

К.М. ЛОМОНОСОВ, О.Л. ИВАНОВ, А. КЛАДОВА

Кафедра кожных и венерических болезней ММА им.И.М.Сеченова, Москва

Неовир в практике дерматовенеролога

В настоящее время наблюдается рост хронических инфекционно-воспалительных заболеваний, характеризующихся вялым, рецидивирующим течением, устойчивостью даже к адекватной этиотропной терапии. Как правило, это связано со снижением иммунологической резистентности организма больных. Очевидно, что справиться с ростом заболеваемости с помощью только антибиотиков, противовирусных или противогрибковых средств практически невозможно. Необходимо комплексный подход, включающий назначение этиотропных химиотерапевтических препаратов, направленных на элиминацию возбудителя, а также иммуномодулирующих препаратов, направленных на нормализацию функциональной активности иммунной системы больного.

В дерматовенерологии данная проблема является особо актуальной. Научные разработки, проводимые совместно с иммунологами, показали положительный эффект при коррекции иммунорегуляторных нарушений у больных с различными хроническими как инфекционными, так и неинфекционными дерматозами, сопровождающимися отклонениями в иммунном статусе. В настоящее время фармацевтический рынок предлагает большое количество лекарственных средств, обладающих иммуностропной активностью. В России наиболее популярны следующие иммуномодуляторы:

1. Пептиды натуральные (тактивин, тималин, миелопид).
2. Пептиды синтетические (тимоген, иммунофан).
3. Липополисахариды бактериальные (пирогенал, продигозан).
4. Протеогликаны бактериальные и их синтетические аналоги (мурамилдипептид, липопид, рибомунил).
5. Цитокины (рекомбинантные интерлейкины, колониестимулирующие факторы, лейкинферон).

6. Интерфероны (человеческий лейкоцитарный интерферон, рекомбинантные интерфероны альфа и бета).

7. Индукторы интерферонов (циклоферон, неовир, амиксин, ридостин и др.).

Большой интерес представляет изучение эффективности индукторов интерферона, сочетающих антибактериальные и иммунокорректирующие свойства. Различные по своей природе индукторы включают *in vivo* продукцию собственных интерферонов («эндогенная интерферонизация») в различных, преимущественно лимфоидных органах и тканях, поскольку именно в них осуществляются иммунорегуляторные процессы.

Среди индукторов интерферона по уровню безопасности, переносимости и диапазону терапевтических эффектов первое место занимает неовир (натрия 10-метилтен-карбоксилат-9-акридон), относящийся к группе низкомолекулярных синтетических индукторов интерферона, разработанный фармацевтической фирмой «АСГЛ-Исследовательские Лаборатории» (г. Санкт-Петербург) и производимый компанией «Фармавит».

Препарат является мощным активатором стволовых клеток костного мозга, макрофагов и Т-лимфоцитов. Воздействуя на лимфоциты, он активизирует киллерные клетки, стимулирует выработку лимфоцитами альфа- и гамма-интерферона, увеличивает цитотоксическую активность моноцитов, нормализует баланс между субпопуляциями Т-хелперных и Т-супрессорных клеток (12,13). Комплекс перечисленных механизмов действия позволяет неовиру напрямую или посредством регуляции активности иммунной системы, включаться в процесс элиминации самых разнообразных инфекционных агентов, проявлять иммуномодулирующее и противоопухолевое действие.

Неовир широко применяется во многих областях медицины при различных заболеваниях, связанных с нарушениями иммунной системы: вирусных инфекциях (нейровирусные инфекции, вирусные гепатиты, респираторные инфекции, герпесвирусные инфекции, вызываемые HSV1,2, V.zoster, эпидемический паротит, клещевой боррелиоз), бактериальных инфекциях (урогенитальные хламидиозы, мико- и уреаплазмозы, бактериальные менингиты и пневмонии и др.), кандидозных поражениях кожи и слизистых, приобретенных иммунодефицитах с угнетением системы интерферона, в терапии онкологических заболеваний (1,2,9).

В данной статье приводится опыт применения неовира в комплексном лечении хронических вирусных болезней, торпидно протекающих инфекциях уrogenитального тракта, кандидозе и пиодермии.

Накоплен опыт применения неовира в комплексном лечении уrogenитальных инфекций, среди возбудителей которых одно из ведущих мест занимает *Chlamydia trachomatis*. У мужчин этот микроб вызывает негонорейные/постгонорейные уретриты, эпидидимиты, простатиты, у женщин – цервициты, сальпингиты, эндометриты. Помимо *Chlamydia trachomatis* возбудителями хронических уrogenитальных инфекций могут быть и другие внутриклеточные микроорганизмы. К ним относятся *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*, *Trichomonas vaginalis*. Несмотря на огромный арсенал антибактериальных препаратов, лечение хронической уrogenитальной инфекции представляет сложную задачу. Объясняется это многими причинами, в том числе особенностями патогенеза инфекционного процесса. Данные проведенных исследований свидетельствуют об изначальной неполноценной фагоцитарной реакции при

хламидийной инфекции. Этим объясняется способность хламидий персистировать в мембранограниченных зонах эпителиальных клеток и фагоцитах. Облигатное внутриклеточное паразитирование, L-подобная трансформация и персистенция микроорганизмов, «антигенная» маскировка приводят к неполноценности иммунного ответа. Различные исследования показали, что примерно у 70–75% больных урогенитальным хламидиозом имеются нарушения иммунного статуса. Определяющую роль играет снижение фагоцитарной активности естественных киллеров (CD16+), Т-хелперов (CD4+), В-клеток (CD72+, CD21+). Особое значение в течение хронического процесса имеет сниженная способность лейкоцитов продуцировать альфа- и гамма-интерфероны. Закономерным следствием патогенетического развития хламидиоза является длительное рецидивирующее течение заболевания и низкая чувствительность к антибиотикотерапии (5).

Для направленного усиления иммунного ответа организма при хронических воспалительных заболеваниях матки и ее придатков хламидийной этиологии Малиновской В.В. и соавт. (8) был применен неовир в комплексном лечении с пefлоксацином. Группа из 100 человек получала неовир в дозе 250 мг внутримышечно, с интервалом 48 часов, на курс 7 инъекций. Антибиотик применяли со второй инъекции неовира в дозе 400 мг первый прием, затем 9 дней по 200 мг в сутки. Проведенное лечение способствовало этиологическому излечению у 92% женщин (исчезновение элементарных телец), редукции клинической симптоматики, нормализации показателей лейкоцитоза и СОЭ, удлинению межрецидивного периода (до 4 месяцев). В проведенных иммунологических исследованиях было обнаружено усиление исходно сниженной способности клеток крови к продукции альфа- и гамма-интерферона, нормализация перерабатывающей функции полиморфноядерных лейкоцитов.

В другом исследовании Сергеев А.Ю. и Сергеев Ю.В. (10) применяли неовир в комплексном лечении с кларитромицином в дозе 2 мл внутримышечно через день № 7 (кларитромицин 200 мг дважды в день, курсом 10 дней) у 18 больных с осложнениями, вызванными рецидивами урогенитальных хламидиозов. У всех

больных после курса лечения полностью исчезали клинические жалобы. *Chlamidia trachomatis* не была выявлена в клеточной культуре. У трех больных спустя 3 месяца после лечения развились уретриты, обнаружена *Chlamidia trachomatis*, что рассматривалось как реинфекция.

В работе проведенной на кафедре кожных и венерических болезней Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова (3) было обследовано и пролечено 52 пациента в возрасте от 19 до 43 лет с хламидийным уретритом с разными сроками заболевания. У всех пациентов диагноз был выставлен на основании обследования методом полимеразноцепной реакции (ПЦР). 27 больных получали ровамицин перорально по 3 млн. ЕД 3 раза в день в течение 10 дней, 25 больных – таривид по 200 мг 2 раза в день в течение 10 дней. Во всех случаях комплексной терапии вместе с антибиотиками проводилось лечение неовиром по схеме: 2 мл 12,5% раствора внутримышечно 5 инъекций с интервалом 48 часов. Переносимость препарата была хорошей. У 12 пациентов контроль излеченности был проведен непосредственно после лечения методом посева на культуру тканей и дал во всех случаях отрицательный результат. У 40 пациентов контроль излеченности проводили через месяц по завершении лечения посредством реакции прямой иммунофлюоресценции. Положительные результаты были получены лишь у 6 больных, однако во всех случаях нельзя было исключить возможность реинфекции.

Высокая эффективность лечения хламидийного уретрита отмечена нами и при использовании комбинации доксицилина по 0,1 г 2 раза в день № 10 и неовира по 2 мл внутримышечно через 48 часов № 10. Данная методика помимо высокой эффективности значительно дешевле, по сравнению с применением антибактериальных препаратов последнего поколения.

Помимо *Chlamidia trachomatis*, частыми возбудителями урогенитальных инфекций оказываются *Mycoplasma hominis et genitalium*, *Ureaplasma urealiticum*. Имеется опыт применения неовира в лечении торпидных и хронических форм уретритов, вызванных данными микробами. Под наблюдением Делекторского В.В. и соавторов (4) находилось 368 пациентов, диагноз у которых был поставлен на основании ПЦР. 285

больных получали этиотропную терапию в комбинации с неовиром, 83 с применением тимогена. Этиотропную антибиотикотерапию проводили в два этапа. Сначала назначали макролиды в общепринятых дозах на курс 10–12 дней, по окончании курса макролиды сменяли на синтетические тетрациклины в общепринятых дозах курсом 7 дней. Неовир применялся по 250 мг через день, № 5. В контрольной группе, получавшей тимоген, этиологическая излеченность была достигнута у 57,8% больных, в опытной группе, применявшей неовир – у 80,7%.

Таким образом, неовир в сочетании с антибактериальными препаратами при урогенитальных инфекциях существенно повышает эффективность проводимой терапии. В данном случае по возбудителю наносится как бы двойной удар: антимикробный компонент убивает или подавляет функциональную активность патогенного агента, а неовир повышает функциональную активность иммунной системы, от которой и зависит элиминация возбудителя из организма.

На этом же принципе основано успешное применение неовира и при других инфекционно-воспалительных заболеваниях, в том числе при генитальном герпесе. Необходимость включения иммуномодуляторов в общую схему лечения больных генитальной формой простого герпеса обусловлена несколькими моментами. Важным на сегодня является появление штаммов герпесвирусов, резистентных к основным противовирусным препаратам. Важную роль играет также нарушение динамического равновесия между иммунным гомеостазом и вирусами. При нормальном иммунном ответе вирус элиминируется из большинства органов и тканей организма, за исключением паравертебральных сенсорных ганглиев, где он сохраняется в латентном состоянии на протяжении всей жизни. Полноценный набор противовирусной защиты включает специфические антитела классов М и G, цитотоксические лимфоциты, НК-клетки и интерферон, которые, как правило, обеспечивают быструю элиминацию вируса. Несостоятельность противовирусной защиты, наблюдаемая при хронизации герпесвирусной инфекции, требует включения в комплекс терапии иммуномодулятора.

Левин А.Э., Самутин Ф.Л. (7) применяли неовир в качестве монотерапии у 20 больных, хроническим генитальным герпесом, резистентным к терапии ацикловиром (зовираксом). Диагноз герпеса подтверждался микроферментным анализом, а также методом иммуноферментного анализа (определение специфических IgG, IgM). Лечение проводилось с момента очередного обострения в дозе 500 мг – первая инъекция, 250 мг – последующие 4 инъекции. В межрецидивном периоде неовир вводился один раз в две недели в дозе 250 мг. В ходе лечения наблюдалась положительная клиническая динамика герпетического процесса, выраженная в полной инволюции герпетических высыпаний к концу лечения у 100% больных и увеличение сроков ремиссии более чем в два раза, а также уменьшение выраженности клинической симптоматики, вплоть до появления abortивных форм. Иммуностимулирующий эффект заключался в повышении зрелых Т-лимфоцитов HLA-DR+, CD4+ лимфоцитов, цитотоксических лимфоцитов CD8+, CD6+.

Имеются данные о применении неовира в комплексном лечении гонококковой инфекции. Изучение активности фагоцитоза нейтрофилов периферической крови по отношению к гонококкам показало, что при длительности заболевания более двух месяцев, происходит снижение коэффициента стимуляции нейтрофилов в 4 раза, что расценивается как угнетение резервов фагоцитоза, требующее назначения курса иммунотерапии. Кроме того, известно, что иммуностимулирующая терапия в комплексе с антибиотиками способствует не только этиотропному излечению гонореи, но и более полной реабилитации больных, снижению риска дисбактериозов и постгонорейных воспалительных процессов. Кунцевич Л.Д., и соавт. (6) применяли неовир в комплексном лечении гонококковой инфекции (наряду с антибиотиками и местной терапией) у 21 женщины. Диагноз гонореи устанавливался на основании обнаружения гонококков в мазках или посевах из отделяемого из уретры, влагалища, цервикального канала, прямой кишки. В качестве контроля проведено наблюдение за второй группой больных (140 женщин), которые получали комплексное лечение гонококковой инфекцией пирогеналом. Неовир вводился по 2 мл через день внутримышечно, на курс 5

инъекций. После второй инъекции назначался антибиотик. На основании контрольного наблюдения в течение 1,5–3 месяцев у всех больных, получавших комплексную терапию с неовиром, наступило этиологическое излечение (в контрольной группе у 5% женщин установлены рецидивы гонококковой инфекции).

Заслуживает внимания опыт применения неовира при ряде дерматозов.

При кандидозных заболеваниях кожи и слизистых оболочек неовир применялся по 250 мг внутримышечно с интервалом в три дня на курс 10–12 инъекций в комплексе с антигрибковыми препаратами или в виде монотерапии. По данным Суколина Г.И. (11) данная терапия приводила к выраженному улучшению клинического состояния, исчезновению типичных налетов и высыпаний, редукции специфических симптомов на фоне нормализации иммунологических показателей у 66% больных.

Патогенетически обоснованным является применение неовира в комплексной терапии хронических пиодермий. Нарушения в иммунном статусе у таких больных, по данным разных авторов, наблюдаются в 65% случаев и касаются изменений субпопуляционного состава лимфоцитов крови (снижение CD4+ Т-хелперов, CD16+ NK клеток, CD21+ В-лимфоцитов, предшественников антителопродукторов) и нарушений фагоцитирующих свойств нейтрофилов. Имеется опыт в лечении небольшой группы больных с хронической пиодермией (3 человека) неовиром в дозе 250 мг через день (первые 5 инъекций), затем 2 раза и 1 раз в неделю на курс 10 инъекций в комплексе с антибактериальными препаратами. В результате проведенной терапии отмечалась практически полная редукция пустулезных элементов у 2 больных, удлинение периодов ремиссии и сокращение числа рецидивов (11).

Таким образом, иммуномодулятор неовир является высокоэффективным препаратом, обладает хорошей переносимостью и способствует выраженной нормализации факторов неспецифического иммунитета (системы интерферона и фагоцитоза). Применение его в комплексной терапии бактериальных, грибковых и вирусных кожных заболеваний и инфекций, передаваемых половым путем приводит к повышению излеченности и препятствует возникновению их рецидивов.

Список литературы:

1. Вопросы онкологии // Сурков К.Г., Цырлина Е.В., Константинова М.М. и др. – 1996. – Т. 42, № 6. с. 28–31.
2. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии. – М., 1996. – с. 146.
3. Иванов О.Л., Ломоносов К.М., Халдин А.А., Котов А.А. Неовир в терапии урогенитального хламидиоза у мужчин // Тез. докл. VII конгресса “Человек и лекарство”. – М., 2001. – с. 234.
4. Индуктор интерферонов неовир в лечении хронических урогенитальных инфекций // Делекторский В.В., Малиновская В.В., Богатырева Е.В. и др. / Тез. докл. Конференции дерматовенерологов. – Екатеринбург, 1997. – с. 34.
5. Козлова В.И., Пухнер А.Ф. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий: Руководство для врача. – М., 1995. – с. 315.
6. Кунцевич Л.Д., Мишанов В.Р., Жукова Г.И. Неовир в комплексной терапии гонококковой инфекции у женщин // Применение неовира. – СПб., 2002. – с. 17–21.
7. Левин А.Э., Самутин Ф.Л. Неовир в монотерапии хронического рецидивирующего генитального герпеса // Заболевания, передаваемые половым путем. – 1998, № 1. – с. 24–27.
8. Малиновская В.В., Делекторский В.В. Клинико-лабораторная эффективность неовира при лечении урогенитальных хламидиозов // Применение неовира. – СПб., 2002. – с. 4–7.
9. Руководство по инфекционным болезням // Под ред. Проф. Лобзина Ю.В. – СПб., 1996. – С. 629–638.
10. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Неовир: новый супериндуктор эндогенных интерферонов в лечении устойчивых форм урогенитальных хламидиозов // Журнал европейской академии дерматологии и венерологии. – 1996, Т.7. – с. 13–17.
11. Суколин Г.И. Опыт использования неовира в дерматологической практике // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 1998, № 4. – с. 38–39.
12. Characterization of interferon induced in murine macrophage cultures by 10-carboxymethyl-9-acridanone / Brehm G. et al. // Nat. Immun. Cell. Growth Regul. – 1986. – Vol. 5, N 1. – P. 50–59.
13. Dunlop E.M., Al-Egaily S.S., Houang E.T. Penicillin levels in blood and CSF achieved by treatment of syphilis // JAMA. – 1979. – Vol. 23. – P. 2538–2540.