

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТАМЕРИТА В ТЕРАПИИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.Ф.Башганенко, Д.А.Дрожжин, М.В.Нелобов, А.П.Дрожжин,  
А.П.Петько, М.М.Кунашева, М.Т.Абидов

*Центр современной медицины Академии оборонных отраслей промышленности,  
ММА им. И.М.Сеченова, Москва*

В настоящее время для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) используются хирургические и консервативные (с применением ингибиторов  $5\alpha$ -редуктазы,  $\alpha_1$ -адреноблокаторов, а также препаратов растительного происхождения) методы лечения. Консервативное лечение обычно бывает длительным и в запущенных случаях малоэффективно, поэтому проблема терапии ДГПЖ сохраняет свою актуальность.

Клетки моноцитарно-макрофагального ряда и их продукты играют важную роль в противоопухолевом иммунном ответе. Учитывая иммуномодулирующий и антиоксидантный эффект тамерита, было изучено его влияние на течение ДГПЖ.

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находилось 108 пациентов в возрасте 49-75 лет с диагнозом ДГПЖ I ( $n=52$ ), II ( $n=25$ ) и III ( $n=21$ ) степени. Объем предстательной железы (ПЖ) составлял 36-102 см<sup>3</sup>. Типичными симптомами были учащенное мочеиспускание, никтурия, ослабление напора струи при мочеиспускании, замедление мочеиспускания. У 40 больных объем остаточной мочи составлял 50-250 см<sup>3</sup>. У 45 пациентов наряду с аденомой ПЖ имел место хронический простатит, причем у некоторых больных несмотря на относительно большие объемы ПЖ (до 40-50 см<sup>3</sup>) объективная симптоматика отсутствовала и диагноз был установлен по результатам ультразвукового исследования. У 85% пациентов имелась сопутствующая патология сердечно-сосудистой системы, органов желудочно-кишечного тракта и т.п. Отдельную группу составляли больные ( $n=12$ ) с сопутствующим сахарным диабетом.

Лечение осуществляли по разработанной авторами методике, предполагающей использование тамерита и некоторых антиоксидантов. Антиоксиданты больные принимали в течение всего курса

лечения по 1 капсуле 2 раза в день; тамерит вводили внутримышечно в течение первых 5 дней ежедневно (запуск противовоспалительного механизма), а затем 1 раз в 3 дня в другой дозировке. При таком ритме введения препарат наиболее эффективен при пролиферативном процессе.

До начала лечения и по его окончании у 35% пациентов брали кровь для оценки иммунного статуса, выявления простатаспецифического антигена (ПСА), проводили также урофлуорометрию. Субпопуляции лимфоцитов определяли методом проточной лазерной цитометрии, иммуноглобулины — по Manchini, микробицидную активность нейтрофилов — в НСТ-тесте.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Со 2-й недели лечения появилась тенденция к уменьшению объема ПЖ и ослаблению симптомов заболевания. Пациенты отмечали улучшение общего самочувствия, подъем жизненного тонуса, повышение работоспособности, снижение утомляемости, урежение мочеиспускания, отсутствие никтурии, усиление напора струи при мочеиспускании. На 30-й день лечения у 70% пациентов объем ПЖ составил менее 30 см<sup>3</sup>, у остальных отмечалось значительное уменьшение объема ПЖ и прекращение дизурических расстройств. Время истечения мочи сократилось по сравнению с исходным в 1.5-3.5 раза, скорость струи возросла в 1.30-2.85 раза. Также отмечалось снижение уровня ПСА в среднем на 2-5 ед. У 4 пациентов мы наблюдали рост уровня ПСА в процессе лечения, однако через 2-4 нед первоначальные показатели восстанавливались.

До лечения у пациентов с ДГПЖ имели место дисбаланс иммунорегуляторных субпопуляций, повышение уровня IgG и спонтанной активности нейтрофилов, дисфункция клеточного иммунитета; к концу лечения иммунный статус нормализовался

## Усредненные показатели иммунного статуса больных с ДГПЖ

Показатель	До лечения	После лечения
Субпопуляции лимфоцитов, %		
Т-лимфоциты (CD3 <sup>+</sup> )	50.0-74.2	61.0-80.0
В-лимфоциты (CD19 <sup>+</sup> )	10.5-18.0	12.3-16.2
Т-хелперы (CD4 <sup>+</sup> )	32.6-37.0	37.7-43.5
Т-супрессоры (CD8 <sup>+</sup> )	28,2-36.3	27.0-30.0
Естественные киллеры (CD16 <sup>+</sup> )	15.0-25.0	10.0-23.5
«О»-лимфоциты CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	16.7-30.0 1.00-1.15	22.5-29.5 1.26-1.6
Уровень иммуноглобулинов, мг/мл		
IgG	17.0-22.6	17.5-19.0
IgA	1.8-2.0	1.6-1.7
IgM	1.5-1.8	1.9-2.0
IgE	74.0-130.5	79.0-82.0
НСТ-тест, %		
спонтанный	10.0-17.0	9.0-15.0
индуцированный	24.0-28.7	35.0-36.5

(таблица). У многих больных улучшилась потенция.

Дальнейшее исследование подтвердило предварительные результаты. Препарат был эффективен практически у всех больных, страдающих импотенцией на фоне различных нарушений микроциркуляции, в том числе у пациентов с сахарным диабетом и простатитом.

Полученные результаты можно объяснить устранением симптомов воспалительного процесса, улучшением микроциркуляции за счет активации макрофагов. Высвобождаемые макрофагами NO-соединения способны активировать цГМФ-синтетазную реакцию, приводящую к вазодилатации, что позволяет добиться хорошего эффекта при импотенции у мужчин и сексуальных расстройствах у женщин на фоне различных воспалительных заболеваний. Тамерит является препаратом выбора у пациентов с недостаточной эрекцией или ее отсутствием, при этом он не усиливает половое влечение, не является сексуальным

стимулятором, что позволяет применять его для профилактики импотенции при заболеваниях, сопровождающихся нарушениями микроциркуляции.

Предлагаемый способ лечения гораздо физиологичнее и безопаснее, чем использование простагландинов и вазодилаторов благодаря быстрому метаболизму и уникальному механизму действия препарата. Отсутствие побочных эффектов позволяет рекомендовать предложенную нами методику для лечения пациентов с ДГПЖ и импотенцией различной этиологии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Пермяков Н.В., Яковлев Н.Ю., Галанкин В.Н.* // Арх. пат. - 1989. - Вып. 5. - С. 3-11.
2. *Петрович Ю.А., Гутман Д.В.* // Пат. физиол. - 1981. - № 5. - С. 76-78.
3. *Faradji A., Bohbot A., Frost H. et al.* // J. Clin. Oncol. - 1991. - N 7. - P. 1251-1260.



## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТАМЕРИТА В ОРТОПЕДИИ

А.П.Николаев, А.Ф.Лазарев, А.Н.Минаев, В.И.Ульянов,  
М.В.Кутушов, А.П.Дрожжин, М.Т.Абидов

*Центральная клиническая больница медицинского центра Управления делами президента РФ, Москва*

Предотвращение инфицирования и ускорение заживления операционных ран — одна из важнейших задач в ортопедии. Этиотропная антибактериальная терапия в послеоперационном периоде далеко не всегда позволяет избежать инфицирования ран. Кроме того, такое лечение не способствует купированию избыточных асептических воспалительных реакций в зоне оперативного вмешательства, также препятствующих быстрому заживлению раны.

Препараты разных групп (кортикостероиды, иммунодепрессанты, соли золота, нестероидные противовоспалительные средства), различающиеся по механизму действия, могут влиять на воспалительный процесс или его отдельные проявления. Моноциты/макрофаги являются ключевым звеном естественной резистентности и иммунорегуляции организма. Активируясь в очаге воспаления, макрофаги могут выделять десятки провоспалительных соединений. Результатом избыточной секреторной активности макрофагов являются потеря тонуса артериол, микроциркуляторные нарушения, увеличение проницаемости стенки сосудов, стаз, гипоксия, нарушение заживления послеоперационной раны, развитие синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Очевидно, что рациональным патогенетическим подходом в таком случае является ингибирование гиперреактивности макрофагов.

Среди современных лекарственных средств с противовоспалительной и иммуномодулирующей активностью особое место занимает тамерит. Эффективность противовоспалительной терапии тамеритом определяется его способностью уменьшать синтез медиаторов воспаления путем ингибирования синтеза макрофагами РНК, ДНК, белка на 10-12 ч. Это приводит к разрыву патогенетической цепи и купированию основных клинических симптомов воспаления.

Целью настоящего исследования было изучение эффективности тамерита у ортопедических больных.

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Мы использовали тамерит в парентеральной форме во флаконах по 0.1 г для внутримышечных инъекций и в виде 1% мази. Парентерально препарат назначали в течение 10-14 дней по 0.1-0.2 г/сут, перевязки с мазью производили ежедневно.

Внутримышечно тамерит вводили больным, перенесшим эндопротезирование коленного ( $n=10$ ) и тазобедренного ( $n=8$ ) суставов в раннем послеоперационном периоде (2 больным с хроническими синовиальными свищами — через 4 и 7 мес после эндопротезирования коленного сустава). Группы контроля включали по 15 человек, страдающих сходными заболеваниями и перенесших сходные операции. У всех пациентов, получавших парентерально тамерит, исследовали иммунный статус до начала лечения и через 10 и 30 дней после его окончания.

Мазевые формы препарата использовали при лечении послеоперационных ран, заживающих вторичным натяжением вследствие развития краевого некроза кожи (12 больных), рваных ран (16 больных), пролежней (15 больных). Раны локализовались в области ахиллова сухожилия, коленного сустава и крестца. Контрольные группы (по 15 человек) составили пациенты с ранами сходных локализаций и характера.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

За время использования тамерита не зарегистрировано ни одного случая побочного действия препарата или осложнения, связанного с его применением.

У большинства больных после эндопротезирования суставов наблюдались существенные иммунные нарушения: снижение количества Т-лимфоцитов, возрастание числа В-клеток, угнетение микробицидной активности нейтрофилов.

Внутримышечные инъекции тамерита приводили к стимуляции фагоцитарной активности пе-

риферических нейтрофилов, отмечалась выраженная тенденция к нормализации количества Т- и В-клеток, увеличению содержания в крови IgA, снижению концентрации IgM. Важно также отметить улучшение показателей гемостаза. Не было выявлено ни одного случая тромбоза вен нижних конечностей и тромбоза легочной артерии. Вероятно, это можно в значительной степени объяснить активацией плазминогена на фоне использования тамерита.

Значительное уменьшение выраженности воспалительного процесса и сокращение сроков эпителизации раны отмечались у всех пациентов, получавших тамерит. У 2 больных произошло закрытие хронического синовиального свища после эндопротезирования коленного сустава. Важно отметить, что тамерит в большинстве случаев давал выраженный обезболивающий эффект.

Использование тамерита в послеоперационном периоде позволило сократить применение антибиотиков до профилактических доз в течение 1-3 сут.

При использовании тамерита в виде мази площадь раневой поверхности уменьшалась за 3-4 дня, т.е. на 2-3 быстрее, чем в контрольной группе. Быстрее происходило и очищение раны. Полная эпителизация ран у пациентов, получавших тамерит,

отмечалась на 5-10 дней раньше, чем в контроле. Во всех случаях из ран высевалась микрофлора, слабо чувствительная к широкому спектру антибактериальных препаратов, что, по-видимому, являлось результатом внутрибольничного инфицирования ран.

Итак, высокая терапевтическая эффективность тамерита проявляется купированием воспалительного процесса, восстановлением нормальной работы иммунной и свертывающей систем крови. Препарат обладает выраженной противовоспалительной активностью, позволяет значительно снизить дозы и сроки использования антибиотиков, а в ряде случаев, возможно, вообще отказаться от них. Тамерит улучшает течение раневого процесса, способствуя очищению ран, росту грануляций, эпителизации, он также может быть использован для профилактики венозных тромбозов. Препарат обладает выраженным иммуномодулирующим эффектом, благотворно влияет на показатели гемостаза.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Коллер И.И., Вук С.М. // Раневая инфекция. - М., 1981.
2. Стручков В.И., Недвецкий Л.М. Клиническая иммунология в хирургии. - Ташкент, 1987.



## ВЛИЯНИЕ ИММУНОМОДУЛЯТОРА ТАМЕРИТА НА ИНВОЛЮЦИЮ МАТКИ ПОСЛЕ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ

Н.В.Стрижова, М.Т.Абидов, А.П.Дрожжин, Х.З.Асланова,  
А.С.Гавриленко, И.Б.Балабанова, Н.М.Абрамова

Кафедра акушерства и гинекологии РГМУ, Москва

После родоразрешения путем кесарева сечения физиологическая инволюция матки нарушается [1,2]. Уменьшение матки в продольном направлении происходит значительно медленнее, чем после самопроизвольных родов, что обусловлено нарушением сократительной способности мышечных волокон, хирургически пересеченных в нижнем сегменте [1], вследствие чего определение высоты стояния дна матки при клиническом исследовании и длины матки при эхографии недостаточно информативно для оценки состояния органа [1]. Значительное увеличение толщины миометрия передней стенки в нижней ее трети связано с деформацией и отеком тканей в области операционного шва. Возникающее в результате этого сужение просвета полости матки затрудняет отток лохий и предрасполагает к развитию эндометрита [1,3]. Целью настоящей работы было изучение влияния тамерита на процессы инволюции матки после операции кесарева сечения.

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Основную группу составили 56 родильниц, которым в комплексе профилактических мероприятий в послеоперационном периоде (традиционная схема) был включен иммуномодулятор тамерит, обладающий противовоспалительными свойствами.

Инволюция матки на 7-8-е сутки после операции кесарева сечения в зависимости от ведения послеоперационного периода

Показатель	Группа	
	контрольная	основная
Переднезадний размер, мм	72	60
Размер полости, мм	8	6
Длина, мм	126.7	125.3

Препарат назначали ежедневно внутримышечно в дозе 100 мг/сут в течение 5 дней, начиная с 1-х суток послеоперационного периода. Родильницы контрольной группы ( $n=30$ ) получали профилактическую фармакотерапию по традиционной схеме. Ультразвуковое исследование проводили на аппарате "Ultramark 9" с помощью трансабдоминальных и трансвагинальных датчиков по стандартной методике с наполненным мочевым пузырем на 7-8-е сутки послеоперационного периода. Оценивали величину переднезаднего размера и длину матки, а также размер ее полости.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В основной группе инволюция матки происходила значительно быстрее, чем в контрольной (таблица). Особенно значительным было уменьшение переднезаднего размера. Такую выраженную положительную динамику в основной группе мы связываем с направленным иммуностропным действием тамерита. Снижая активность гиперактивированных макрофагов, препарат одновременно усиливает микробицидную активность нейтрофилов и естественных киллеров. Кроме того, тамерит обладает антиоксидантными свойствами, благодаря чему повышает устойчивость клеток к гипоксии и предотвращает нарушения микроциркуляции в органах и тканях малого таза.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Баев О.Р., Хатамбе М.И. // Акуш. и гин. - 1994. - № 5. - С. 15-18.
2. Буянова С.Н., Сенчакова Т.Н., Шукина Н.А. // Вестн. Рос. асс. акушеров-гинекологов. - 1997. - № 1. - С. 65-68.
3. Berststrom S., Limombo A.A. // Gynec. Obstet. Invest. - 1992. - Vol. 34, N 2. - P. 76-78.

## ТАМЕРИТ В КОМПЛЕКСНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ

Н.В.Стрижова, М.Т.Абидов, Х.З.Асланова, А.С.Гавриленко, А.А.Ибрагимов, М.В.Нелюбов, А.П.Дрожжин, А.А.Чарчоглян, Г.Н.Чувиров, Н.М.Абрамова

*Кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета РГМУ;  
НИИ иммунопатологии РАЕН, Москва*

Профилактика послеродовых гнойно-воспалительных осложнений остается одной из актуальных проблем современного акушерства, т.к. частота этих осложнений составляет 13.0-54.3% [1-3], у женщин с высоким инфекционным риском достигает 80.4% [4,7], а при сочетании нескольких факторов — 91% [5,6]. В связи с расширением показаний к абдоминальному родоразрешению, отсутствием тенденции к снижению частоты и тяжести гнойно-воспалительных осложнений профилактика их развития приобретает все бóльшую медицинскую и социальную значимость.

Показано, что в развитии воспалительных осложнений после проведения хирургических вмешательств, особенно после операции кесарева сечения, сопровождающейся выраженной гормональной перестройкой организма после родов, важную роль играют нарушения иммунного гомеостаза. В связи с этим целесообразно, на наш взгляд, использование в комплексной фармакотерапевтической профилактике этих осложнений иммуноотропных препаратов, особенно с выраженной иммунокорректирующей активностью.

Для настоящего исследования был выбран тамерит — иммуномодулятор, обладающий также противовоспалительной и антиоксидантной активностью, обеспечивающей коррекцию иммунного статуса именно на начальных стадиях развития воспалительного процесса. Снижая паракринную функцию активированных макрофагов, тамерит уменьшает продукцию провоспалительных агентов (фактора некроза опухоли, интерлейкина-1 и др.), одновременно повышая микробицидную активность гранулоцитов и усиливая фагоцитарную систему организма. Вышеперечисленные свойства, а также выраженное антиоксидантное действие тамерита являются основанием для включения данного препарата в комплекс лекарственных средств, исполь-

зуемых для профилактики воспалительных осложнений после операции кесарева сечения.

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучено течение беременности и послеоперационного периода у 134 женщин. Фармакотерапевтическая профилактика в послеоперационном периоде проводилась по общепринятой схеме и включала назначение антибактериальных, антианемических, утеротонических средств и инфузионную терапию. Контрольную группу составили 18 женщин с физиологическим течением беременности и послеоперационного периода, 1-ю — 30 женщин из группы высокого инфекционного риска, 2-ю — 86 женщин из группы высокого инфекционного риска, получавших в дополнение к традиционной терапии тамерит ежедневно внутримышечно в дозе 100 мг/сут с 1-х суток послеоперационного периода в течение 5 сут.

Распределение женщин 1-й и 2-й групп на группы инфекционного риска осуществляли с учетом наличия хронических заболеваний половой сферы, хронических экстрагенитальных очагов инфекции и их обострений, а также острых инфекционных процессов в течение данной беременности, продолжительности родов и длительности безводного периода.

По основным характеристикам (данные анамнеза, течение беременности и родов, показания к абдоминальному родоразрешению, методика операции, объем кровопотери) группы полностью отвечали требованиям рандомизации при проведении клинических исследований.

Кровь для иммунологических исследований брали до операции и на 1-е и 7-е сутки послеоперационного периода. Субпопуляции лимфоцитов определяли методом одноцветной и двухцветной иммунофлюоресценции с применением моно-



**Таблица 1.** Популяционный состав Т-лимфоцитов в послеоперационном периоде ( $M \pm m$ )

Показатель	Сутки послеоперационного периода					
	1-е			7-е		
	контроль	1-я группа	2-я группа (тамерит)	контроль	1-я группа	2-я группа (тамерит)
Т-лимфоциты	—	—	—	64.9±0.8	62.4±0.5	70.2±0.2
CD3 <sup>+</sup>	29.2±0.3	27.4±0.2	27.4±0.2	30.6±0.5	29.1±0.1	34.7±0.4
CD4 <sup>+</sup>	18.4±0.1	17.7±0.1	17.2±0.2	18.6±0.3	18.1±0.4	20.4±0.2
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	—	—	—	1.64±0.02	1.60±0.02	1.70±0.02

клональных антител, иммуноглобулины — методом радиальной иммунодиффузии по Mancini с использованием моноспецифических сывороток.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

До операции у женщин не наблюдалось признаков генерализованного иммунодефицита, но имело место напряжение иммунокомпетентных клеток: большая часть исследуемых параметров находилась на уровне нижней границы нормы у 36% женщин контрольной группы и у 88% — 1-й и 2-й. В 1-е сутки после операции во всех группах отмечена супрессия как клеточного, так и гуморального иммунитета: достоверное снижение общего количества лимфоцитов, В-лимфоцитов, Т-лимфоцитов CD3<sup>+</sup> (более выраженное в группах с высоким инфекционным риском, чем в контроле). Изменения популяционного состава Т-лимфоцитов (табл. 1) повлекли за собой снижение (хотя и недостоверное) соотношения CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> (иммунорегуляторный индекс) во всех группах обследованных (табл. 1). Изменения гуморального иммунитета характеризовались снижением концентрации IgG, более значительным в группах с высоким инфекционным риском: 7.22±0.27 и 7.21±0.18 в 1-й и 2-й группах соответственно против 8.12±0.22 в контроле ( $p < 0.001$ ). Содержание IgM и IgA в послеоперационном периоде достоверно не различалось.

Во всех группах обследованных отмечено снижение фагоцитарного числа ( $p < 0.01$ ) и фагоцитарного индекса ( $p > 0.05$ ), что говорит об уменьшении резервных возможностей нейтрофилов. Такие иммунные сдвиги создают благоприятный фон для развития гнойно-воспалительных осложнений в послеоперационном периоде [3].

На 7-е сутки послеоперационного периода в группе получавших тамерит зафиксировано достоверное увеличение общего количества лимфоцитов (до 30.6±1.5 против 16.7±1.2 в 1-е сутки

после операции,  $p < 0.001$ ), количество В-лимфоцитов достигло дооперационного уровня, тогда как в 1-й группе оставалось сниженным — 12.3±0.2. На фоне лечения тамеритом отмечалась также положительная динамика Т-лимфоцитов (табл. 1).

Уровень IgG в группе с тамеритом достоверно повысился по сравнению с дооперационным ( $p < 0.01$ ) и в 1-е сутки после операции ( $p < 0.001$ ). Отмечено значительное повышение фагоцитарного числа (до 72.3±0.3,  $p < 0.001$ ) и фагоцитарного индекса (до 20.7±0.4,  $p < 0.01$ ), тогда как в 1-й группе наблюдалось дальнейшее снижение фагоцитарного числа и незначительное ( $p > 0.05$ ) повышение фагоцитарного индекса.

Данные о частоте анемии в разных группах обследованным представлены в табл. 2. Во всех группах отмечалась тенденция к нормализации количества лейкоцитов при исходно высоком лейкоцитозе (табл. 3). На 7-е сутки в группе тамерита отмечалась также тенденция к нормализации содержания палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, тогда как в контрольной и 1-й группах их количество все еще было повышено — 8 и 8.2% соответственно при норме 1-6%.

Эти данные подтверждают наличие у тамерита иммунокорректирующих свойств, а также свидетельствуют о возможности нормализации

**Таблица 2.** Частота (в %) анемии в разные сроки послеоперационного периода

Сутки послеоперационного периода	Контроль	1-я группа	2-я группа (тамерит)
1-е			
I степень	50	63	60
II степень	11	27	26
III степень	0	7	2
7-9-е			
I степень	—	47	22
II степень	—	10	9

**Таблица 3.** Показатели гемограммы после операции кесарева сечения в зависимости от ведения послеоперационного периода ( $M \pm m$ )

Показатель	Сутки послеоперационного периода					
	1-е			7-9-е		
	контроль	1-я группа	2-я группа (тамерит)	контроль	1-я группа	2-я группа (тамерит)
Эритроциты, $10^{12}/л$	3.90±0.04	3.80±0.02	3.70±0.03	4.10±0.01	3.90±0.02	4.20±0.01
Гемоглобин, г/л	97.1±0.9	95.0±1.1	93.9±0.9**	102.0±0.7	98.4±0.8**	106.3±1.1*
Лейкоциты, $10^9/л$	11.6±0.4	11.9±0.3	11.8±0.4	7.9±0.5	7.9±0.1	7.3±0.1
Нейтрофилы, %						
палочкоядерные	11.2±0.4	11.1±0.3	10.9±0.7	8.0±0.2	8.2±0.4	6.3±0.3***
сегментоядерные	56.7±0.6	58.1±0.2	57.4±0.9	56.0±0.3	56.0±0.6	52.0±0.5*
Моноциты, %	7.6±0.2	7.3±0.2	7.2±0.3	6.8±0.1	6.5±0.4	6.2±0.5
СОЭ, мм/ч	42.2±2.3	41.9±2.2	42.4±1.8	39.3±1.7	39.8±1.9	37.2±2.1

**Примечание.** \* $p < 0.001$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.05$  по сравнению с контролем.

иммунного статуса при использовании данного препарата на ранних этапах послеоперационного периода с целью профилактики осложнений воспалительного характера.

Положительная динамика показателей иммунограммы коррелировала с клиническим эффектом. Так, частота гнойно-септических осложнений во 2-й группе составила 5% против 27% в 1-й, а в подгруппах больных, перенесших экстренную операцию — 7 и 33% соответственно. Общее количество осложнений составило 57% в 1-й группе и всего 11% в группе с тамеритом. В этой группе мы не наблюдали таких осложнений как эндометрит (в 1-й группе — 2 случая) и пельвиоперитонит (в 1-й группе — 1 случай).

Родильницы, получавшие тамерит, отмечали улучшение сна, аппетита, подъем жизненного тонуса, реже жаловались на боли в области операционной раны. Сократился и период пребывания женщин этой группы в стационаре.

Таким образом, включение в комплекс профилактических мероприятий иммуномодулятора

тамерита, обладающего противовоспалительными свойствами, способствует снижению чрезмерной иммунно-тканевой реакции в области оперированного органа, что способствует более благоприятному течению послеоперационного периода и приводит к снижению частоты и тяжести послеоперационных осложнений.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гуртовой Б.Л. // Вестн. Рос. асс. акушеров-гинекологов. - 1994. - № 1. - С. 16-21.
2. Кулаков В.И., Анкирская А.С., Акоюн Т.Э. и др. // Акуш. и гин. - 1996. - № 5. - С. 51-54.
3. Стрижова Н.В., Дюгеев А.А., Ибрагимов А.А. // Там же. - 1989. - № 3. - С. 27-30.
4. Camus M., Robert I.F., Peanchous O. // J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. - 1992. - Vol. 21, N 1. - P. 89-102.
5. Neisen T.F., Ljungblad U., Hagberg H. // Am. J. Obstet. Gynecol. - 1989. - Vol. 160, N 3. - P. 569-673.
6. Neuman M., Langer R., Bachar R. et al. // Perinatol. Med. - 1990. - Vol. 18, N 2. - P. 145-148.
7. Veridiano N.P., Thorner N.S., Ducey J. // Int. J. Gynecol. Obstet. - 1989. - Vol. 29, N 4. - P. 307-311.



## НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ МИКРОБИЦИДНОЙ СИСТЕМЫ НЕЙТРОФИЛОВ У БОЛЬНЫХ КИШЕЧНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ

Б.С.Нагоев, М.Х.Турьянов, М.В.Нелюбов,  
А.П.Дрожжин, М.Т.Абидов

*ММА им. И.М.Сеченова; Медицинский факультет Кабардино-Балкарского государственного университета, Нальчик*

При различных острых воспалительных заболеваниях, вызванных бактериями, весьма важную роль играет микробицидная система лейкоцитов. Не менее ценным представляется сравнительное исследование внутрилейкоцитарных компонентов и показателей активности НСТ-теста гранулоцитов, а также фагоцитарной функции лейкоцитов.

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находились больные с кишечными инфекциями различной степени тяжести. При поступлении, через 1 сут и в период реконвалесценции у больных определяли содержание катионного белка (КБ), активность миелопероксидазы (МП) в лейкоцитах и активность НСТ-теста.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У всех больных в период разгара заболевания отмечено значительное снижение уровня КБ ( $92.0 \pm 1.6$  ед. при норме  $123.0 \pm 1.5$  ед.). В период угасания клинических симптомов параллельно улучшению состояния больных содержание внутриклеточного КБ увеличивалось, возвращаясь к норме в период реконвалесценции ( $118.0 \pm 3.1$  ед.). Интересно отметить, что несмотря на различную этиологию острых кишечных инфекций нами обнаружены сходные динамические изменения содержания КБ в лейкоцитах. Выявлена также зависимость между уровнем КБ в лейкоцитах и тяжестью заболевания. У 9 больных в период реконвалесценции уровни КБ не отличались от показателей практически здоровых людей. Аналогичные данные мы получили и при исследовании активности МП в гранулоцитах. Во все периоды заболевания отмечалось снижение уровня МП в лейкоцитах. При этом снижение содержания МП было наиболее существенным в период разгара заболе-

вания ( $144.0 \pm 1.6$  ед. при норме  $202.0 \pm 1.0$  ед.). В период угасания клинических симптомов отмечена тенденция к повышению уровня МП в нейтрофилах, наиболее выраженная в период реконвалесценции ( $199.0 \pm 2.1$  ед.). Нормализацию уровня МП мы наблюдали у 17 реконвалесцентов. Исключение составили больные с более выраженными клиническими симптомами интоксикации: у них содержание МП в гранулоцитах восстанавливалось медленно. По-видимому, это связано не столько с возбудителем заболевания, сколько с работой гексозомонофосфатного шунта, истощение которого приводит к фоновому снижению активности миелопероксидазной системы, что отражается на бактерицидной и детоксикационной функции клеток.

Активность НСТ-теста в период разгара болезни была повышена. В период угасания клинических симптомов интоксикации происходило существенное снижение исследуемого показателя (до  $20.0 \pm 3.3$  ед. при  $43.0 \pm 4.0$  ед. в разгар заболевания). У 7 больных дизентерией в период угасания клинических симптомов активность НСТ-теста возрастала и в ранний период реконвалесценции в 5 раз превышала показатели здоровых людей.

Таким образом, повышение активности НСТ-теста гранулоцитов свидетельствует об усилении функциональной активности лейкоцитов, преимущественно по супероксидному пути. Выявлены однонаправленные динамические изменения компонентов микробицидной системы в клинике и в эксперименте, что дает основание рекомендовать перечисленные тесты для объективизации клинических симптомов интоксикации при острых кишечных инфекциях.

Известно, что в зависимости от типа возбудителя активация микробицидной системы нейтрофильных гранулоцитов реализуется либо по супероксидному (чаще всего), либо по эластазному пути. Оба компонента сильно реакционноспособ-

ны и могут повреждать эндотелий сосудов при чрезмерном высвобождении. Из представленного материала можно сделать вывод о том, что активация лейкоцитов при токсическом синдроме приводит к высвобождению реакционноспособной эластазы и метаболитов кислорода, способствующих деструкции мембран и стимуляции ПОЛ.

При недостаточности антиоксидантов и ингибиторов протеаз процесс приобретает необратимый характер. В данной ситуации состояние ПОЛ имеет большое значение, но исследования метаболитов ПОЛ мало информативны, носят вторичный и неспецифический характер.

Проведенные исследования показали, что течение и исход токсического синдрома зависят не

столько от дозы токсина (хотя и это важно), сколько от состояния и степени активности лейкоцитарно-макрофагальной системы. Важно подчеркнуть, что при токсическом синдроме, вызванном грамотрицательными бактериями или их токсинами, активация микробицидной системы нейтрофильных гранулоцитов осуществляется преимущественно по супероксидному пути.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Жекова М.М., Анатолий С.А., Ашмарин И.П. // Журн. микробиол. - 1976. - № 3. - С. 70-73.
2. Кокряков В.Н. // Вопр. мед. химии. - 1990. - № 6. - С. 13-16.





## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТАМЕРИТА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

М.Т.Абидов, Б.С.Нагоев, А.П.Хохлов, А.П.Дрожжин, А.Х.Хамуков, В.М.Маремкулов, А.Ф.Баштаненко, М.В.Нелобов, М.В.Кутушов, А.П.Петько

*ММА им. И.М.Сеченова; Медицинский факультет Кабардино-балкарского государственного университета, Нальчик; Центральный военный госпиталь им. А.А.Вишневого, Москва*

Среди заболеваний желудочно-кишечного тракта особое место занимает неспецифический язвенный колит (НЯК), этиология и патогенез которого до конца не изучены, но в большей степени связаны с аутоиммунными процессами. Учитывая это, представляется целесообразной разработка новых методов лечения НЯК, основанных на регуляции иммунных реакций. Вариантом иммунорегулирующей терапии можно считать традиционно назначаемое лечение гормональными препаратами и местное применение глюкокортикостероидов (в виде микроклизм).

Целью настоящей работы было изучение эффективности тамерита, обладающего антиоксидантными, противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами, в терапии НЯК.

Механизм действия тамерита состоит в ингибировании гиперактивности макрофагов с последующим снижением синтеза ими реакционноспособных радикалов и белков острой фазы в поврежденной ткани. Это достигается ингибированием синтеза РНК и ДНК белка на 8-12 ч. В отличие от гормонов и цитостатиков, при использовании которых наблюдается стойкое подавление активности макрофагов, тамерит воздействует только на гиперактивированные макрофаги, мало влияя на резидентные, что приводит к разрыву патогенетической цепи и способствует купированию основных клинических симптомов воспаления. Антиоксидантные свойства проявляются за счет уменьшения потребления кислорода клетками. Тамерит подавляет гиперактивность макрофагов в легкообратимой форме, его ингибирующий эффект проявляется только во время действия препарата. Одновременно тамерит после введения первой же дозы активизирует микробицидную систему гранулоцитов, усиливая тем самым фагоцитоз в очаге язвенного дефекта.

Несмотря на полиэтиологический характер НЯК, после образования первичной зоны повреждения слизистой оболочки патогенез заболевания

приобретает черты, сходные с таковыми других воспалительных процессов. Вокруг зоны повреждения формируется воспалительный вал, инициируемый провоспалительными цитокинами. Альтерация тканей, сосудистые и клеточные нарушения способствуют углублению и генерализации патологического процесса. В ответ на микробное обсеменение поврежденного участка происходит мобилизация в очаг воспаления долгоживущих тканевых макрофагов. Продукция активированными макрофагами избыточного количества биологически активных соединений и реакционноспособных радикалов в ответ на микробное обсеменение замыкает порочный круг и процесс становится самоподдерживающимся. Нарушения микроциркуляции и нервной трофики ведут к смещению физиологического равновесия между агрессивными и защитными факторами в пользу первых. Микробные агенты, попадающие в зону повреждения, привлекают в очаг дополнительные количества макрофагов. Ингибция тамеритом гиперактивированных макрофагов, инфильтрирующих ткани вокруг язвенного дефекта, разрывает порочный круг и способствует быстрому заживлению повреждения. Наряду с необходимостью снизить функцию избыточно активированных макрофагов существует другая важная задача — усилить микробицидную систему нейтрофилов, т.е. способствовать элиминации болезнетворных микробов, повреждающих слизистую оболочку и поддерживающих воспаление.

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находились 44 больных (21 мужчина и 23 женщины) в возрасте 21-54 лет со среднетяжелой формой хронического НЯК, проявлявшейся диареей со слизью и кровью, субфебрильной (у 8 пациентов — фебрильной) температурой тела, анорексией, схваткообразными болями в животе, рвотой (у 6 больных).

Все больные получали сульфасалозин внутрь в дозе 2-4 г/сут, больные контрольной группы ( $n=20$ ) — дополнительно преднизолон 20-30 мг/сут и микроклизмы с гидрокортизоном, больные основной группы ( $n=24$ ) — тамерит по 100-200 мг/сут внутримышечно и в микроклизмах в виде монотерапии.

В ходе исследования оценивали динамику клинической симптоматики и состояния кишечника по данным ректоромано- и эндоскопии.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При эндоскопическом исследовании до лечения у большинства больных выявлены множественные эрозивно-язвенные дефекты, отек и гиперемия слизистой оболочки прямой кишки. Как правило, сигмовидная кишка тоже была гиперемирована, отмечались единичные кровотокающие эрозии.

Через 1 мес лечения у 70% больных контрольной группы схваткообразные боли, диарея и ректальные кровотечения прекратились, нормализовалась температура тела. У 30% пациентов жидкий стул сохранялся, но без примеси слизи и крови, эпизодически отмечались незначительные боли в животе, температура тела была нормальной или субфебрильной.

При ректороманоскопии на 30-е сутки лечения у 55% выявлено полное отсутствие кровотокающих язвенных и эрозивных дефектов слизистой прямой кишки. Отмечены выраженные признаки эпителизации и рубцевания язв. Дно язв покрыто налетом фибрина, слизистая сигмовидной кишки слегка гиперемирована.

В основной группе существенное клиническое улучшение у 62.5% больных отмечено через 3 нед лечения. У остальных пациентов эпизодически отмечались слабовыраженные схваткообразные боли в животе, кашицеобразный или жидкий стул (у 12% — с незначительной примесью крови), субфебрильная температура. При эндоскопическом исследовании на 30-е сутки у 58.3% больных выявлены признаки полного рубцевания и эпителизации язвенных дефектов. Катаральные изменения в сигмовидной кишке отсутствовали. У 41.7% больных существенно уменьшилось количество кровотокающие язвы с признаками начала рубцевания и эпителизации.

Таким образом, терапевтическая эффективность сочетанного внутримышечного и ректального применения тамерита при НЯК оказалась достаточно высокой, сопоставимой с эффектом гормонотерапии. Полученные данные представляют большой интерес в плане создания новых высокоэффективных и безопасных методов лечения НЯК, основанных на регуляции биологических, в том числе иммунных, реакций организма.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Абидов М.Т.* Токсический синдром при инфекционном воспалении. Патогенез, обоснование методов коррекции. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. - СПб., 1994.
2. *Белюл Е.А., Юдин И.Ю.* // Вестн. хир. - 1964. № 10. - С. 35-39.
3. *Брайцев В.Р.* Заболевания прямой кишки. - М., 1952.



## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТАМЕРИТА В ЛЕЧЕНИИ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ

М.Т.Абидов, Б.С.Нагоев, А.П.Дрожжин, М.В.Нелюбов, М.Х.Кушхова,  
А.П.Петько, С.В.Какунин, А.Х.Хамуков, А.Ф.Баштаненко

*Центр современной медицины Академии оборонных отраслей промышленности; Центральный военный госпиталь им. А.А.Вишневецкого, Москва; ММА им. И.М.Сеченова*

За последние 20 лет, благодаря развитию технологий иммунохимического и серологического анализа, идентифицировано большое число типов гепатотропных вирусов. Широкое распространение серологической диагностики, внедрение ПЦР дали возможность судить о динамике антителообразования, отражающей эффективность работы иммунной системы больного. Инструментальные методы дают надежную информацию об анатомическом состоянии органов гепатобилиарной системы.

Значительно меньшие успехи достигнуты в медикаментозном лечении вирусных гепатитов. Восторги от первых результатов применения экзогенных интерферонов сменились осознанием того, что иммунная система не терпит белковых вмешательств извне. Очень часто благоприятное действие интерферонов на активность вирусов, угнетение их репликации, особенно в остром периоде, сопровождается сохранением клинической и лабораторной активности гепатита, а в ряде случаев — явным усилением ее в результате усугубления аутоиммунного компонента патогенеза.

Поскольку при вирусных гепатитах поражается именно печень, лекарственные средства необходимо применять с осторожностью, однако из-за отсутствия в научных кругах единого мнения о структуре патогенетического “порочного круга” поражения гепатоцитов на практике препараты (кортикостероиды, антибиотики, гепатопротекторы) зачастую применяют бессистемно и избыточно. Вместе с тем прямых показаний к назначению этих средств при вирусных гепатитах нет, за исключением применения кортикостероидов при молниеносной форме гепатита.

Не вызывает сомнений, что сами вирусы являются лишь пусковым моментом в повреждении ткани при вирусных гепатитах. Гибель гепатоцитов тесно связана с агрессией клеточных элементов иммунитета, направленной сначала на измененные вирусом гепатоциты, а затем и на нормальные

клетки. Вирусная частица ввиду крайне малых размеров обладает недостаточными антигенными свойствами по сравнению с измененным вирусом гепатоцитом. Для инициации первичного иммунного ответа необходимо вовлечение в процесс макрофагов печени (клеток Купфера). Именно гиперактивированные и антигенпрезентирующие макрофаги создают необходимые предпосылки для запуска гуморального звена иммунного ответа и образования естественных киллеров. Общеизвестно, что гепатоциты являются мишенью для эффекторных киллерных клеток и естественных киллеров. Этот механизм так или иначе связан со специфическими факторами иммунитета. Однако хочется заострить внимание на не менее бесспорном механизме, связанном с более ранними специфическими факторами. Они занимают свое место как в патогенезе острых фульминантных форм гепатитов, так и в поддержании активности хронических воспалительных процессов в печени.

Еще в 80-е годы указывалось на значительную активацию фактора некроза опухолей (ФНО) интерлейкинов (ИЛ)-1 и -6 при острых вирусных и алкогольных гепатитах. Основным источником этих факторов являются тканевые макрофаги. При любом нормальном иммунном ответе повышение концентрации ФНО и ИЛ в первые часы иницирует Т-хелперную волну, которая только благодаря этому значительно опережает Т-супрессорную. Макрофаги на пике цитокиновой активности неспособны в полной мере осуществлять фагоцитоз. Нарастание фагоцитарной активности отдельно взятого макрофага строго сопряжено со снижением секреции им цитокинов. Временной уровень интегральных изменений активностей макрофагов совпадает с нарастанием каскадного синтеза антител класса IgG плазматическими клетками (2-3-и сутки болезни). Пик синтеза антител соответствует максимуму фагоцитарной и минимуму цитокиновой активности. В это же время нарастает

тает Т-супрессорная волна, которая сдерживает иммунный ответ.

В патогенез резко выраженных и хронических воспалительных реакций играют роль гиперсекреция и пролонгация довольно высокого уровня макрофагальных цитокинов. Эти количественно-временные нарушения цитокиновой активности макрофагов не являются специфическими и мало зависят от вида антигенного раздражителя. ФНО, ИЛ оказывают резкое мембранодеструктурирующее действие и способны в месте повышенной концентрации давать неспецифический цитотоксический эффект, сопоставимый с таковым естественных киллеров.

Учеными ММА им. И.М.Сеченова получен положительный опыт применения тамерита — нового отечественного модулятора функции макрофагов — в лечении острых и хронических вирусных гепатитов.

При добавлении тамерита (внутримышечно по 200 мг/сут) к базисной терапии отмечено сокращение длительности интоксикации и желтушного периода в среднем на 6 сут. Уровень билирубина нормализовался на 5 сут раньше, чем в контроле (только базисная терапия). Средний койко-день сократился на 7 дней. Все больные отмечали субъективное улучшение самочувствия на 2-3-й день лечения, что сравнимо только с эффектом плазмафереза.

Выделение в 80-е годы генетически дефектных вирусов, в первую очередь HBV и HCV, помогло расшифровать варианты их геномов и понять некоторые клинические особенности течения хронических гепатитов. Так, наряду с индивидуальной спецификой иммунного ответа у хронически больных, неспособность дефектных вирусов вырабатывать полноценные поверхностные антигены облегчает их внедрение в организм и затрудняет иммунную реакцию или извращает ее. Лечение хронических форм гепатитов В и С в настоящее время — задача трудная и зачастую невыполнимая.

## МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В Медицинском центре в 1999 г. проведена монотерапия тамеритом 49 больных (31 мужчина и 18 женщин) хроническими гепатитами. У 19 больных

имел место гепатит С, у 28 — хронический гепатит В, у 2 юношей, употреблявших наркотики, — сочетанная форма В+С. Цирроз выявлен у 1 больного гепатитом В и у 1 — гепатитом С. У всех больных на момент начала лечения тамеритом отмечалось стойкое (более 1 года) повышение активности трансаминаз, у 6 — незначительное повышение уровня билирубина (2-3-кратное по сравнению с нормой), у 5 больных — явная гепатомегалия. У пациентов с циррозом была нарушена белоксинтетическая функция печени.

Тамерит вводили внутримышечно в дозе 100 мг/сут. Контроль показателей осуществляли на 20-е сутки лечения.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Активность трансаминаз не изменилась только у одного больного, хотя его самочувствие улучшилось и размер печени нормализовался. У остальных больных зафиксировано более чем 2-кратное улучшение всех показателей. У всех пациентов на 8-10 сутки лечения отмечалась выраженная положительная динамика размеров печени.

У 2 пациентов со смешанной инфекцией уровень трансаминаз до лечения превышал норму более чем в 10 раз, однако именно у них активность аспартат- и аланинаминотрансферазы на 20-е сутки лечения полностью нормализовалась.

Таким образом, тамерит оказался высокоэффективным в лечении вирусных гепатитов. Механизм лечебного эффекта основан на ингибировании гиперактивности макрофагов со снижением белоксинтетических процессов в клетке. Следствием этого является уменьшение концентрации провоспалительных цитокинов и активных форм кислорода, что в свою очередь способствует купированию основных симптомов интоксикации и предотвращению осложнений основного заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Нагоев Б.С.* Очерки о нейтрофильном гранулоците. - Нальчик, 1986.
2. *Покровский В.И., Нагоев Б.С.* НСТ-тест нейтрофильных гранулоцитов и его клиническое значение. - Нальчик, 1983.
3. *Babior B.M.* // Blood. - 1984. - Vol. 64, N 5. - P. 959-966.



## ТАМЕРИТ В ТЕРАПИИ БРЮШНОГО ТИФА У ДЕТЕЙ

Н.Ф.Файзулов, М.Т.Абидов, Н.М.Ходжаева, М.В.Нелобов,  
А.П.Петько, М.В.Кутушов, А.Ф.Баштаненко

*Кафедра детских инфекционных болезней ТГМУ; ММА им. И.М.Сеченова;  
Международная академия наук Евразии, Москва*

Традиционное лечение брюшного тифа не всегда предупреждает развитие затяжных форм болезни, рецидивов, специфических осложнений и формирование хронического бактерионосительства. Кроме того, длительная бактериемия, возникающая за счет постоянного поступления в кровь сальмонелл из первичных и вторичных очагов инфекции, увеличивает, как правило, продолжительность антибактериальной терапии, что может привести к развитию лекарственной болезни, дисбактериозу и подавлению иммуногенеза.

В условиях антибиотикотерапии частота повторных эпизодов брюшного тифа выше, чем при симптоматическом лечении (20.3 и 11.1% соответственно), а применение комплексной иммуноантибиотикотерапии снижает этот показатель до 14.2%. Данный метод терапии получил широкое клиническое применение (введение корпускулярных вакцин, левомизола, препаратов тимуса и др.), однако в педиатрической практике зачастую неприемлем ввиду возможных серьезных изменений в деятельности иммунокомпетентных клеток. К тому же вакцины реактогенны и дают много побочных эффектов.

Учитывая, что иммунные реакции лежат в основе огромного числа биологических процессов, в последнее время большое внимание уделяется созданию иммуностимулирующих препаратов и разработке методов направленной иммунокоррекции.

С 1997 года для лечения инфекционных заболеваний (сальмонеллез, пищевые токсикоинфекции, дизентерия, риккетсиозы, лептоспироз, рожистая инфекция, вирусные гепатиты и др.) применяется новый перспективный препарат тамерит, активным компонентом которого является производное фталгидрозида, обладающий иммуномодулирующими и противовоспалительными свойствами. Механизм действия препарата заключается в его способности ингибировать гиперактивность макрофагов с последующим снижением синтеза последними реакционноспособных радикалов и белков острой фазы — биологически активных сое-

динений, ответственных за развитие токсического и воспалительного синдромов. Одновременно тамерит усиливает функционально-метаболическую активность лейкоцитов, тем самым повышая неспецифическую резистентность организма. Препарат оказывает также антиоксидантное действие. Он хорошо переносится пациентами и практически не имеет побочных действий. Исходя из этого, новый лекарственный препарат представляет большой интерес не только как средство для купирования симптомов интоксикации, но и в плане профилактики развития рецидивов.

Цель исследования — изучить эффективность тамерита в комплексном лечении детей, больных брюшным тифом.

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находилось 84 больных в возрасте 10-14 лет со среднетяжелыми и тяжелыми формами болезни. Диагноз брюшного тифа был подтвержден бактериологическими и клинико-эпидемиологическими исследованиями. Базисную (антибактериальную) терапию получали 56 детей (контрольная группа), 28 пациентам (опытная группа) базисная терапия была дополнена тамеритом: в 1-й день 200 мг (первоначальная доза), затем дважды с 6-часовым интервалом по 100 мг, при уменьшении симптомов интоксикации — по 100 мг 2 раза в день до исчезновения диареи и признаков поражения ЦНС. Результат оценивали как отличный, если все основные симптомы интоксикации купировались за 2-3 сут, как хороший — на 3-4-е сутки и как удовлетворительный — на 5-6-е сутки.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Отличный эффект препарата отмечен у 18 (64.3%) больных, хороший — у 8 (28.6%), удовлетворительный — у 4 (14.3%). Продолжительность курса лечения детей, поступивших в клинику на 1-2-й неделе болезни, составила 5-7 дней, при позднем

поступлении и развившихся осложнениях — 10 дней и более. Следует отметить, что наилучший эффект наблюдался в группе больных, получавших тамерит в ранние сроки заболевания.

Одним из основных симптомов интоксикации у наблюдаемых больных была повышенная температура тела. В 84.3% случаев температура нормализовалась к концу 2-3-х суток, у остальных — на 4-6-е сутки. В контрольной группе температура нормализовалась лишь через  $17.0 \pm 3.2$  сут.

Слабость различной степени выраженности при применении тамерита купировалась у 15 (53.5%) больных на 2-3-е сутки, у 10 (35.7%) — на 3-4-е и у 3 (10.7%) — на 5-е сутки. В контрольной группе проявления общей слабости сохранялись до 2 нед.

Снижение аппетита, вплоть до анорексии, отмечали у всех больных. После применения тамерита у 24 (85.7%) детей аппетит улучшился на 3-4-е сутки и полностью восстановился на 5-6-е сутки. Тошнота, до лечения имевшая место у 18 (64.3%) больных, купировалась также на 3-4-е сутки с момента начала лечения, а рвота прекратилась в течение первых суток. В контрольной группе улучшение аппетита зафиксировано через  $11.5 \pm 3.9$  сут, тошнота сохранялась до  $6.5 \pm 2.3$  сут, а рвота у 24% больных прекратилась на 4-е сутки лечения, у остальных — на 6-8-е сутки.

Боли в животе различной интенсивности (в правой подвздошной и окологупочной областях) отмечали 20 (71.4%) детей основной группы. После введения препарата у большинства (65%) больных болевой синдром купировался на 3-и сутки. В контрольной группе боли в животе сохранялись в течение  $9.0 \pm 2.8$  сут.

Диарея отмечена в обеих группах у 36.9% больных. В основной группе стул нормализовался в первые 2 дня у 50% детей, у остальных — на 3-4-е сутки. В контрольной группе диарея прекратилась через  $9.8 \pm 3.2$  сут.

Всем детям при тяжелых формах брюшного тифа в комплексе лечения проводилась дезинтоксикационная терапия. Следует подчеркнуть, что продолжительность дезинтоксикационных мероприятий в основной группе сокращалась по сравнению с контрольной практически вдвое. Положительным моментом является тот факт, что в

группе больных, находившихся на комплексной иммуноантибиотикотерапии, не отмечено развития ранних рецидивов.

У всех больных определяли содержание сывороточных иммуноглобулинов в период разгара болезни и ранней реконвалесценции. В контрольной группе отмечены повышение уровня IgA, IgM, IgG в период манифестации и поздняя нормализация показателей в период реконвалесценции. При применении тамерита отмечено более раннее восстановление нарушений иммуногенеза.

Применение иммуномодулятора способствовало быстрому восстановлению уровня циркулирующих иммунных комплексов, который приближался к показателям практически здоровых детей.

Тамерит применен в группе детей с рецидивирующим течением брюшного тифа. При развитии ранних рецидивов препарат вводили в первые 3-6 ч с момента повышения температуры. При раннем применении тамерита отмечены быстрое купирование симптомов интоксикации и нормализация температуры тела. При этом отпадала необходимость в назначении антибиотиков и дезинтоксикационных средств.

Таким образом, у 92.8% больных брюшным тифом эффект применения тамерита можно оценить как отличный. Применение нового отечественного лекарственного препарата сокращает сроки пребывания в стационаре на 10-12 дней. Наряду с высокой клинической эффективностью препарата отмечена его хорошая переносимость. Вышеизложенное доказывает целесообразность применения тамерита с целью иммунокоррекции в комплексном лечении брюшного тифа и как средства профилактики развития рецидивов болезни.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Абидов М.Т. // Бюл. exper. биол. - 1999. - Т. 127, Прил. 2. - С. 4-8.
2. Белозеров Е.С., Протолюбов Н.В. Брюшной тиф и паратифы. - Л., 1978.
3. Бунин К.В. // Сов. мед. - 1979. - № 5. - С. 13-18.
4. Подлевский А.Ф. Брюшной тиф. - Л., 1972.
5. Постовит В.А. Брюшной тиф и паратифы А и В. - Л., 1988.



## ПРИМЕНЕНИЕ ТАМЕРИТА В ТЕРАПИИ ТЯЖЕЛЫХ ФОРМ ЛЕПТОСПИРОЗА

В.В.Лебедев\*, М.Х.Турьянов, О.К.Александрова\*, В.Н.Городин\*,  
С.В.Зотов\*, В.В.Кулагина\*, М.Т.Абидов

*Международная академия наук Евразии, Москва; \*Кубанская государственная медицинская академия, Краснодар*

В исследованиях последних лет показаны важная роль системного воспаления при лептоспирозе и ведущее значение синдрома эндогенной интоксикации в генезе тяжелых форм данного заболевания, обоснована целесообразность включения иммуномодуляторов в состав комплексной патогенетической терапии тяжелых форм лептоспироза.

Тамерит, производное нитрофталевой кислоты, способен воздействовать на функционально-метаболическую активность макрофагов. Он ингибирует продукцию провоспалительных медиаторов (фактора некроза опухоли, интерлейкина-1, активных форм кислорода и др.), определяющих степень воспалительных реакций, их цикличность, а также выраженность интоксикации. Препарат также стимулирует микробицидную активность нейтрофильных гранулоцитов, усиливая фагоцитоз и повышая неспецифическую резистентность организма к инфекции. Целью работы было изучить эффективность тамерита при лечении тяжелых форм лептоспироза.

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находилось 30 пациентов краевого лептоспирозного центра (городская инфекционная больница, г. Краснодар, 1999 г.), мужчины в возрасте 20-46 лет (в среднем 42.7 года). Больные были госпитализированы в стационар на 4-9-е сутки заболевания в тяжелом состоянии, обусловленном выраженными явлениями интоксикации и органной дисфункцией. Они были произвольно разделены на 2 группы, сопоставимые по возрасту, срокам поступления в стационар и тяжести патологического процесса.

У 14 из 15 пациентов основной группы диагностирован иктерогеморрагический лептоспироз (желтушная форма, тяжелое течение с преимущественным поражением печени и почек), у 1 — тяжелая инфекционно-токсическая форма заболевания, обусловленная инфекцией *Leptospira canicola*. Этим больным с момента поступления

в стационар назначали тамерит по 100 мг 2 раза в сутки ежедневно внутримышечно в течение 5 сут. Пациентам контрольной группы с иктерогеморрагическим лептоспирозом тамерит в составе комплексной терапии не назначали.

Больные основной группы проходили комплексное обследование при поступлении в стационар (до начала лечения) и по окончании курса терапии тамеритом, т.е. на 6-8-е сутки пребывания в стационаре, больные контрольной группы — в те же сроки.

Оценивали продолжительность симптомов интоксикации (цефалгия, общая слабость, тошнота, анорексия, миалгия). Комплексное лабораторное обследование включало определение количества форменных элементов крови, гематологических параметров интоксикации (лейкоцитарного индекса, гематологического показателя интоксикации, кровяно-клеточного показателя интоксикации, лейкоцитарного индекса интоксикации), а также некоторых интегративных маркеров интоксикации — уровня креатинина, мочевины, билирубина, активности аминотрансфераз. Исследовали иммунный статус в динамике.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У больных, получавших тамерит, клинические симптомы интоксикации разрешались в среднем на 1.8 сут раньше, чем у больных контрольной группы. На фоне применения тамерита отмечены улучшение гематологических показателей интоксикации, возрастание количества тромбоцитов, снижение уровня мочевины в крови и т.д. (табл. 1 и 2), а также изменения фагоцитарной активности нейтрофилов, усиление их микробицидной системы.

Эффективность тамерита в составе комплексной терапии тяжелых форм лептоспироза свидетельствует о целесообразности применения иммуномодуляторов при данной патологии. Наиболее перспективными могут стать иммуномодуляторы,

**Таблица 1.** Гематологические показатели интоксикации у больных лептоспирозом ( $M \pm m$ ,  $n=15$ )

Показатель	При поступлении		Через 1 нед	
	контроль	основная группа	контроль	основная группа
Эритроциты, $10^{12}/л$	4.0±0.1	3.6±0.1	3.6±0.1	3.3±0.1
Тромбоциты, $10^9/л$	139.5±16.4	106.4±12.1	159.5±14.6	203.3±21.6
Лейкоциты, $10^9/л$	13.4±1.2	13.3±2.1	15.0±1.4	10.2±1.8
СОЭ, мм/ч	39.9±3.4	52.5±4.2	41.7±2.8	48.5±4.6
Лейкоцитарный индекс	4.9±0.5	3.3±0.1	0.25±0.10	0.4±0.1
Кровяно-клеточный показатель	4.80±0.49	7.4±2.9	4.18±0.14	3.7±0.8
Лейкоцитарный индекс интоксикации	6.86±1.27	14.04±4.70	5.3±0.3	3.13±1.08
Гематологический показатель интоксикации	18.95±3.80	71.5±35.7	24.6±2.5	9.63±3.13
Мочевина	20.6±1.8	14.9±2.6	20.7±0.8	8.4±1.9
Креатинин	0.418±0.045	0.268±0.400	0.421±0.015	0.91±1.15
Билирубин	146.9±22.4	276.1±42.9	188.6±16.9	152.3±38.1
АЛТ	60.3±6.9	96.6±17.3	41.7±9.6	53.9±7.9
АСТ	86.1±5.2	122.8±24.5	76.1±5.9	108.3±6.8

**Таблица 2.** Показатели иммунного статуса у больных лептоспирозом, получавших тамерит ( $M \pm m$ ,  $n=15$ )

Показатель	Норма	До лечения	После лечения
T-лимфоциты, %, $10^9/л$	65-70 0.8-1.8	53,7±4.5 1.3±0.3	20.5±1.8 0.8±0.1
B-лимфоциты, %, $10^9/л$	25-35 0.3-0.5	20.1±2.8 0.4±0.1	36.8±3.2 0.4±0.1
T-хелперы, %, $10^9/л$	45-50 0.5-1.0	37.7±4.1 0.9±0.2	27.5±3.0 0.7±0.2
T-супрессоры, %, $10^9/л$	20-25 0.3-0.5	33.0±3.0 0.6±0.2	25.5±0.1 0.5±0.1
T-хелперы/T-супрессоры	2.5-3.1	1.2±0.1	1.3±0.1
Иммуноглобулины, г/л			
IgA	0.8-3.0	1.6±0/1	1.3±0.1
IgM	0.8-2.0	1.7±0.2	1.3±0.1
IgG	8-15	7.6±0.5	6.9±0.4
ЦИК, усл. ед.	0.017-0.047	0.29±0.04	0.17±0.04
НСТ-тест, %			
спонтанный	1-20	20.9±3.3	33.5±6.0
стимулированный	5-40	37.2±8.3	40.8±5.9
ИС	15-30	1.8±0.3	1.8±0.4
НК, %, $10^9/л$	5-10 0.05-0.1	16.1±4.1 0.3±0.1	15.4±1.8 0.30±0.01
Фагоцитарное число	5-10	4.8±0.9	5.2±0.7
Фагоцитарный индекс	1.4-2.5	2.7±0.5	3.3±0.6
%Ф	50-60	56.2±4.6	58.8±6.6
%П	>60	51.1±5.0	45.8±5.5
ИП	1.9	1.6±0.2	1.8±0.4

оказывающие воздействие именно на начальных стадиях развития интоксикации. Патогенетический механизм развития интоксикации при лептоспирозе свидетельствует о вовлечении в процесс инфекционного воспаления фагоцитарно-макрофагального звена иммунитета. Результатом гиперактивации макрофагов является усиление выработки провоспалительных белков острой фазы, что приводит к усугублению клинической картины эндогенной токсемии. Применение тамерита, ингибирующего активность только гиперактивированных макрофагов, позволяет разорвать патологическую цепь развития интоксикации на первом уровне кооперативного процесса передачи информации от гиперактивированных макрофагов другим клеткам иммунной системы. Кроме того, тамерит, усиливая микробицидную активность нейтрофильных гранулоцитов и естественных киллеров, способствует ускорению элиминации микробных токсинов и иммунных комплексов из организма. Обладая выраженными антиоксидантными свойствами, тамерит предотвращает ПОЛ и препятствует образованию гранул в стенках сосудов, что в конечном итоге способствует нормализации микроциркуляции в органах и тканях.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Абидов М.Т., Нелюбов М.В., Нагоев В.С. // Современные технологии в диагностике и терапии инфекционных болезней. - СПб., 1999. - С. 4-5.
2. Городин В.Н., Лебедев В.В., Астапов К.А. и др. // Там же. - С. 54.



## ПРИМЕНЕНИЕ 1% МАЗИ “ГАЛАВТИЛИН” В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ РОЖИ

Б.С.Нагоев, М.В.Нелюбов, А.П.Дрожжин, М.Ю.Моржохова,  
С.Н.Киппер, А.П.Петько, М.П.Королев, Ю.А.Спесивцев

*Медицинский факультет Кабардино-балкарского государственного университета, Нальчик;  
Санкт-Петербургская педиатрическая медицинская академия*

В настоящее время рожа — одно из самых распространенных инфекционных заболеваний, встречающихся во врачебной практике. Это заболевание характеризуется формированием хронических форм и частым рецидивированием, что приводит к длительной потере трудоспособности [2,4,5]. Это диктует необходимость поиска лекарственных средств, способных облегчить состояние больного и ускорить его выздоровление.

Мазь “Галавтилин” представляет собой производное препарата галавит, предложенного сотрудниками ММА им. И.М.Сеченова и утвержденного Государственным фармакологическим комитетом РФ в качестве иммуностимулирующего и противовоспалительного средства. Галавит ингибирует гиперактивность макрофагов, одновременно повышает функционально-метаболическую активность лейкоцитов и тем самым усиливает неспецифическую реактивность организма. Кроме того, галавит оказывает антиоксидантное действие. Препарат хорошо зарекомендовал себя при лечении острых бактериальных инфекций (сальмонеллез, дизентерия).

Целью настоящего исследования была сравнительная оценка эффективности 1% мази «Галавтилин» и других препаратов местного действия (демексид, синтомициновая эмульсия).

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находилось 98 больных рожей, которые были произвольно разделены на 2 группы. У пациентов основной группы с эритематозно-буллезной формой рожи ( $n=32$ ) в дополнение к традиционному лечению применялась 1% мазь “Галавтилин”. Мазь накладывали тонким слоем на пораженную поверхность ежедневно в течение 5-10 дней. В первые 3 дня мазь наносили по 2 раза в день, в последующие дни — по 1 разу. Больным групп сравнения назначали местно димексид ( $n=38$ ) и синтомициновую эмульсию ( $n=18$ ).

Эффективность лечения оценивали по клиническим показателям, а также по состоянию внутриклеточных компонентов лейкоцитов. Определяли содержание катионного белка по методу [7] в модификации [3], миелопероксидазы — по [9], гликогена — по [6] с полуколичественным учетом активности компонентов в клетке по [8].

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У больных основной группы терапевтический эффект был более выражен. После наложения мази уменьшалась боль, в местном очаге исчезало чувство жжения, быстрее спадал отек, при буллезной форме ускорялось заживление раны. Срок пребывания больных в стационаре сократился в среднем на 4-5 дней по сравнению с таковым больных, получавших традиционное лечение. Непереносимость мази отмечена только у 1 больного.

В период разгара заболевания угнетение синтеза внутриклеточного протеина и активности миелопероксидазы было наиболее значительным. По мере угасания клинических симптомов содержание катионного белка и активность миелопероксидазы лейкоцитов существенно возрастали (таблица). Процесс нормализации этих показателей происходил наиболее быстро в основной группе. Так, в период ранней реконвалесценции не выявлено достоверных различий активности внутриклеточных компонентов по сравнению с таковой у здоровых. В разгар заболевания отмечалось повышение содержания гликогена в лейкоцитах (таблица). Под влиянием лечения мазью “Галавтилин” этот показатель в период выздоровления возвращался к норме. Эффективность лечения снижалась в ряду “Галавтилин”—димексид—синтомициновая эмульсия.

Таким образом, мазь “Галавтилин” оказалась высокоэффективной в комплексном лечении среднетяжелых и тяжелых форм рожистого воспаления.

Динамика содержания катионного белка, гликогена и активности миелопероксидазы в лейкоцитах (усл. ед.) у больных рожей

Период болезни	Лечение				синтомициновой эмульсией		Норма (здоровые доноры)
	мазью "Галавтилин"		димексином		M±m	крайние	
	M±m	крайние	M±m	крайние			
Разгар заболевания							
катионный белок	91.0±3.3	60-138	92.0±2.8	58-134	89.0±3.7	71-128	88-154
гликоген	223.0±2.5	188-246	229.0±2.3	186-249	226.0±4.3	184-245	146-210
миелопероксидаза	150.0±3.2	108-186	148.0±2.9	101-182	147.0±5.2	111-191	182-230
Угасание симптоматики							
катионный белок	118.3±3.1	68-140	106.0±2.5	72-136	89.0±3.7	71-128	
гликоген	186.0±2.3	170-214	199.0±2.2	175-230	202.0±3.2	172-234	
миелопероксидаза	181.0±3.3	128-206	169.0±3.2	118-200	165.0±4.2	122-198	
Реконвалесценция							
катионный белок	125.0±2.8	89-154	118.0±2.6	84-147	114.0±3.9	86-145	
гликоген	179.0±1.7	164-210	186.0±1.8	164-212	188.0±2.3	168-210	
миелопероксидаза	206.0±2.4	168-225	192±2	165-214	195.0±2.5	167-216	

## ЛИТЕРАТУРА

1. Абидов М.Т. // Актуальные вопросы инфекционной патологии. - Нальчик, 1993. - С. 7-12.
2. Нагоев Б.С. // Лаб. дело. - 1993. - № 6. - С. 6-10.
3. Черкасов В.Л. Рожа. - М., 1986.
4. Черкасов В.Л., Рычнев В.Е., Фролов В.М., Рожа. - Воронеж, 1985.
5. Шабаташ А.Л. // Докл. АН СССР. - 1949. - Т. 68, № 2. - С. 389-392.
6. Шубич М.Г. // Цитология. - 1974. - № 10. - С. 1321-1322.
7. Kaplow Z.S. // Blood. - 1955. - N 10. - P. 1023-1029.
8. Sato A. // Am. J. Child. Dis. - 1925. - Vol. 29, N 3. - P. 311-316.



## ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ РЕКТАЛЬНЫХ СУППОЗИТОРИЕВ С ТАМЕРИТОМ

М.Т.Абидов, А.П.Хохлов, А.П.Дрожжин, А.В.Чубенко,  
М.В.Кутушов, А.П.Петько, Д.Б.Чогаева

*НИИ иммунопатологии РАЕН, Москва*

Ректальные суппозитории — широко применяемая форма введения лекарственных средств с целью обеспечения как местного, так и системного эффекта при различных патологических состояниях. Важными характеристиками любых лекарственных форм являются их фармакотерапевтическая эффективность и переносимость. Целью настоящей работы было изучение эффективности, аллергогенных свойств и местнораздражающего действия ректальных суппозиторий с тамеритом (РСТ).

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты по изучению эффективности РСТ проведены на беспородных собаках массой 14–20 кг, страдающих парапроктитом ( $n=10$ ), трещинами прямой кишки ( $n=6$ ) и другими воспалительными заболеваниями дистального отдела кишечника ( $n=10$ ). Ежедневно в течение 10 дней им вводили РСТ (0.05 г действующего вещества) после акта дефекации 1–2 раза в день в зависимости от массы животного. Собакам контрольной группы вводили ректальные суппозитории с плацебо.

Переносимость РСТ изучали также на беспородных собаках при однократном введении в дозах от 50 до 500 мг. Животным контрольной группы ( $n=3$ ) вводили ректальные суппозитории той же массы с плацебо. Состояние прямой кишки оценивали при ректальном исследовании.

Аллергогенную активность и местнораздражающее действие РСТ изучали на морских свинках-альбиносах массой 250–300 г. Животным 1-й и 2-й групп вводили тамерит в дозе 17 мг/кг в суппозиториях, разрешающую дозу — внутривенно из расчета 1.7 и 17 мг/кг соответственно. Животным 3-й и 4-й групп подкожно вводили дозу, не вызывающую раздражения после однократного введения, а разрешающую дозу, не вызывающую раздражения через 24 ч после введения, — ректально. Учитывали появление типичных признаков аллергии — чихания, почесывания и заметного беспо-

койства. Местнораздражающее действие оценивали по общепринятой методике при гистологическом и патоморфологическом исследовании.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты на собаках продемонстрировали хорошую переносимость РСТ по 0.05 и 0.1 г, при введении РСТ по 0.5 мг у собак отмечались беспокойство и диарея. У собак с патологией дистального отдела кишечника затухание воспалительного процесса происходило раньше (в среднем на 5 сут), чем у собак группы плацебо. Отмечались грануляция и краевая эпителизация при трещинах заднего прохода, площадь раневой поверхности уменьшилась приблизительно в 2 раза. У собак, получавших плацебо, подобной положительной динамики не наблюдалось.

Введение разрешающих доз тамерита как внутривенно, так и ректально не вызывало аллергии морских свинок, следовательно, РСТ по 0.05 г не являются аллергенами. При ежедневном ректальном введении РСТ не выявлено их местнораздражающего действия. Не отмечено каких-либо признаков раздражения слизистой дистального отдела кишечника. У отдельных животных наблюдались незначительные нарушения микроциркуляции, при патоморфологическом исследовании выявлены дистрофические изменения в эпителии прямой кишки, а также незначительные изменения в соотношении главных, добавочных и обкладочных клеток. В подслизистой оболочке наблюдалась умеренная клеточная инфильтрация. При гистоморфологическом исследовании прямой кишки клинически значимых изменений ее состояния не выявлено.

Таким образом, хроническое введение РСТ по 0.05 и 0.1 г хорошо переносится животными, не вызывает изменений в поведении, соматических и вегетативных реакций. РСТ в изученных дозах не обладают аллергогенными свойствами и не оказывают местнораздражающего действия.

РСТ оказывают положительное влияние на течение воспалительных процессов в дистальном отделе кишечника: уменьшают и ограничивают воспаление, в 2 раза ускоряют заживление за счет усиления репаративных процессов в эпителиальной ткани.

---



## БИОЛОГИЧЕСКАЯ ДОСТУПНОСТЬ РЕКТАЛЬНЫХ СУППОЗИТОРИЕВ С ТАМЕРИТОМ

А.П.Хохлов, М.Т.Абидов, А.П.Дрожжин, А.В.Чубенко, М.В.Кутушов

НИИ иммунопатологии РАЕН, Москва

Биологическая доступность (БД) — наиболее объективный критерий эффективности лекарственных препаратов и форм. Для обеспечения терапевтического эффекта вводимое лекарственное вещество должно абсорбироваться с такой скоростью и в такой степени, чтобы создать в крови необходимую концентрацию, поддерживающуюся в течение определенного периода времени. БД зависит от скорости высвобождения лекарственного вещества из лекарственной формы, скорости прохождения через биологические мембраны и степени растворения в биологических жидкостях.

Целью настоящего исследования явилось изучение БД разработанных ректальных суппозиторий с тамеритом (РСТ) в сравнении с таковой других лекарственных форм (таблетки и раствор).

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В качестве мембран использовали целлофановую пленку и изолированную кишку крысы. Модельными средами служили фосфатный буфер pH 7.8 и раствор Тироде pH 7.4.

После декапитации у крысы отпрепарировали нижний отдел кишечника длиной 3 см и помещали на ледяную баню с раствором Тироде. В просвет кишки вводили РСТ и затем кишку перевязывали с обеих сторон. Отрезок кишки с РСТ помещали в колбу с 50 мл раствора Тироде и термостатировали при  $37.0 \pm 0.2^\circ\text{C}$ , опустив в колбу канюлю с регулируемой подачей воздуха. Пробы брали через равные промежутки времени. Для идентификации тамерита использовали качественные реакции на функциональные группы, спектрофотометрический и хроматографический анализ в соответствии с Временной фармакопейной статьей. Оптическую плотность измеряли на спектрофотометре "СФ-16", снимая спектр растворов относительно чистых растворителей (используемых модельных сред). При количественном анализе использовали максимальные полосы поглощения для раствора тамерита при  $\lambda = 221 \pm 2$  нм. Концентрацию тамерита рассчитывали по калибровочному

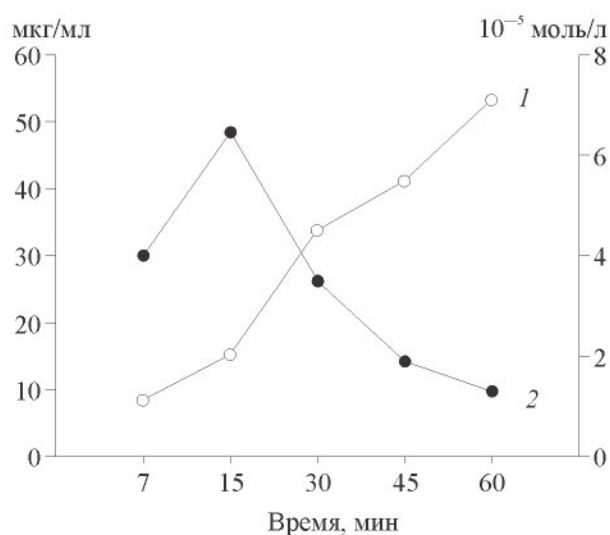
графику, готовя для этой цели ряд разведений в пределах  $10^{-6}$ - $10^{-9}$  моль/л.

В опытах по определению концентрации тамерита в биологических жидкостях использовали кроликов (по 6 животных в группе), у которых из ушной вены по стандартной методике брали кровь через 5, 10, 20, 30, 40, 50 и 60 мин после введения РСТ. Кровь центрифугировали в течение 10 мин при 3000 об/мин. К полученной плазме добавляли равное количество 10% трихлоруксусной кислоты, смесь выдерживали на льду 15 мин, затем производили количественное определение тамерита в верхнем надосадочном растворе хемилюминесцентным методом.

Статистическую обработку результатов проводили общепринятыми методами с использованием *t* критерия Стьюдента.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В предварительных исследованиях *in vitro* методом равновесного диализа выявлена разная степень



Концентрация тамерита в диализате (1, левая ось) и плазме крови подопытных животных (2, правая ось) в разные сроки определения.

интенсивности абсорбции лекарственных веществ в зависимости от используемой мембраны. Для изучения кинетики высвобождения и всасывания тамерита более предпочтительной оказалась модель с изолированной кишкой крысы, через которую в условиях 2-часовой инкубации жир твердый типа А высвобождал  $88.60 \pm 0.17\%$  тамерита.

При ректальном пути введения терапевтическая концентрация тамерита в крови создается через 10 мин, что приближает этот способ введения по фармакокинетическим параметрам к парентеральному.

Анализ результатов определения тамерита в крови подопытных животных выявил прямую статистически достоверную корреляцию ( $r=0.97$ ) между уровнем тамерита в биожидкостях и в модельной среде на разных сроках определения (рисунк), что позволяет экстраполировать полученные данные на организм человека.

Ректальный путь введения позволяет создавать оптимальные концентрации тамерита в крови, что свидетельствует о целесообразности создания данной лекарственной формы.





## СТАБИЛЬНОСТЬ РЕКТАЛЬНЫХ СУППОЗИТОРИЕВ С ТАМЕРИТОМ В ПРОЦЕССЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ХРАНЕНИЯ

М.Т.Абидов, А.П.Хохлов, А.П.Дрожжин, А.В.Чубенко, Д.Б.Чогаева, М.В.Кутушов

*НИИ иммунопатологии РАЕН, Москва; ММА им. И.М.Сеченова*

Одним из важных пунктов технического регламента производственной разработки новых лекарственных форм является изучение стабильности активного вещества и других ингредиентов суппозитория в условиях длительного хранения. Современные способы исследования качества лекарственного препарата основаны на оценке реакций разрушения действующих и вспомогательных веществ. Целью настоящей работы явилось изучение стабильности ректальных суппозитория с тамеритом (РСТ) в условиях длительного хранения.

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Стабильность лабораторных образцов РСТ, содержащих 50 мг действующего вещества, изучали с использованием физико-химических, химических и микробиологических методов исследования. РСТ хранили в воцаных капсулах в коробке и в поливинилхлоридной пленке по 6 штук при 4 и 20° К. Суппозитории контролировали в день изготовления и затем через 6, 12, 18 и 24 мес визуально (цвет, однородность, сохранение формы), определяли подлинность, количественное содержание тамерита спектрофотометрически, рН водного извлечения, температуру плавления, время полной деформации, кислотное и йодное числа согласно методикам, описанным в Государственной фармакопее 11-го издания, пероксидное число по ГОСТ 8285-72. Проводили испытание на микробиологическую чистоту.

Водную вытяжку из РСТ готовили следующим образом: один РСТ помещали в колбу емкостью 100 мл, добавляли 50 мл дистиллированной воды, нагревали на водяной бане до расплавления осадка и встряхивали в течение 10-15 мин, затем охлаждали, фильтровали и измеряли рН фильтрата.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Температура плавления РСТ не превышала  $36.05 \pm 0.53^\circ\text{C}$ , время полной деформации составляло 3-4 мин, что соответствует требованиям Государственной фармакопее. Температура застывания была не ниже  $30^\circ\text{C}$  и соответствовала  $31.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$ . Кислотное число на всех этапах измерения находилось в пределах нормы и не превышало 0.27 мг КОН, пероксидное число равнялось нулю, а йодное составляло  $8.8 \pm 0.2$ . Дисперсность лекарственного средства в РСТ осталась без изменений, рН водного извлечения соответствовало 8.1-8.4.

Микробная контаминация РСТ была незначительной: в свежеприготовленных суппозиториях — не более 9 КОЕ, после 2 лет хранения — не более 3, тогда как в жире твердом типа А, используемом в качестве основы РСТ, — не более 5 и не более 4 КОЕ соответственно. Грибковая микрофлора отсутствовала. При изучении микробной контаминации РСТ и основы на средах Эндо, молочно-солевом агаре и среде с бриллиантовым зеленым кишечная и синегнойная палочки, а также стафилококки ни в одной из проб не обнаружались.

Таким образом, при длительном хранении РСТ их микробная контаминация не увеличивалась, все физико-химические характеристики оставались практически без изменений и соответствовали требованиям Государственной фармакопее 11-го издания. Анализ составных частей РСТ свидетельствует об отсутствии продуктов распада как основы (жира твердого типа А), так и активного вещества. РСТ в процессе длительного хранения не поддерживают рост микроорганизмов и не содержат патогенной флоры, следовательно, РСТ данного состава в консервантах не нуждаются.

## ТЕХНОЛОГИЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ РЕКТАЛЬНЫХ СУППОЗИТОРИЕВ С ТАМЕРИТОМ

А.П.Хохлов, А.П.Дрожжин, М.Т.Абидов, А.Х.Хамуков, М.В.Кутушов

*НИИ иммунопатологии РАЕН, Москва*

Составными компонентами ректальных суппозитриев (РС) являются действующее вещество (вещества) и носитель (основа и вспомогательные средства). Терапевтический эффект лекарственного вещества зависит от ряда факторов (фармацевтических, фармакологических, физиологических): химических и физических свойств применяемого лекарственного вещества, дозы, концентрации в биологических жидкостях и тканях, правильности выбора носителя (его природы и концентрации), характера технологического процесса и условий хранения, состояния организма и пути введения.

Наиболее значимым параметром, определяющим характер и силу действия лекарственного вещества, является его доза. Доза тамерита для разрабатываемых РС выбрана на основании результатов фармакологических исследований и составляет 0.05 г. В указанной дозе тамерит дает четкий терапевтический эффект без какого-либо побочного действия.

Основными процессами, обеспечивающими действие лекарственных средств, вводимых ректально, являются высвобождение их из лекарственной формы, всасывание через биологические мембраны, а также транспорт к тканям-мишеням кровью и лимфой.

Высвобождение лекарственных средств из суппозитриев протекает медленно и зависит преимущественно от физико-химических свойств вводимых ингредиентов и носителя, а также от технологического процесса. Если лекарственное вещество не растворяется в носителе, то оно высвобождается из него быстрее и активнее всасывается в месте введения. При создании РС необходимо учитывать дисперсность вводимых лекарственных веществ, т.к. размер частиц существенно влияет на высвобождение, растворение и стабильность лекарственного препарата.

Всасывание лекарственных веществ в прямой кишке происходит за счет пассивного транспорта (явлений осмоса, диффузии и фильтрации), и ско-

рость их всасывания прямо пропорциональна градиенту концентрации по обе стороны мембраны. Согласно классической теории, мембрана в первую очередь проницаема для недиссоциированных молекул вещества, тогда как прохождение ионов при физиологическом значении рН будет зависеть от степени ионизации. Поэтому при выборе метода введения препарата в РС мы исходили из правил технологии и физико-химических свойств тамерита. Лекарственные вещества вводили в виде суспензий.

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Предварительно прямым и косвенным методами определяли статистическую характеристику размеров частиц используемых веществ. Из прямых методов анализа был выбран микроскопический, введенный в Государственную фармакопею 11-го издания как наиболее точный при определении размера частиц. Дисперсность лекарственных средств определяли на световом микроскопе "Биолам С-П", снабженном микрофотонасадкой "МФН-3". Линейные параметры кристаллов измеряли на микрофотографиях при увеличении окуляра  $\times 15$  и объектива  $\times 8$ . Как показал микроскопический анализ, все обнаруженные кристаллы лекарственных веществ имели размер частиц в пределах 10-50 мкм, что соответствует мелкому измельчению. В дальнейшей работе использовали тамерит только данного измельчения.

Усредненную характеристику размеров частиц определяли по внешней удельной поверхности на приборе "АДП-1". Этот метод наиболее близок к условиям практической технологии, что особенно важно ввиду дальнейшего использования его результатов в заводских условиях. Удельную поверхность порошка рассчитывали по формуле Козени—Кармана, отражающей зависимость величины удельной поверхности от скорости фильтрации воздуха через слой дисперсного материала:  $S=K \times M \times T/m$ , где  $T$  — время изменения давления, соответст-



## Основные показатели качества РС с тамеритом

Показатель	№ образца					
	1	2	3	4	5	6
Подлинность	308	314	310	306	308	315
Количественное содержание тамерита, г	0.049	0.051	0.050	0.048	0.049	0.051
Средняя масса, г	1.41	1.42	1.40	1.40	1.39	1.40
Температура плавления, °С	35.9	36.0	36.0	36.2	35.9	36.3
Время деформации, мин, с	4,00	3,47	3,53	3,55	3,53	3,59
pH вытяжки	4.06	3.95	4.00	4.03	3.93	4.08

вующее времени прохождения воздуха через образец,  $K$  — постоянная прибора, указываемая в его паспорте (в наших вычислениях — 8.86),  $M$  — постоянная, зависящая от температуры воздуха и высоты слоя навески (величину  $M$  определяли на основании экспериментальных данных по таблице),  $m$  — масса навески порошка. Внешняя удельная поверхность представляет собой суммарную внешнюю поверхность без учета замкнутых пор и связана с величиной эквивалентного размера частиц.

Измельченное лекарственное вещество смешивали с расплавленной основой по общепринятой технологии, РС отливали в специальные формы, которые затем помещали в морозильную камеру. Масса одного РС составляла 1.4 г. Фактор замещения не учитывали, т.к. содержание лекарственного вещества в РС не превышает 5%.

В ректальных лекарственных формах большую часть массы составляет носитель, который тесно контактирует как с лекарственным веществом, так и со слизистой оболочкой прямой кишки. Основа должна быть индифферентной, не взаимодействовать с лекарственным веществом и не влиять на организм больного. При выборе основы учитывали специфику применения разрабатываемых РС (проктологические воспалительные заболевания).

В качестве липофильной основы испытывали масло какао, жировую основу ГХФЗ, жир твердый типа А, ГХМ 5Т, витепсол Н-15 и W-15. Оценивали кинетику высвобождения тамерита из суппозиторных основ *in vitro* методом равновесного диализа через полупроницаемую целлофановую мембрану и полноту его элюирования из РС.

Содержание тамерита в диализатах определяли спектрофотометрическим методом в модельных средах — фосфатном буфере pH 7.8 и растворе Тироде. Оптическую плотность ( $D$ ) измеряли на спектрофотометре “СФ-16”. При количественном анализе использовали максимальные аналитические полосы поглощения: для раствора тамерита при  $\lambda=221\pm 2$  нм.

Микробную контаминацию испытуемых образцов оценивали 2-слойным агаровым методом в

чашках Петри согласно Государственной фармакопее 11-го издания. Исследовали жир твердый типа А свежеприготовленных свечей, а также после двухгодичного хранения. В каждой серии исследовали по 6 образцов. РС и основу массой 1 г (точная навеска) помещали в колбу, куда добавляли 10 стеклянных бусинок и 10 мл стерильного раствора фосфатного буфера pH 7.0 и взбалтывали в течение 7 мин. 2 мл полученного раствора высеивали на чашки Петри с мясопептонным агаром, термостатировали при 37°C в течение 3 сут и при комнатной температуре — еще 3 сут. Другую серию посевов выдерживали на среде Сабуро при комнатной температуре 7 сут без предварительного термостатирования. Подсчитывали число выросших колоний и идентифицировали штаммы микроорганизмов по культурально-морфологическим признакам.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Все представленные далее результаты получены при использовании порошка тамерита с удельной поверхностью  $0.271\pm 0.014$  м<sup>2</sup>/г (по данным дисперсного анализа).

Как показали исследования, основа в значительной степени влияла на скорость и полноту высвобождения тамерита. Лучшими основами оказались витепсол Н-15 и жир твердый типа А, худшей — масло какао.

Изготовленные РС с тамеритом имели следующие характеристики: содержание действующего вещества 0.05 г, форма торпедовидная, цвет — белый со слегка желтоватым оттенком, на разрезе допускается воздушный стержень; масса 1.4 г (1.33-1.47 г), температура плавления  $36.0\pm 0.5$ °С, время полной деформации 3-5 мин. Основные показатели качества приготовленных РС представлены в таблице.

По данным микробиологических исследований, РС, содержащие в качестве основы жир твердый типа А, при хранении не поддерживают рост микроорганизмов и не содержат патогенной флоры.

Итак, оптимальной основой для изготовления РС с тамеритом является жир твердый типа А. Фармакологические характеристики из-

готовленных суппозиторий соответствуют требованиям Государственной фармакопеи 11-го издания.





## МЕТОДЫ СТАНДАРТИЗАЦИИ НОВОГО ПРЕПАРАТА “ТАМЕРИТ”

М.Т.Абидов, А.П.Дрожжин, Т.Н.Боковикова, В.Л.Багирова,  
Е.П.Герникова, Л.Н.Буланова, О.А.Ваганова, В.Е.Чичиро

*Институт государственного контроля лекарственных средств  
НЦ ЭГКЛС МЗ РФ, Москва*

Тамерит (комбинация растворимого и гидрофобного аминифталгидрозида) — новый отечественный препарат, полученный по оригинальной технологии.

Тамерит — модулятор функции макрофагов, оказывает противовоспалительное действие, используется в лечении заболеваний, вызванных гиперактивностью макрофагов. Доказано, что выделяемые макрофагами под действием токсинов грамотрицательных бактерий фактор некроза опухоли (ФНО), интерлейкин-1 (ИЛ-1) и NO-соединения (NO, NO<sub>2</sub>, NO<sub>3</sub>), инициирующие цГМФ-синтезную реакцию, ПОЛ и образование реакционноспособных радикалов, вызывают развитие токсического синдрома, диареи и различных обменных нарушений в органах и тканях. Эффективность противовоспалительной и антидиарейной терапии обусловлена способностью препарата уменьшать синтез ФНО, ИЛ-1 и других белков острой фазы гиперактивированными макрофагами. Это достигается путем ингибирования синтеза макрофагами РНК, ДНК (на 6-8 ч) и одновременным усилением микробицидной активности гранулоцитов, что предотвращает развитие патологического процесса. Препарат подавляет гиперактивность макрофагов в легкой обратимой форме, оказывая ингибирующее действие только во время применения.

Нами проведены исследования с целью выбора методов анализа и стандартизации тамерита. Изучены физико-химические характеристики препарата в объеме, необходимом для составления нормативного документа на указанный препарат.

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исходя из структуры молекулы тамерита подлинность препарата устанавливали в реакции хемилюминесценции, по образованию азокрасителя и результатам анализа УФ- и ИК-спектров.

Для производных 1,2,3,4-тетрагидрофталазин-1,4-диона, имеющих заместители в положениях 2 и 3, характерна хемилюминесценция, возникающая в процессе их окисления слабыми окислителями в щелочной среде. Установлено, что голубая хемилюминесценция возникает при взаимодействии препарата с пергидролем в щелочной среде в присутствии катализатора — 5% раствора калия ферроцианида.

Наличие в структуре молекулы тамерита аминогруппы в 5-м положении позволяет идентифицировать его по образованию азокрасителя при взаимодействии препарата с раствором нитрита натрия и β-нафтола в щелочной среде. Изначально был использован метод титрования в среде неводных растворителей. Однако он оказался неприемлем, поскольку возникали сложности в определении изменения окраски индикатора в точке эквивалентности, что влияло на воспроизводимость, а следовательно, и на объективную оценку результатов анализа. Использовать потенциометрическое титрование не представилось возможным, т.к. при титровании на электродах образовывался осадок.

В поисках более совершенного метода, не связанного с использованием агрессивных соединений, были проведены исследования, показавшие возможность применения метода нитритометрического титрования в выбранных условиях [1]: навеску препарата растворяли в воде, прибавляли разведенную хлористоводородную кислоту до растворения осадка, образующегося при вливании первых порций кислоты; точку эквивалентности определяли потенциометрически: в качестве индикаторного электрода применяли платиновый, в качестве электрода сравнения — AgCl.

Для изучения спектральных характеристик тамерита в УФ-области снимали УФ-спектры в разных растворителях: воде, 0.01 М хлористоводородной кислоте (второе разведение), 0.1 М NaOH и 95% спирте в концентрации 20 мкг/мл.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

УФ-спектры тамерита в области 200–400 нм в  $H_2O$  и хлористоводородной кислоте практически совпадали и имели максимумы поглощения при  $222 \pm 2$ ,  $297 \pm 2$  и  $347 \pm 2$  нм и минимумы при  $320 \pm 2$  и  $260 \pm 2$  нм. УФ-спектр препарата в 0.1 М NaOH характеризовался максимумами поглощения при  $222 \pm 2$ ,  $302 \pm 2$  и  $347 \pm 2$  нм и минимумами — при  $323 \pm 2$  и  $258 \pm 2$  нм, т.е. наблюдались bathochromный сдвиг и одновременный hyperchromный эффект, которые в 95% спирте становились более выраженными: максимумы поглощения отмечены при  $298 \pm 2$  и  $356 \pm 2$  нм, минимумы — при  $264 \pm 2$  и  $324 \pm 2$  нм. Таким образом, в указанных растворителях УФ-спектры для тамерита в области 220–400 нм характерны и информативны и могут быть использованы для его идентификации и количественного определения в лекарственных формах.

Для идентификации тамерита предлагается также использовать ИК-спектры препарата (натриевая соль) и выделенного основания.

Для характеристики препарата по показателям “цветность раствора”, “прозрачность раствора” использовали 1% раствор тамерита (концентрация, соответствующая таковой в лекарственной форме для инъекций). Установлено, что 1% растворы образцов исследуемых серий препарата выдерживали сравнение с эталоном цветности бб, а некоторые серии — 5б. Это согласуется с описанием внешнего вида препарата — белый или слегка желтоватого цвета кристаллический порошок, а также с характеристикой основания.

По прозрачности 1% растворы образцов всех серий выдерживали сравнение с эталоном мутности 1, имели рН 8.3–9.3. Эти требования и были заложены в нормативную документацию на препарат.

Определение примеси сульфатов в тамерите по аналогии с другими натрийорганическими субстанциями рекомендовано проводить в фильтрате, полученном после отделения осадка, образующегося

при добавлении уксусной, серной, соляной или азотной кислот. Азотная кислота в данном случае более приемлема, т.к. в дальнейшем в полученном фильтрате можно определить примеси хлоридов. Правильность выбранного способа была подтверждена методом озонения: пробу сжигали в платиновом тигле в течение 20 мин при  $500^\circ C$  [3]. Зольный остаток обрабатывали водой и фильтровали. Фильтраты образцов исследуемых серий препарата содержали менее 0.04% примесей хлоридов и менее 0.2% примесей сульфатов.

Исследования показали, что разработанная методика количественного определения тамерита позволяет получать объективные результаты: относительная ошибка среднего и единичного определений, вычисленная с доверительной вероятностью 0.95, составила 0.05 и 0.2% соответственно.

Итак, в области 220–400 нм УФ-спектры тамерита характерны, информативны и могут быть использованы для подтверждения подлинности препарата и количественного определения активного вещества в лекарственных формах.

Для подтверждения подлинности препарата целесообразно использовать УФ- и ИК-спектры (последние — натриевой соли и основания), цветные реакции и хемилюминесценцию. Для количественного определения тамерита разработана эффективная методика с использованием нитритометрического титрования.

Препарат охарактеризован по всем показателям, предусмотренным Государственной фармакопеей 11-го издания для субстанций.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея, изд. 11-е. - Вып. 1 и 2.
2. Красовицкий Б.М., Болотин Б.М. Органические люминофоры. - М., 1984. - С. 141.
3. Бок Р. Методы разложения в аналитической химии. - М., 1984. - С. 114, 146.
4. Бермандинер М.Н., Шурыгин А.П. Огневая переработка и обезвреживание промышленных отходов. - М., 1990. - С. 149.