, интерферонового статуса, фагоцитарного индекса (таблица).

У больных контрольной группы не наблюдалось каких-либо статистически значимых изменений этих показателей, а в некоторых случаях имело место их незначительное снижение, связанное с угнетающим действием гестагенов на иммунную систему, что согласуется с данными других авторов [3]. При морфологическом исследовании эндометрия, проведенном через 3 и 6 мес, в основной группе не выявлено ни одного рецидива ЖКГЭ, в то время как в контрольной группе рецидив развился у 5 (25%) пациенток. Хотелось бы также отметить, что у 2 пациенток основной группы с вторичным бесплодием от 4 до 10 лет и рецидивирующей ЖКГЭ в анамнезе, через 2 мес от начала лечения наступила беременность. По-видимому, у этих больных причиной как бесплодия, так и ЖКГЭ являлось продуктивное воспаление в слизистой оболочке матки [5].

Высокую эффективность лечения с применением тамерита мы связываем с его противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами, обусловленными активным воздействием на клетки моноцитарно-макрофагального звена.

Результаты исследования свидетельствуют о необходимости коррекции иммунитета, реактивации его угнетенных звеньев и целесообразности

включения тамерита в комплексное лечение больных с ЖКГЭ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бодяжина В.И., Сметник В.П., Тумилович В.Г. Неоперативная гинекология. - М., 1990.
2. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. - М., 1989.
3. Запорожан В.Н., Хаит О.В., Нагорная В.Ф. // Акуш. и гин. - 1988. - № 3. - С. 12-18.
4. Минкина Г.Н. Иммунный статус больных с гиперпластическими процессами и предраком эндометрия, его роль в онкологическом прогнозе и лечении. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 1984.
5. Труков А.И., Серов В.В. Патологическая анатомия. - М., 1985. - С. 131-135.
6. Табакман Ю.Ю., Васильева И.А. // Акуш. и гин. - 1987. - № 9. - С. 53-56.
7. Уварова Е.В. Сочетанная патология эндо- и миометрия у больных репродуктивного возраста. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. - М., 1993.
8. Хаит О.В. Клинико-иммунологические аспекты комплексного лечебного воздействия при гиперпластических процессах эндо- и миометрия. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. - Харьков, 1990.
9. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 1999. - Т. 127, Прил. 2.
10. Tentori L. et al. // Cancer Immunol. Immunother. - 1995. - Vol. 41, N 6. - P. 375-383.
11. Wagstaff J. // Eur. J. Cancer. - 1995. - Vol. 31, N 7-8. - P. 1323-1325.

## ТАМЕРИТ КАК СРЕДСТВО КОРРЕКЦИИ ВТОРИЧНЫХ ИММУННЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ БРОНХИТОМ

М.Т.Абидов, В.П.Фисенко, С.Х.Хутуева, А.П.Дрожжин,  
А.П.Петько, Ж.Б.Панежева, А.Х.Хамуков

Центр современной медицины Академии оборонных отраслей промышленности, НИИ иммунопатологии РАЕН; Центральный военный госпиталь им. А.А.Вишневого, Москва

Хронические неспецифические заболевания легких, в том числе хронические бронхиты (ХБ), как правило, сопровождаются нарушениями иммунного гомеостаза. В развитии этих заболеваний и связанного с ними иммунного дисбаланса ключевую роль играют микрофлора, особенно различные микробные, микробно-микоплазменные и микробно-вирусные ассоциации, а также переутомление, переохлаждение, стресс, курение, лекарственные препараты и др. Из-за недостаточности иммунных реакций организм не может полноценно ответить на внедрение антигена, что облегчает инфицирование патогенными и условно-патогенными микробами, аутобактериями и грибами. Лекарственные средства, традиционно широко применяющиеся в лечении хронических неспецифических заболеваний легких (антибиотики, сульфаниламиды, кортикостероиды, антигистаминные препараты) часто не только не устраняют, но и усугубляют иммунодефицит.

Существенно страдают звенья местного иммунитета. Так, у больных ХБ с гнойной легочной инфекцией наблюдаются депрессия функции альвеолярных макрофагов, снижение содержания лимфоидных популяций, увеличение количества нейтрофилов в бронхоальвеолярном секрете, что сопровождается снижением микробицидной активности нейтрофильных гранулоцитов.

Благодаря разработке современных иммуотропных лекарственных средств появилась возможность профилактики и лечения хронических неспецифических заболеваний легких посредством направленной модуляции собственных биологических реакций организма.

Целью данной работы было исследование способности нового препарата тамерита, обладающего иммуномодулирующей и противовоспалительной активностью, корригировать иммунные нарушения у больных ХБ.

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Тамерит во флаконах по 100 мг для внутримышечных инъекций представлен для испытания ЗАО "Абидофарма". В исследовании участвовали 25 больных гнойным ХБ в возрасте 20-51 года с длительностью заболевания не менее 3 лет. Контрольную группу составили 30 больных ХБ, сопоставимые по возрасту и длительности заболевания. Для участия в исследовании отбирали пациентов с обострением заболевания без выраженных признаков обструкции и вентиляционных нарушений. Все больные получали этиотропное лечение антибактериальными препаратами с учетом чувствительности к ним патогенных микроорганизмов, а также патогенетическое и симптоматическое лечение муколитическими, десенсибилизирующими и антигистаминными препаратами. Больные основной группы получили по 1 инъекции тамерита каждый день в течение 10 дней. Эффективность препарата оценивали по клиническому состоянию больных, показателям иммунограммы, содержанию внутриклеточных компонентов лейкоцитов и активности НСТ-теста до начала лечения и через 7 и 30 дней по его окончании. Катионный белок лейкоцитов, уровень миелопероксидазы и гликогена определяли общепринятыми методами.

Статистическую обработку результатов производили с использованием *t* критерия Стьюдента.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ранее показано, что тамерит обладает выраженной иммуотропной активностью, влияя как на клеточные, так и на гуморальные звенья иммунной системы *in vitro* и *in vivo*. Получены убедительные клинические данные, подтверждающие существенную иммуномодулирующую активность тамерита.

**Таблица 1.** Влияние тамерита на состояние микробицидной системы лейкоцитов у больных ХБ (усл. ед.,  $M \pm m$ ,  $n=25-32$ )

Показатель	Здоровые доноры	Больные ХБ					
		до лечения		через 7 сут по окончании лечения		через 30 сут по окончании лечения	
		К	О	К	О	К	О
Содержание гликогена	174±5	83±10*	85±8*	98±13*	163±24*	112±18*	161±13*
Содержание катионного белка	193±15	113±9*	120±11*	108±14*	174±25*	144±16*	182±17*
Уровень миелопероксидазы	224±15	141±12*	136±14*	162±15*	181±17*	158±26*	218±20*

**Примечание.**  $p < 0.05$ : по сравнению со здоровыми донорами, \*по сравнению с контролем. Здесь и в табл. 2: К — контрольная группа, О — основная.

**Таблица 2.** Состояние иммунной системы у больных ХБ ( $M \pm m$ ,  $n=25-32$ )

Показатель	Здоровые доноры	До лечения		После лечения			
				7 сут		14 сут	
		К	О	К	О	К	О
Абсолютное число лимфоцитов, $10^9/л$ в том числе:	2.6±0.3	2.7±0.3	2.6±0.2	2.7±0.4	2.8±0.2	2.6±0.3	2.7±0.2
Т-лимфоциты	1.9±0.2	1.4±0.1	1.4±0.2	1.5±0.1	1.8±0.2	1.6±0.2	2.0±0.1
Т-хелперы	1.3±0.2	0.9±0.1	0.8±0.2	0.9±0.2	1.2±0.2	1.1±0.1	1.4±0.1
Т-киллеры	0.6±0.1	0.5±0.1	0.6±0.2	0.6±0.2	0.6±0.1	0.5±0.1	0.6±0.2
В-лимфоциты	0.4±0.1	0.7±0.3	0.7±0.2	0.7±0.2	0.6±0.2	0.6±0.3	0.5±0.2
Уровень иммуноглобулинов, г/л:							
IgA	2.4±0.3	2.6±0.3	2.5±0.4	2.3±0.3	2.3±0.5	2.2±0.3	2.3±0.4
IgG	14.2±2.2	13.6±0.9	14.1±2.0	14.9±2.1	15.0±1.5	14.8±1.3	14.5±1.6
IgM	1.3±0.2	1.6±0.3	1.5±0.2	1.4±0.2	1.3±0.3	1.4±0.3	1.4±0.1
Фагоцитарное число	9.1±1.2	5.3±0.7	5.1±0.8	6.4±0.9	8.3±0.7	6.3±1.0	8.6±0.6
Фагоцитарный индекс	75±6	47±8	51±10	57±9	72±6	61±7	74±9

При использовании тамерита в комплексной терапии обострения ХБ отмечено значительное повышение эффективности традиционного лечения. Самочувствие больных и объективные показатели улучшались быстрее, чем при проведении только базисной терапии. Нормализация температуры тела и исчезновение симптомов интоксикации отмечались на 4-5 дней раньше, прекращение приступообразного кашля и отделения гнойной мокроты — в среднем на 3-4 дня раньше, чем в контрольной группе. Уже в первые дни лечения у больных основной группы отделяемая мокрота приобретала слизистый характер, тогда как в контроле она оставалась гнойной.

У больных ХБ выявлены существенные нарушения клеточного звена иммунитета: достоверное снижение абсолютного количества Т-лимфоцитов, в основном за счет Т-хелперов/индукторов, содержания внутриклеточных компонентов микробицидной системы лейкоцитов, фагоцитарной активности нейтрофилов (табл. 1).

На фоне комплексного лечения с использованием тамерита происходила достаточно быстрая и стойкая нормализация измененных показателей

(табл. 1 и 2), тогда как в контроле после купирования симптомов обострения гнойного ХБ отмечалась лишь тенденция к восстановлению показателей иммунитета (табл. 1 и 2).

Таким образом, продемонстрирована высокая эффективность тамерита в коррекции вторичных иммунных нарушений у больных гнойным ХБ без выраженных признаков бронхиальной обструкции. Кроме того, отмечено более раннее купирование основных симптомов заболевания при включении тамерита в схему традиционного лечения ХБ. Это позволяет рекомендовать тамерит как эффективное средство коррекции вторичных иммунных расстройств у больных ХБ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Абидов М.Т. Токсический синдром при инфекционном воспалении. Патогенез, обоснование методов коррекции. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. - СПб., 1994.
2. Блинова Т.В., Маховенко Л.В., Ободников А.А. // Клеточный иммунитет и патогенез заболеваний легких. - Л., 1988. - С. 156-163.
3. Григорьев П.Я., Караулов Н.В., Шульгин А.В. и др. // Тер. арх. - 1983. - № 3. - С. 90-94.

## ИЗУЧЕНИЕ ЛЕЧЕБНОГО ЭФФЕКТА НОВОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА “ТАМЕРИТ” НА МОДЕЛИ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО ВОСПАЛЕНИЯ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

М.Т.Абидов, В.П.Фисенко, Г.Б.Соколова, А.В.Караулов,  
Г.Н.Можокина, М.В.Нелобов, А.П.Дрожжин,

*НИИ фтизиопульмонологии; НИИ иммунопатологии РАЕН, Москва*

Прогрессирование туберкулезного процесса сопровождается развитием вторичного иммунодефицита. Развитие инфекции определяется состоянием клеточного звена иммунитета, существенную роль в котором играет система макрофагов. Их функциональная активность под влиянием противотуберкулезных препаратов существенно снижается.

Новый лекарственный препарат тамерит, разработанный в ММА им. И.М.Сеченова, является модулятором функции макрофагов. Он избирательно ингибирует только гиперактивированные макрофаги и синтез ими реакционноспособных радикалов. Препарат разрешен к клиническому применению Госфармкомитетом МЗ РФ, успешно прошел клинические испытания при тяжелых воспалительных заболеваниях.

Целью настоящего исследования явилась оценка возможности применения тамерита при туберкулезном воспалении в условиях эксперимента.

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В опытах использованы беспородные половозрелые мыши массой 22-25 г ( $n=200$ ) и беспородные морские свинки массой 400-500 г ( $n=30$ ). Для моделирования туберкулезного воспаления использовали культуру *M. tuberculosis* H37Rv. Мышей заражали путем внутривенного введения 0.05 мг 2-недельной высоковирулентной культуры, морских свинок — путем подкожного введения 0.5 мл взвеси, содержащей 0.05 мг 2-недельной культуры.

В I серии опытов оценивали влияние тамерита на течение туберкулезного процесса. Животным опытной группы вводили тамерит со 2-х суток после заражения ежедневно в течение 28 дней. Контрольную группу составили животные с естественным течением инфекции. В динамике развития туберкулезного процесса (через 7, 14 и 21 сут) животных забивали путем дислокации шейных поз-

вонков. Определяли массовые индексы внутренних органов (легких, селезенки, печени, почек), степень поражения легких (СПЛ) у мышей и степень пораженности внутренних органов (СПВО) — у морских свинок, высеваемость микобактерий из гомогенатов легких, селезенки, печени и почек, гистологические показатели туберкулезного воспаления во внутренних органах. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином, морфометрическую оценку распространенности туберкулезного процесса в легких и селезенке проводили с помощью сетки Г.Г.Автандилова путем точечного подсчета в 5 полях зрения.

Во II серии опытов животным проводили химиотерапию изониазидом и рифампицином в течение 6 нед. Часть животных получала только химиотерапию, другая — химиотерапию в сочетании с тамеритом. Мышей начинали лечить через 1 нед после заражения, морских свинок — через 2 нед. Тамерит вводили внутримышечно, предварительно растворив в изотоническом растворе NaCl, в дозе 4 мг/кг (доза рассчитана исходя из рекомендуемой дозы для человека — 200-400 мг). Изониазид и рифампицин вводили внутривенно в 1% крахмальной слизи в дозе 25 мг/кг. Функциональную активность лейкоцитов крови оценивали по их люминолзависимой хемилюминесценции, спонтанной и стимулированной вакциной BCG. Хемилюминесценцию регистрировали в течение 2 ч на хемилюцинометре фирмы “Диалог” с компьютерным программным обеспечением. Материал брали через 7, 14 и 21 сут после заражения и по окончании химиотерапии. После завершения лечения животных забивали путем дислокации шейных позвонков. На вскрытии оценивали наличие и распространенность туберкулезного процесса, определяли размеры и массу органов, рассчитывали количественные показатели.

Все данные обрабатывали статистически с использованием компьютерной программы НПО “Фтизиопульмонология”.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Туберкулезный процесс у мышей опытной и контрольной групп характеризовался острым течением с высокой смертностью животных. К 28-м суткам после заражения в опытной группе погибло 89% мышей, в контрольной — 100%. Тамерит на ранних этапах развития туберкулезного процесса способствовал сдерживанию прогрессирования воспаления, что выражалось в меньшей потере массы тела, в уменьшении размеров и массы легких, селезенки и печени по сравнению с контролем (табл. 1).

При качественном гистологическом исследовании срезов органов животных опытной и контрольной групп во все сроки исследования существенных различий не выявлено.

Через 7 сут после заражения в легких мышей обеих групп выявлена продуктивная интерстициальная пневмония. Воспалительный инфильтрат представлен лимфоидными и гистиоцитарными элементами, гранулемы из эпителиоидных клеток не определялись. В селезенке обнаруживались лимфоидные фолликулы со светлыми центрами, имелись хорошо выраженные лимфоидные скопления вокруг мелких артерий и артериол. В селезенке, печени, почках типичных эпителиоидно-клеточных гранул не выявлено.

Через 14 сут в легких мышей обеих групп выявлялась продуктивно-некротическая реакция, характеризовавшаяся распространенной крупноочаговой туберкулезной интерстициальной пневмонией с единичными эпителиоидно-клеточными гранулемами и небольшими фокусами казеозного некроза. В селезенке выявлен распространенный процесс в виде сливающихся между собой эпителиоидно-клеточных гранул.

На 21-е сутки эксперимента в легких мышей обеих групп выявлялась распространенная туберкулезная пневмония. В селезенке определялись множественные, сливающиеся между собой эпителиоидно-клеточные гранулемы, в корковом слое почек — единичные эпителиоидно-клеточные гранулемы.

При морфометрической оценке туберкулезного воспаления выявлены существенные различия между группами (табл. 2).

Таким образом, при введении тамерита распространенность туберкулезного процесса в легких и селезенке достоверно меньше, чем в контроле.

Во II серии опытов в группах химиотерапии гибели животных не зарегистрировано, тогда как в контроле через 28 сут после заражения погибло 100% мышей. У морских свинок туберкулезное воспаление прогрессировало медленно. Ни в опытных, ни в контрольной группах гибели животных за 2-месячный период наблюдения не отмечено. Результаты патоморфологических исследований представлены в табл. 3.

**Таблица 1.** Массовые индексы внутренних органов мышей в процессе формирования генерализованного туберкулезного процесса ( $M \pm m$ )

Показатель	Сутки после заражения							
	7-е		14-е		21-е		28-е	
	К	О	К	О	К	О	К	О
Масса тела, г	22.85±0.81	25.10±0.48	18.26±0.71	20.40±0.67	17.58±0.55	20.35±0.55	22.85±0.81	25.10±0.48
Массовый индекс								
легкие	1.34±0.07	1.06±0.06*	3.31±0.19	2.66±0.12*	3.63±0.20	3.13±0.25	1.34±0.07	1.06±0.06*
селезенка	1.22±0.07	1.04±0.07**	2.58±0.12	2.64±0.13	2.64±0.22	2.69±0.22	1.22±0.07	1.04±0.07**
почки	0.77±0.01	0.73±0.04	1.02±0.04	0.94±0.03**	0.97±0.03	0.96±0.03	0.77±0.01	0.73±0.04
печень	6.42±0.16	5.98±0.32	11.35±0.41	10.38±0.38**	10.89±0.37	11.10±0.48	6.42±0.16	5.98±0.32

**Примечание.** Здесь и в табл. 2: К — контрольная группа, О — опытная. \* $p < 0.01$ , \*\* $p < 0.05$  по сравнению с контролем.

**Таблица 2.** Объемная плотность (%) поражения легких и селезенки у мышей в разные сроки после заражения ( $M \pm m$ )

Орган	Сутки после заражения					
	7-е		14-е		21-е	
	К	О	К	О	К	О
Легкие	7.7±0.5	4.9±0.5*	65.4±2.3	41.2±4.2*	60.0±2.9	42.5±2.4*
Селезенка	—	—	8.9±0.6	8.2±1.2	16.6±0.7	13.5±0.6*

**Таблица 3.** Массовые характеристики и степень пораженности внутренних органов мышей и морских свинок ( $M \pm m$ )

Показатель	Мыши		Морские свинки		
	химиотерапия	химиотерапия+тамерит	контроль	химиотерапия	химиотерапия+тамерит
Масса тела, г	25.62±0.42	27.21±0.29*	—	—	—
Массовый индекс					
легкие	1.27±0.09	1.25±0.07	1.19±0.10	0.60±0.03*	0.59±0.04*
селезенка	1.18±0.06	0.95±0.04*	0.78±0.08	0.120±0.007*	0.130±0.007*
почки	0.87±0.04	0.72±0.03*	0.62±0.03	0.42±0.02*	0.47±0.08*
печень	7.92±0.29	6.18±0.17*	6.97±0.59	4.10±0.13*	4.08±0.23*
СПЛ, СПВО	0.95±0.16	0.90±0.15	80.8±0.80	26.7±1.0*	26.1±1.1*

**Примечание.** \* $p < 0.05$  по сравнению с группой химиотерапии; \* $p < 0.01$  по сравнению с контролем.

**Таблица 4.** Высеваемость микобактерий туберкулеза (10 колоний на 1 г ткани) у мышей и морских свинок ( $M \pm m$ )

Показатель	Мыши		Морские свинки		
	химиотерапия	химиотерапия+тамерит	контроль	химиотерапия	химиотерапия+тамерит
Легкие	1.98±0.13	1.92±0.24	1.32±0.15	0.19±0.01*	0.20±0.01*
Селезенка	1.58±0.17	1.68±0.18	4.42±0.16	1.10±0.02*	1.00±0.02*
Печень	—	—	4.58±0.17	1.79±0.15*	1.82±0.13*

**Примечание.** \* $p < 0.01$  по сравнению с контролем.

Высеваемость колоний микобактерий туберкулеза из легких мышей и морских свинок представлена в табл. 4.

При гистологическом исследовании легких мышей из обеих групп терапии выявлены мелкие очаги продуктивной пневмонии, представленные лимфоидно-гистиоцитарными инфильтратами с единичными эпителиоидно-клеточными гранулемами. В ткани селезенки и почек признаки туберкулезного воспаления отсутствовали. Лимфоидные фолликулы селезенки без светлых центров, лимфоидные скопления вокруг мелких артерий и артериол небольшие, красная пульпа бедна лимфоидными элементами.

У морских свинок контрольной группы выявлены множественные эпителиоидно-клеточные бугорки. В центре некоторых из них имелись казеозно-некротические массы. Вокруг бугорков отмечались перифокальная эмфизема и очаги нейтрофильного и лимфоидно-гистиоцитарного альвеолита. В препаратах селезенки  $\frac{2}{3}$  площади среза занимали эпителиоидно-клеточные бугорки с казеозно-некротическим центром. Лимфоидные фолликулы мелкие, без светлых центров. В ткани печени выявлялись крупные эпителиоидно-клеточные гранулемы с казеозно-некротическим центром. Гепатоциты в состоянии выраженной белковой дистрофии.

В легких морских свинок из обеих групп терапии выявлены мелкие очаги интерстициальной

пневмонии. Воспалительный инфильтрат состоял из лимфоцитов и гистиоцитов. В паренхиме легких обнаруживался распространенный лимфоидно-гистиоцитарный альвеолит. В селезенке и печени признаков туберкулезного воспаления не выявлено. В печени — картина гранулематозного гепатита. По ходу соединительной ткани выявлялись эпителиоидно-клеточные гранулемы, слабая или умеренная диффузная мелкокапельная или очаговая среднекапельная жировая дистрофия, выраженность которой в обеих группах была сходной. Не различалось и число эпителиоидно-клеточных гранул.

Развитие и острое прогрессирование туберкулезного воспаления у мышей сопровождалось значительным снижением функциональной активности легочных макрофагов и нейтрофильных лейкоцитов крови (табл. 5). Достоверное повышение коэффициента стимуляции в контрольной группе свидетельствует о гиперактивированности фагоцитов. Применение тамерита, особенно в ранние сроки, способствовало уменьшению гиперактивированности макрофагов.

Исследование хемилюминесценции фагоцитов после химиотерапии показало, что тамерит не оказывал влияния на функциональную активность клеток (табл. 6). Достоверное снижение уровней хемилюминесценции лейкоцитов при повышении коэффициента стимуляции, а также снижение стимулированной хемилюминесценции макрофагов по

**Таблица 5.** Хемилюминесценция лейкоцитов крови/легочных макрофагов мышей в процессе формирования генерализованного туберкулеза ( $M \pm m$ ,  $n=7-10$ )

Показатель	Сутки после заражения						
	7-е			14-е		21-е	
	интактные	контроль	тамерит	контроль	тамерит	контроль	тамерит
Хемилюминесценция, имп/с	29.91±1.50	12.6±2.6	13.40±2.01	16.5±2.6	21.60±3.11	13.8±3.6	36.1±3.4
	18.90±2.55	12.5±0.9	14.4±2.5	10.2±1.1	11.8±1.4	27.1±3.6	27.7±3.1
спонтанная	104.64±7.93	44.4±2.1	42.6±4.2	63.2±4.5	59.5±3.7	87.1±6.2	43.2±5.5
	55.70±3.94	41.4±0.3	35.3±2.7	49.9±3.4	33.6±2.0	43.4±2.9	49.7±4.5
стимулированная	2.66±0.24	4.41±0.70	3.8±0.8	4.5±1.0	3.2±0.5	9.7±2.8	1.3±0.2
	2.8±0.2	3.4±0.3	3.1±0.6	5.4±0.7	3.3±0.5	1.8±0.3	1.97±0.30

**Таблица 6.** Хемилюминесценция лейкоцитов крови и легочных макрофагов мышей после курса химиотерапии генерализованного туберкулеза ( $M \pm m$ ,  $n=8-10$ )

Показатель	Интактные		Химиотерапия		Химиотерапия+тамерит	
	лейкоциты	макрофаги	лейкоциты	макрофаги	лейкоциты	макрофаги
Хемилюминесценция, имп/с	29.91±1.50	18.90±2.55	13.7±1.8	18.0±1.5	12.7±2.4	18.4±1.5
спонтанная	104.64±7.93	55.7±3.94	37.0±3.1	35.6±3.0	34.4±2.1	32.1±1.9
стимулированная	2.66±0.24	2.8±0.2	3.2±0.6	2.1±0.2	3.9±1.1	1.97±0.30
Коэффициент стимуляции						

сравнению с таковой у интактных животных свидетельствуют о неблагоприятном влиянии противотуберкулезных препаратов на функциональную активность фагоцитов.

Проведенные исследования показали, что тамерит способствует уменьшению генерализации туберкулезного воспаления в легочной ткани, избирательно действуя только на гиперактивированные фагоциты. Препарат может быть рекомендован в качестве модулятора функции фагоцитов у больных туберкулезом, у которых

имеется исходно высокий уровень хемилюминесценции лейкоцитов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Абидов М.Т.* Токсический синдром при инфекционном воспалении. Патогенез, обоснование методов коррекции. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. - СПб., 1994.
2. *Дворецкий Л.И., Дидковский Н.А., Петраков Д.Ф.* // Клини. мед. - 1988. - № 3. - С. 28-32.
3. *Земсков Н.М.* // Иммунология. - 1984. - № 4. - С. 83-84.

## ТУБЕРКУЛОСТАТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ТАМЕРИТА

М.Т.Абидов, А.П.Дрожжин, Г.Б.Соколова, А.В.Караулов, А.Д.Куничан,  
С.Х.Хутуева, Н.А.Елистратова, М.В.Нелобов

*НИИ фтизиопульмонологии, Москва*

Микобактерии туберкулеза (МБТ) — внутриклеточные паразиты, одним из главных органов-мишеней для которых являются легкие. Иммуномодулятор тамерит способен усиливать противомикробную активность макрофагов, что стало основанием для изучения его возможного туберкулостатического действия в клеточной среде на модели первичной туберкулезной инфекции в культуре легочной ткани мышей — животных, обладающих высокой природной чувствительностью к туберкулезу.

Этиотропная терапия туберкулеза является комплексной. При использовании дополнительных фармакологических средств важное значение имеет их влияние на противотуберкулезную активность антибактериальных препаратов, применяемых для специфического лечения. Поэтому особый интерес представляло исследование действия тамерита на противотуберкулезную активность таких высокоэффективных и широко применяемых препаратов, как изониазид и рифампицин.

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Интактную легочную ткань и ткань из очага туберкулезного воспаления культивировали методом эксплантации. Эксплантанты интактной легочной ткани получали от белых беспородных мышей-самцов массой 22-24 г, помещали на покровное стекло перфузионных камер собственной конструкции и фиксировали к стеклу плазмой крови кролика. В камеры вводили питательную среду 199 с 20% сыворотки крупного рогатого скота и 10 ЕД пенициллина на 1 мл среды.

В I серии экспериментов с интактной легочной тканью ( $n=25$ ) на 6-7-е сутки культивирования (к моменту максимального роста и выселения клеточных элементов) в камеры вводили среду 199 с 20% сыворотки крупного рогатого скота, содержащую взвесь МБТ вирулентного человеческого штамма H37Rv. В питательную среду были добавлены: 1-я группа — изониазид (0.5 мкг/мл) и тамерит (3 мкг/мл), 2-я группа — рифампицин

(1 мкг/мл) и тамерит (3 мкг/мл), 3-я и 4-я группы — только изониазид или рифампицин соответственно в тех же концентрациях (положительный контроль). В камеры 5-й группы препараты не добавляли и она служила отрицательным контролем. Затем камеры инкубировали при 37°C в течение 14 сут.

Во II серии экспериментов на 5-6-е сутки культивирования в камеры с легочной тканью из очага туберкулезного воспаления ( $n=30$ ) добавляли среду 199 с 20% сыворотки крупного рогатого скота. К среде были добавлены: 1-я и 2-я группы — тамерит в концентрации 3 и 6 мкг/мл соответственно, 3-я и 4-я группы — взвесь МБТ и тамерит в концентрации 3 и 6 мкг/мл соответственно, 6-я группа (контроль к 3-й и 4-й группам) — такое же количество взвеси МБТ, как в камеры 3-й и 4-й групп. В камерах 5-й группы производили только замену среды и она служила контролем к 1-й и 2-й группам.

Наблюдение за ростом МБТ и морфокинетической клеточных элементов вели ежедневно путем визуального контроля (фазово-контрастная микроскопия), цейтрафферной микрокиносъемки и микрофотосъемки. Рост МБТ оценивали путем подсчета количества выросших микроколоний (так называемых “кос”) в 100 полях зрения. Фиксировали время появления первых микроколоний МБТ и интенсивность увеличения их размеров. Определяли также морфокинетические параметры макрофагов и лимфоцитов (скорость движения, активность фагоцитоза, взаимодействие клеток).

Все количественные показатели обрабатывали статистически с использованием компьютерной программы “Статистика”.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В I серии экспериментов во всех камерах к 6-м суткам определялась одинаковая картина выселения и роста клеточных элементов. Отмечался интенсивный рост фибробластов, в значительном ко-



личестве присутствовали макрофаги. Поздно гибнущие лимфоидные клетки были немногочисленны и практически не вступали в контакт с макрофагами.

После введения в камеры препаратов и микробной взвеси видимые микроколонии МБТ на 3-и сутки появились лишь в отрицательном контроле. Характерным было наличие длительных (до нескольких часов) контактов между лимфоцитами и макрофагами в камерах 1, 2 и 3-й групп. В контроле с рифампицином эти контакты отсутствовали. На 8-е сутки число микроколоний МБТ в отрицательном контроле увеличилось и достигло  $868 \pm 35$  на 100 полей зрения в пределах зоны клеточного роста (ЗКР) и  $1542 \pm 196$  — за ее пределами. В камерах с тамеритом и в положительном контроле роста МБТ не наблюдалось. Картина оставалась такой же и на 14-е сутки после введения взвеси МБТ, лишь в отрицательном контроле микроколонии МБТ продолжали расти и достигли значительных размеров.

Полученные данные свидетельствуют о выраженном туберкулостатическом действии изониазида и рифампицина и об отсутствии отрицательного влияния тамерита на их противотуберкулезную активность. В ходе эксперимента отмечено также значительное снижение скорости движения макрофагов и лимфоцитов в отрицательном контроле. В камерах 1-4-й групп скорость движения макрофагов была обычной.

Во II серии экспериментов на 5-е сутки культивирования отмечалось выселение значительного количества макрофагов. Поздно гибнущие лимфоидные клетки встречались в небольшом количестве, что характерно для культуры ткани из очага туберкулезного воспаления в легком мышей. Контакты между лимфоидными клетками и макрофагами практически отсутствовали либо были случайными и кратковременными (не более 10 мин). Наблюдался обильный рост фибробластов.

После введения питательной среды с тамеритом в течение первых дней культивирования видимые микроколонии МБТ отсутствовали, тогда как в контроле они появились уже на 2-е сутки (табл. 1). На 8-е сутки культивирования в присутствии тамерита отмечалось значительное нарастание количества микроколоний МБТ в камерах с тамеритом, которое приближалось к таковому в контроле (табл. 1).

В опытах с добавлением дополнительных МБТ через 2 сут после введения тамерита количество выросших микроколоний МБТ было примерно в 7 раз ниже такового в контроле как в ЗКР, так и за ее пределами (табл. 2), что свидетельствует о

**Таблица 1.** Влияние тамерита на рост микроколоний МБТ в культуре ткани из очага туберкулезного воспаления без добавления дополнительных МБТ (количество микроколоний в 100 полях зрения,  $M \pm m$ )

Сутки культивирования	Контроль (без тамерита)	Тамерит, мкг/мл	
		3	6
2-е	$21.6 \pm 4.5$	0	0
4-е	$127.0 \pm 6.6$	$55.6 \pm 7.1^*$	$52.4 \pm 6.1^*$
8-е	$304.0 \pm 40.1$	$256.0 \pm 19.8$	$228.0 \pm 12.7$

*Примечание.* \* $p < 0.001$  по сравнению с контролем.

**Таблица 2.** Влияние тамерита на рост микроколоний МБТ в культуре ткани из очага туберкулезного воспаления при добавлении дополнительных МБТ (число микроколоний в 100 полях зрения,  $M \pm m$ )

Сутки культивирования	Контроль (без тамерита)	Тамерит, мкг/мл	
		3	6
2-е			
вне ЗКР	$192 \pm 21$	$38.8 \pm 5.0^*$	$27.6 \pm 4.0^*$
в ЗКР	$117 \pm 12$	$9.0 \pm 1.1^{*o}$	$4.4 \pm 1.4^{*o}$
4-е			
вне ЗКР	$1560 \pm 129$	$362 \pm 37^*$	$249 \pm 11^{***}$
в ЗКР	$1068 \pm 70$	$71.6 \pm 9.3^{*o}$	$50.4 \pm 9.7^{***o}$
8-е			
вне ЗКР	$2640 \pm 181$	$2580 \pm 97$	$2520 \pm 120$
в ЗКР	$2200 \pm 200$	$2300 \pm 171$	$2168 \pm 254$

*Примечание.* \* $p < 0.001$  по сравнению с соответствующим контролем,  $^o p < 0.01$ ,  $^{**} p < 0.05$  по сравнению с тамеритом в дозе 3 мкг/мл,  $^{***} p < 0.01$  по сравнению с показателем вне ЗКР.

бактериостатическом действии препарата. Зависимости бактериостатического эффекта от дозы препарата на этом сроке наблюдения не отмечалось.

На 4-е сутки культивирования бактериостатический эффект тамерита сохранялся на относительно высоком уровне, причем был достоверно более выражен в ЗКР ( $p < 0.001$ ). Если за пределами ЗКР рост МБТ подавлялся примерно на 80% по отношению к контролю, то в ЗКР этот показатель составил 94%. Наблюдалась и некоторая дозозависимость эффекта тамерита ( $p < 0.05$ , табл. 2).

На 8-е сутки культивирования бактериостатический эффект тамерита отсутствовал. Не выявлено и значимых различий в числе микроколоний в ЗКР и за ее пределами, что явилось результатом размножения МБТ, добавленных к культуре ткани.

Таким образом, тамерит обладает относительно слабой туберкулостатической активностью на ранних сроках культивирования (до 4-х суток) и не оказывает отрицательного влияния на бактериостатическую и бактерицидную активность изониазида и рифампицина.

## ОПЫТ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ТАМЕРИТА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГНОЙНЫХ СРЕДНИХ ОТИТОВ

Ю.К.Янов, М.Т.Абидов, В.И.Егоров, А.В.Козаренко

*3-й Центральный военный клинический госпиталь им. А.А.Вишневого;  
НИИ иммунопатологии РАЕН, Москва*

Лечение ГСО остается одной из актуальных проблем в современной отоларингологии. Среди многих факторов, влияющих на развитие и течение ГСО, следует отметить снижение общей неспецифической резистентности и увеличение сенсibilизации населения за счет включения в пищевой рацион консервантов и синтетических продуктов, в связи с гиподинамией, ограниченным пребыванием на свежем воздухе. При хронизации ГСО иммунная реактивность организма приобретает ведущее значение. Большинство широко применяемых антибиотиков и антигистаминных препаратов обладают иммуносупрессивными свойствами, могут способствовать извращению местной иммунной реакции, что служит основанием к назначению при терапии ГСО иммунокорректоров [3,5,7].

Консервативное лечение ГСО должно быть комплексным, общие принципы его сводятся к применению, по показаниям, антибактериальных средств и проведению мероприятий, направленных на восстановление общего и местного иммунитета, на устранение хронических очагов инфекции в верхних дыхательных путях и восстановление функции слуховой трубы. При этом важная роль отводится местному лечению, одной из задач которого является нивелирование нарушения реакций местного иммунитета [3,6].

Активным компонентом тамерита является производное фталгидрозида. Препарат обладает противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами, изменяя функциональную активность клеток моноцитарно-макрофагального ряда, которые вовлекаются в патологический процесс при развитии воспаления, активно вырабатывая целый комплекс биологически активных веществ, усугубляющих клеточные и сосудистые нарушения. При местном применении тамерит также оказывает противовоспалительное действие и ускоряет репаративные процессы при ранах, язвах и эрозиях слизистых оболочек кожи [1,4].

Целью настоящей работы было изучение эффективности местного применения тамерита при ГСО.

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Под нашим наблюдением находилось 53 больных с односторонним ГСО в возрасте от 16 до 52 лет. Из них с острым ГСО было 17 человек, с хроническим перфоративным — 36, 14 из которых ранее перенесли санирующие операции на ухе (консервативно-радикальные, отдельные аттикоантромии) и у них диагностировалась “болезнь трепанационной полости”. В 38 случаях назначали 0,1% раствор тамерита в виде ушных капель: 12 острых ГСО, 14 хронических перфоративных ГСО, 12 ушей после оперативных вмешательств (у 3 пациентов из последней подгруппы в послеоперационной полости имел место обильный рост грануляций). В контрольную группу вошли 5 больных с острым ГСО, 6 — с хроническим перфоративным и 4 — после радикальных операций на ухе.

Обследование включало микроотоскопию, акуметрию, камертональные тесты, стандартные рентгенологические и аудиологические исследования (рентгенография височных костей по Шюллеру и Майеру, тональная пороговая и речевая аудиометрия, определение чувствительности к ультразвуку), оценку состояния вестибулярного анализатора, определение характера микрофлоры и ее чувствительности к антибиотикам (случаи отомикозов в данную работу не включены).

В рамках общей антибактериальной терапии применялись пероральные антибиотики цефалоспоринового ряда 2-3-го поколения (цефлор, цефаклор) или новые макролиды (рулид, клацид) в средних дозировках, курсом не более 5-6 дней. По возможности проводили санацию верхних дыхательных путей при сочетании ГСО с хроническим декомпенсированным тонзилитом, хроническим ринитом, деформацией перегородки носа, хроничес-

ким боковым гипертрофическим фарингитом, гиперплазией трубной миндалины, хроническим синуситом.

При ежедневных туалетах удаляли патологическое содержимое из ушей с помощью отсоса (вначале иногда и путем промывания теплым раствором антисептика). В контрольной группе для закапывания в ухо назначали смесь 1% раствора диоксидина или 20% раствора сульфацил-натрия с гидрокортизоном, по 4-5 капель 3 раза в день, с обязательным повышением давления в наружном слуховом проходе путем надавливания на козелок. Больным основной группы в ухо закапывали 0.1% раствор тамерита в том же режиме.

Удаление грануляций проводили методом микроотоскопии под местной эндауральной анестезией 2% раствором новокаина, который вводили под кожу в типичных точках наружного слухового прохода в костном отделе.

С целью улучшения тубарной функции у всех больных применяли продувание ушей по Политцеру или через катетер, в последнем случае использовали кислород и транстубарное введение медикаментов (протеолитические ферменты, кортикостероидные гормоны). Проводили также ежедневную электростимуляцию мышц слуховой трубы, по 10-20 мин, 8-10 процедур на курс.

Обязательно назначали сосудосуживающие капли в нос и физиотерапевтические процедуры: магнито- или микроволновую терапию на больное ухо, ультрафиолетовое облучение или лазеротерапию эндаурально, фонофорез со смесью 1% раствора диоксидина с суспензией гидрокортезона [2].

Общую специфическую и неспецифическую иммунотерапию не проводили.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Лечение дало положительный эффект во всех случаях (отдаленные результаты не исследованы), что проявлялось прекращением отореи, регрессом отоскопических признаков воспаления, восстановлением исходной (до заболевания) остроты слуха. Вместе с тем при использовании тамерита улучшение наступало значительно раньше. Уже через 2-3 сут после начала закапывания отмечались отсутствие оталгии, остановка гноетечения, быстрее происходила эпидермизация стенок послеоперационных полостей, уменьшались проявления тубарной дисфункции.

Таким образом, местное применение тамерита при ГСО эффективно и целесообразно.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Абидов М.Т.* // Бюл. exper. биол. - 1999. - Т. 127, Прил. 2. - С. 4-8.
2. *Богманова Д.Н.* Консервативные методы лечения больных с незаживающей трепанационной полостью после санирующих операций на среднем ухе. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Киев, 1988. - С. 23.
3. *Иськив Б.Г.* // Журн. ушн., нос. и горл. бол. - 1990. - № 1. - С. 14-19.
4. *Нагоев Б.С., Князев Р.П.* // Бюл. exper. биол. - 1999. - Т. 127, Прил. 2. - С. 31-32.
5. *Петров Р.В., Манько Р.В.* Иммунодепрессоры. - М., 1972. - С. 182.
6. *Тарасов Д.И., Федорова О.К., Быкова В.П.* Заболевания среднего уха. - М., 1988. - С. 288.
7. *Ganguley R., Pennoc D., Kluge R.* // J. Infect. Dis. - 1983. - Vol. 148. - P. 611-612.

## ТАМЕРИТ В РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ, ОПЕРИРОВАННЫХ ПО ПОВОДУ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

М.Т.Абидов, М.В.Нелюбов, А.Ф.Баштаненко, О.В.Калюжин,  
В.П.Ланшаков, М.В.Катушев, А.П.Дрожжин, М.М.Кунашева

*Центр современной медицины Академии оборонных отраслей промышленности;  
Медицинский центр «Интермедика», Нальчик*

Оперативные вмешательства при злокачественных опухолях, в том числе раке молочной железы (РМЖ), не всегда позволяют полностью удалить из организма опухолевые клетки. Более того, доказано, что любые крупные хирургические вмешательства усугубляют вторичную иммунную недостаточность. Химиотерапия, применяемая при РМЖ, способна индуцировать еще более тяжелые иммунные нарушения.

Одним из перспективных подходов, повышающим эффективность 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 опосредованно, за счет неспецифического влияния на клетки иммунной системы организма-опухоленосителя. Как правило, речь идет об индукции выработки моноцитами и макрофагами широкого спектра полипотентных цитокинов (интерлейкинов — ИЛ-1 и -6, фактора некроза опухоли — ФНО) и др.), способных опосредованно влиять на пролиферацию, дифференцировку и метастазирование опухолевых клеток.

Многие фармакологические свойства тамерита обусловлены модуляцией функциональной активности моноцитов/макрофагов и продукции ими некоторых ключевых цитокинов, в частности, ИЛ-1 и ФНО, а также NO-соединений и реакционноспособных радикалов у больных-опухоленосителей.

Настоящая работа посвящена изучению клинической и иммуномодулирующей активности тамерита у больных, оперированных по поводу РМЖ.

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании участвовали 53 больных в возрасте 31-58 лет с РМЖ II и III стадии. Всем больным выполнена радикальная мастэктомия по Хол-

стеду. После операции проведено шесть 2-недельных курсов адьювантной полихимиотерапии (ПХТ) с использованием циклофосфана, метотрексата и 5-фторурацила с интервалом 1.5 мес.

С 3-х суток после операции больным основной группы ( $n=25$ ) назначали тамерит по 100 мг внутримышечно 1 раз в 2 дня (до 1 г на курс). В дальнейшем эти пациенты получали тамерит по этой же схеме во время каждого курса ПХТ. Больным контрольной группы ( $n=28$ ) в послеоперационном периоде назначали только химиотерапевтические препараты по принятым схемам.

У всех больных исследовали иммунный статус на 3-и сутки после операции, перед началом каждого курса ПХТ и через 1 нед по его окончании. Кроме того, еженедельно производили общий анализ крови.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На 3-и сутки после операции у большинства больных отмечены существенные иммунные нарушения, затрагивающие прежде всего клеточное звено иммунитета: снижение абсолютного и относительного числа лимфоцитов CD3<sup>+</sup> и особенно CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>, а также иммунорегуляторного индекса. Общее количество лимфоцитов оставалось в пределах нормы.

К началу 1-го курса ПХТ в контрольной группе изменения иммунных показателей в целом сохранялись. У больных основной группы отмечены увеличение количества лимфоцитов CD3<sup>+</sup> и полная нормализация числа лимфоцитов CD4<sup>+</sup> и иммунорегуляторного индекса на фоне увеличения общего количества лейкоцитов.

После ПХТ в контрольной группе иммунные нарушения усугублялись: отмечены лимфопения, у 12 больных — снижения числа эритроцитов и содержания в них гемоглобина. К началу следующего курса ПХТ у этих больных наблюдалось некоторое улучшение иммунных показателей,

однако последующие курсы ПХТ приводили к еще более выраженной анемии, лейко- и тромбоцитопении и иммунной недостаточности, затрагивающего прежде всего Т-клеточное звено, а также функциональную активность нейтрофилов.

На фоне применения тамерита токсическое воздействие химиопрепаратов на кроветворение и иммуногенез существенно ослаблялось. Абсолютное и относительное количество клеток CD3<sup>+</sup> и CD4<sup>+</sup>, а также показатели фагоцитарной активности нейтрофилов достоверно отличались от таковых в контроле как до, так и после каждого курса ПХТ.

Помимо выраженного иммуномодулирующего эффекта отмечено снижение количества осложнений в раннем послеоперационном периоде. Так, в контрольной группе радикальная мастэктомия осложнилась обильной лимфореей у 3 (10.7%) больных, стойким отеком верхней конечности — у 2 (7.1%). В основной же группе обильная лимфорейя

отмечена у 1 (4%) пациентки, отек руки — также у 1, при этом он не носил стойкий характер.

Полученные результаты свидетельствуют о высокой иммуномодулирующей и клинической эффективности тамерита у больных РМЖ в послеоперационном периоде. Представляется целесообразным дальнейшее изучение возможностей использования тамерита в реабилитации онкологических больных с анализом отдаленных результатов лечения (5-летняя выживаемость, продолжительность выживания без метастазов и др.).

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Абидов М.Т.* Токсический синдром при инфекционном воспалении. Патогенез, обоснование методов коррекции. - Автореф. дис. ... докт. мед. наук. - СПб., 1994.
2. *Fish H., Gifford G.E.* // *Eur. J. Cancer.* - 1983. - Vol. 32. - P. 105-112.
3. *Lovett D., Kozan B., Hadam M.* // *J. Immunol.* - 1986. - Vol. 136. - P. 340-347.