

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы произошли глобальные изменения в системном лечении больных злокачественными заболеваниями. Наряду с появлением новых противоопухолевых препаратов можно отметить большой прогресс в усилиях по преодолению побочных явлений цитостатического лечения: лучевого и противоопухолевой химиотерапии. В настоящее время особое внимание в этом плане привлекает препарат **ПРОПЕС®**, который пока не имеет аналогов в мировой фармацевтике. Препарат показал четкие и ценные для лечения больных качества.

Как правило, противоопухолевое лечение сопровождается тошнотой, рвотой, угнетением функции печени, костного мозга, иммунодепрессией и др. Преимущество препарата **ПРОПЕС®**, назначенного на фоне химиолучевого лечения, заключается в нормализации функции печени, что подтверждено биохимическими анализами, показателей клеточного и естественного иммунитета, в сохранении функции костного мозга, что препятствует снижению уровня лейкоцитов в крови. Все это способствует проведению полного объема курса лечения без вынужденного перерыва. Кроме того, значительно улучшается самочувствие больных: уменьшаются боли, улучшается аппетит, появляется чувство бодрости. Наблюдалось уменьшение метастазов в печени, что доказано при УЗИ. Препарат также хорошо зарекомендовал себя и в хирургической практике. Доказано его иммуномодулирующее и антитоксическое действие.

В результате **ПРОПЕС®** рекомендуется к применению, как препарат сопровождения химиолучевого и хирургического лечения больных со злокачественными новообразованиями, обладающий собственным противоопухолевым эффектом.

Препарат **ПРОПЕС®** представляет собой уникальный комплекс пептидов и свободных аминокислот, полученных в результате специфического протеолиза белков из эмбриональных тканей крупного рогатого скота.

Препарат разработан учеными Научно-производственного предприятия «НИР», город Киев. **ПРОПЕС®** выпускается в ампулах по 2 мл для внутримышечного введения.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ ПРЕПАРАТА ПРОПЕС® (1994-1995 гг).

Клинические испытания препарата проведены в трех ведущих клинических базах:

- в лаборатории противоопухолевой терапии ИЭПОР имени Кавецкого НАН Украины на базе Киевского городского онкологического Центра (КГОЦ) – 130 больных;
- на кафедре общей хирургии Украинского Государственного медицинского Университета (УГМУ) на базе Киевского центра хирургии печени, желчевыводящих путей и поджелудочной железы – 150 больных;
- в отделении системных опухолевых заболеваний УНИИ онкологии и радиологии МОЗ Украины – 190 больных.

В общей сложности, во время проведения клинических испытаний препарат был применен у 470 больных. Из них солидными злокачественными опухолями различных локализаций – 280 больных и системными злокачественными опухолями – 190 больных.

В процессе лечения в динамике у больных изучались клинические данные, а также биохимические показатели крови, ЭКГ, УЗИ, общие анализы крови и мочи, иммунные показатели и др..

Кафедра общей хирургии Украинского Государственного медицинского Университета

На кафедре общей хирургии с различными локализациями солидных опухолей пролечено больных со II стадией рака – 17 %, с III стадией – 33 % больных. У 31 больного с отдаленными метастазами возможность радикальной операции была ограниченной, поэтому сделаны паллиативные операции. Такие больные получали один *ПРОПЕС* (перед операцией по 2,0 мл 2 раза в день внутримышечно в течение 5 дней (20 мл), в послеоперационный период по 2,0 мл 1 раз в день в течение 10 дней (20 мл), суммарно 40 мл). Применение одного *ПРОПЕСа*® способствовало стабилизации общего состояния, повышению уровня иммунных показателей, что позволило у них избежать развития гнойно-септических осложнений. Из 64 больных с метастазами в печень отмечено уменьшение их размеров на 20 % у 30 больных, у

32 больных – уменьшение метастаз наблюдалось в пределах от 10 до 20 % и у двух больных – небольшое их увеличение.

Лаборатория противоопухолевой терапии ИЭПОР имени Кавецкого НАН Украины

В лаборатории противоопухолевой терапии на базе КГОЦ пролечено 130 неоперабельных больных III и IV стадий с различными локализациями солидных опухолей. 63 больных получали *ПРОПЕС*[®] на фоне химиотерапии и лучевого лечения, а 67 больных – только один *ПРОПЕС*[®]. На фоне *ПРОПЕСа*[®] наблюдался выраженный субъективный эффект: улучшение аппетита и ряда симптомов основного заболевания, а именно, уменьшение или прекращение кашля, одышки, болей.

У больных, которым назначали *ПРОПЕС*[®] на фоне специального антибластического лечения, уменьшались токсические проявления химиотерапии и облучения, повышалось количество лейкоцитов и лимфоцитов в крови, что давало возможность закончить химиолучевое лечение в должном объеме.

Особо следует отметить, что у 4 больных после лечения с *ПРОПЕСом*[®] нормализовались показатели трансаминаз и мочевины в сыворотке крови, что свидетельствует об улучшении функции печени. Нормализовались также показатели иммунограмм примерно у половины леченных больных (увеличение количества БГЛ, лимфоцитов, Т-хелперов-индукторов и др.).

Объективный эффект оценивали как непосредственный, так и в течение 3-6-12 месяцев наблюдения после окончания лечения. Так. рентгенологически регистрируемое уменьшение размеров первичной плоскоклеточной формы рака легкого в два раза (1 больной), уменьшение размеров и количества метастазов в печени при раке сигмовидной кишки и молочной железы (20 % больных), исчезновение плеврального выпота при раке молочной железы (10 % больных). Особого внимания заслуживает больной с мелкоклеточной формой рака легкого, который отказался от традиционного противоопухолевого лечения. На фоне одного *ПРОПЕСа*[®] в течение 1,5 лет у него наблюдается стабилизация процесса и удовлетворительное общее состояние. Больной продолжает работать. Однако у 4 больных отмечалось прогрессирование процесса в

короткие сроки после окончания лечения, что из соображений осторожности побудило провести дополнительный (противорецидивный) курс *ПРОПЕСа*[®] по 2,0 мл внутримышечно ежедневно на протяжении 10 дней (суммарно 20 мл).

Отделение системных опухолевых заболеваний У НИИ онкологии и радиологии МОЗ Украины

190 больных, из них 103 – с лимфогранулематозом и 87 – с неходжкинскими лимфомами наблюдались в отделении опухолевых системных заболеваний (УНИИОР). I группе больных *ПРОПЕС*[®] вводился до начала специального лечения (70 человек), II группа (70 человек) специального лечения не получала, кроме *ПРОПЕСа*[®], так как больные находились в ремиссии. В III группе больные получали препарат на фоне противоракового лечения – *ПРОПЕС*[®] вводили в I группе по трем режимам:

I режим – по 2 мл препарата в/мышечно 2 раза в день в течение 10 дней (суммарно 40 мл);

II режим – по 2 мл 2 раза в день в/мышечно в течение 5 дней (20 мл), в дальнейшем по 2 мл 1 раз в день в течение 10 дней (20 мл), суммарно 40 мл;

III режим – по 2 мл через день – 10 дней (суммарно 20 мл);

Семи больным лечение было прервано в связи с прогрессированием опухолевого процесса. Остальные больные завершили курс лечения на фоне хороших физикальных данных при стабильных или улучшенных биохимических и инструментальных показателях. Естественная киллерная активность (БГЛ) увеличивалась вдвое (с $60,57 \pm 6,7$ до $120,04 \pm 7,0$ клеток).

Во II-ой группе больные, получавшие один *ПРОПЕС*[®], находились в стойкой ремиссии, длившейся от 2 месяцев до 1 года при удовлетворительном общем состоянии, нормальных иммунных и лабораторных показателях.

50 больных III-ей группы со II-III Б стадией процесса сравнивались с идентичной контрольной группой. Общие симптомы интоксикации исчезали, а резорбция опухолевых масс наступала значительно быстрее в опытной группе, чем в контрольной. Показатели крови, несмотря на химио- или лучевое лечение, были стабильными или снижались незначительно. Так, например, эритроциты до лечения составляли в среднем 3,8

$\pm 0,13 \times 10^{12}/\text{л}$, после лечения – $3,62 \pm 0,11 \times 10^{12}/\text{л}$; тромбоциты – $204,8 \pm 14,8 \times 10^9/\text{л}$ и $227,5 \pm 23,1 \times 10^9/\text{л}$ соответственно; лейкоциты – $6,51 \pm 0,91 \times 10^9/\text{л}$ и $6,85 \pm 0,61 \times 10^9/\text{л}$. Процентное содержание лимфоцитов также практически не менялось ($21,88 \pm 2,51\%$ исходно и $21,18 \pm 2,39\%$ после лечения). Основное количество БГЛ увеличивалось с $40,6 \pm 10,67$ до $66,1 \pm 13,75$ клеток. В контрольной группе клеточный состав крови, в том числе и количество БГЛ, на фоне химио- или лучевой терапии закономерно снижались в среднем на $30,8\%$.

Из вышеприведенного можно сделать следующие выводы:

1. Введение *ПРОПЕСа*[®] не вызывает осложнений и побочных явлений.

2. Препарат обладает выраженным антитоксическим свойством и гепатопротекторным действием.

3. Использование *ПРОПЕСа*[®] позволяет повысить показатели естественного и Т-клеточного иммунитета (повышение Т-хелперов, нормализация коэффициента Т-хелперы/Т-супрессоры, нормализация и увеличение количества БГЛ, повышение уровня лимфоцитов крови). Улучшает функции печени.

4. Комплексное лечение больных с применением *ПРОПЕСа*[®] позволяет стабилизировать течение болезни и улучшить качество их жизни.

5. *ПРОПЕС*[®], как правило, препятствует процессу метастазирования, тормозит развитие опухолевого процесса и вызывает его резорбцию.

Таким образом, *ПРОПЕС*[®] является эффективным средством сопровождения цитостатической терапии больных со злокачественными новообразованиями, как медикаментозное средство профилактики гипоплазии кроветворения, что часто является ограничением для применения эффективных доз лучевой и химиотерапии, как улучшающее качество жизни больных и переносимость антибластической терапии, препарат может быть также рекомендован к использованию для профилактики гнойно-септических осложнений при оперативных вмешательствах.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА ПРОПЕС® ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ЛИМФОМАМИ

ПРОПЕС® назначался больным злокачественными лимфомами: 43 человека – больны лимфогранулематозом,

14 человек – неходжкинскими лимфомами.

Согласно вариантам заболевания больные лимфогранулематозом распределились следующим образом:

- лимфоидное преобладание – 4
- смешанноклеточный вариант – 13
- нодулярный склероз – 13
- лимфоидное истощение – 7
- соединение нодулярного склероза с лимфоидным истощением – 4
- соединения нодулярного склероза со смешанноклеточным вариантом – 6

Вариант заболевания не был установлен у 10 пациентов, которым выполнялась только пункциональная биопсия или рентгенэндоскопическое обследование лимфатических узлов средостения.

По клеточным формам больные неходжкинскими лимфомами распределялись следующим образом:

- лимфоцитарная – 2,
- пролимфоцитарная – 8,
- лимфобластная – 4.

Впервые диагноз лимфогранулематоза или неходжкинской лимфомы был поставлен 27 пациентам, 10 находились в состоянии ремиссии и у 20 зарегистрирован рецидив заболевания. Для первичного лечения или лечения рецидивов *ПРОПЕС*® назначался 22 больным, в период специального (химио- или лучевого) лечения – 25. 10 пациентам, которые находились в состоянии ремиссии, *ПРОПЕС*® назначался без какой-либо сопровождающей терапии. *ПРОПЕС*® назначался по 2 мл (1 ампула) внутримышечно тремя режимами:

- I режим** – по 2 ампулы (4 мл) через день в течение 20 дней;
- II режим** -- по 1 ампуле (2 мл) ежедневно в течение 10 дней;

III режим – сначала по 1 ампуле (2 мл) 2 раза в день в течение первых пяти дней, и далее по 1 ампуле (2 мл) 1 раз за день в течение последующих 10 дней.

По первому режиму пролечено 10 больных, которые находились в состоянии ремиссии, по второму – 21, а по третьему режиму – 26 пациентов.

Для установления эффекта лечения больных *ПРОПЕС*[®] они были разделены на 3 группы:

1 группа – больные, которые получали инъекции *ПРОПЕСа*[®] перед специальным лечением (первичным или противорецидивным) – 22 больных;

2 группа – больные, которые в момент введения *ПРОПЕСа*[®] находились в состоянии ремиссии и никакого специального лечения не получали – 10 пациентов;

3 группа – больные, которым *ПРОПЕС*[®] вводился на фоне специальной химио- или лучевой терапии (первичной или противорецидивной) – 25 пациентов.

Учет клинического эффекта проводился на основе имеющихся жалоб, физиологических данных со стороны внутренних органов, размеров лимфатических узлов и очагов поражения. Проводилось наблюдение за биохимическим и клеточным составами периферийной крови, содержимого больших гранулоцитарных лимфоцитов в ней. Проводились наблюдения за изменениями в анализах мочи и на электрокардиограммах. Определялась также возможность токсического воздействия препарата на организм больного на основе вышеупомянутых обследований. Контрольные исследования проводились до-, в процессе и после введения препарата *ПРОПЕС*[®].

Присутствие признаков общей интоксикации (слабость, потеря веса более 10 кг за 1 месяц, потливость, повышение температуры), а также болезненность в очагах поражения регистрировались у 29 пациентов из 57 (58, 8%).

I группа. Перед первичным лечением препарат *ПРОПЕС*[®] назначался 12 больным лимфогранулематозом или неходжкинскими лимфомами перед противорецидивным лечением – 10. Инъекции *ПРОПЕСа*[®] в 1 режиме не проводились этим пациентам, во 2 режиме – назначались 9 больным, в 3-13. Всем больным введение препарата *ПРОПЕС*[®] в том или ином режиме завершили полностью.

У всех больных наблюдались исчезновение симптомов общей интоксикации и уменьшение опухолевых масс. Вместе с этим отмечалось улучшение физикальных и инструментальных (рентгенологических, ультразвуковых, эндоскопических) данных со стороны внутренних органов, что характеризует улучшение общего состояния и уменьшение симптомов общей интоксикации. Биохимические показатели крови оставались за весь период введения *ПРОПЕСа*[®] стабильными, а билирубин даже снижался – с $(11,5 \pm 2,0)$ ммоль/л в начале до $(10,4 \pm 1,2)$ ммоль/л в конце лечения.

Клеточный состав периферической крови также оставался стабильным. В частности следует отметить, что количество больших гранулоцитарных лимфоцитов (показатель природной киллерной активности) увеличивалось вдвое – $(60,57 \pm 6,7)$ до $(120,07 \pm 7,0)$ клеток. Анализ мочи существенно не изменялся.

2 группа. Все 10 больных лимфогранулематозом и неходжкинскими лимфомами находились в состоянии ремиссии в течение 0,5-2 лет. За весь период введения *ПРОПЕСа*[®] любых изменений в субъективном и объективном состояниях не наблюдалось. Рецидивов основного заболевания или обострения сопутствующей патологии не возникало. Показатели крови были идентичны таким же показателям в 1 группе. Отдаленные результаты свидетельствуют, что у всех 10 пациентов на протяжении 5 дальнейших лет также наблюдалась ремиссия.

3 группа. На фоне лучевой терапии *ПРОПЕС*[®] применялся у 5 больных лимфогранулематозом или неходжкинскими лимфомами, на фоне полихимиотерапии – 20. Эта группа больных сравнивалась с контрольной группой пациентов с идентичным заболеванием и распространенностью, которым *ПРОПЕС*[®] не вводился, но проводилось такое же лечение. Общие симптомы интоксикации и резорбция опухолевых масс уменьшались в исследуемой группе значительно быстрее, чем в контрольной. Показатели периферической крови, несмотря на проводимое химио- и лучевое лечение, были стабильными или снижались незначительно. Так, например, эритроциты до лечения составляли в среднем $(3,80 \pm 0,13) \times 10^{12}/л$ и после $(6,85 \pm 0,61) \times 10^{12}/л$ соответственно.

Абсолютное количество лимфоцитов увеличивалось, в частности – больших гранулоцитарных лимфоцитов – с $(40,61 \pm 6,67)$ до $(66,12 \pm 8,75)$ клеток. У больных контрольной группы клеточный состав крови, а также и количество

больших гранулодержающих лимфоцитов, закономерно уменьшалось на фоне химио- и лучевой терапии в среднем на 30,8 %.

Ни в одной группе больных лимфогранулематозом или неходжкинскими лимфомами, независимо от режима введения, при применении *ПРОПЕСа*[®] осложнений не наблюдалось.

Анализируя некоторые показатели периферической крови до и после химиолучевого лечения больных неходжкинскими лимфомами на фоне препарата *ПРОПЕС*[®] установлено, что количество лейкоцитов после цитостатической терапии не уменьшалось в сравнении с обычным (без *ПРОПЕСа*[®]) лечением больных, а наоборот увеличивалось: до лечения – $(5,98 \pm 0,95) \times 10^9/\text{л}$; после лечения – $(7,78 \pm 1,41) \times 10^9/\text{л}$.

В таблице 1 приведено значение главных показателей периферической крови (лейкоцитарный росток кроветворения) до и после лечения больных со злокачественными неходжкинскими лимфомами.

Таблица 1

Изменения гематологических показателей у больных на злокачественные неходжкинские лимфомы до и после химиолучевой терапии на фоне ПРОПЕСа[®]

Гематологические показатели	Срок наблюдения	кол-во обследованных больных	Статистические показатели			
			М±м	Модуль	Мин.	Макс.
Лейкоциты	До	15	5,97±0,95	6,40	1,10	13,00
	После	10	7,78±1,41	4,90	2,60	16,00
Палочкоядерные	До	10	4,80±1,12	9,00	0,00	9,00
	После	10	5,10±1,11	7,00	0,00	10,00
Сегментоядерные	До	10	63,00±5,28	61,00	29,00	84,00
	После	10	58,70±7,12	58,00	11,00	88,00
Эозинофилы	До	9	2,00±0,78	1,00	0,00	6,00
	После	9	1,89±0,61	0,00	0,00	5,00

Гематологические показатели	Срок наблюдения	кол-во обследованных больных	Статистические показатели			
			М±м	Модуль	Мин.	Макс.
Базофилы	До	10	0,80±0,25	1,00	0,00	2,00
	После	10	0,56±0,24	0,00	0,00	2,00
Моноциты	До	10	5,50±1,02	5,00	1,00	12,00
	После	10	7,00±1,24	4,00	2,00	15,00
Лимфоциты	До	10	24,40±4,27	21,00	9,00	56,00
	После	10	20,80±5,10	9,00	3,00	50,00
БГЛ	До	8	0,88±0,30	1,00	0,00	2,00
	После	8	0,50±0,34	0,00	0,00	2,00

Таким образом, у больных злокачественными неходжкинскими лимфомами в процессе проведения цитостатической терапии на фоне употребления препарата *ПРОПЕС*[®] основные гематологические показатели существенно не изменялись, что давало возможность в полном объеме выполнить химиолучевую терапию.

Анализируя основные показатели периферической крови до и после химиолучевого лечения больных лимфогранулематозом на фоне препарата *ПРОПЕС*[®] установлено, что количество лейкоцитов после цитостатической терапии не уменьшалось в сравнении с обычным (без *ПРОПЕСа*[®]) лечением больных, а оставалось стабильным: до лечения – $(7,01 \pm 0,92) \times 10^9 / \text{л}$; после лечения – $(7,25 \pm 0,79) \times 10^9 / \text{л}$. В таблице 2 приведены значения основных показателей периферической крови (лейкоцитарный росток кроветворения) до и после лечения больных с лимфогранулематозом.

Изменения гематологических показателей у больных лимфогранулематозом до и после химиолучевой терапии на фоне ПРОПЕСа®

Гематологические показатели	Срок наблюдения	Кол-во обследованных больных	Статистические показатели			
			М±м	Модуль	Мин.	Макс.
Лейкоциты	До	28	7,00±0,91	5,60	0,50	22,30
	После	25	7,24±0,79	3,40	2,20	15,10
Палочкоядерные	До	21	4,85±0,56	4,00	1,00	10,00
	После	20	4,70±0,85	4,00	0,00	12,00
Сегментоядерные	До	21	62,81 ±3,71	65,00	19,00	84,00
	После	20	88,10±3,56	74,00	21,00	87,00
Эозинофилы	До	21	4,48±1,27	0,00	0,00	20,00
	После	20	2,75±0,70	1,50	0,00	11,00
Базофилы	До	20	0,45±0,11	0,00	0,00	1,00
	После	20	0,20±0,09	0,00	0,00	1,00
Моноциты	До	21	5,67±0,81	6,00	1,00	16,00
	После	20	5,99±1,00	9,00	0,00	15,00
Лимфоциты	До	21	18,86±2,81	10,00	5,00	54,00
	После	20	15,55±1,24	14,55	6,00	28,00
БГЛ	До	13	0,62±0,30	1,00	0,00	1,00
	После	13	1,10±0,23	1,00	0,00	2,00

Таким образом, у больных лимфогранулематозом в процессе проведения цитостатической терапии на фоне употребления препарата ПРОПЕС® основные гематологические показатели существенно не изменялись, что давало возможность в полном объеме выполнить химиолучевую терапию. Следует отметить, что показатели БГЛ при лимфогранулематозе после лечения на фоне ПРОПЕСа® имеют тенденцию к повышению.

СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКИХ ОПУХОЛЕЙ ПЕЧЕНИ

Известны способы лечения метастатических опухолей печени путем их хирургического удаления. Недостатком этих способов является высокая травматичность вмешательства, невозможность выполнения операции при множественных метастатических опухолях печени и вследствие этого низкая эффективность.

Более эффективным является способ лечения метастатических опухолей печени, включающий введение в опухолевый узел спирта 96°. Однако недостатком его является большое число осложнений, связанных с неравномерным распределением спирта 96°, как в опухолевом узле, так и в здоровой ткани печени, что приводит к некрозу непораженной опухоли здоровой ткани печени.

Задачей устранения недостатков данного метода является создание такого способа лечения метастатических опухолей печени, который за счет дополнительного введения в ткань печени по периметру опухолевого узла препарата *ПРОПЕС*[®] обеспечивал бы снижение числа послеоперационных осложнений.

Введение в ткань печени по периметру опухолевого узла препарата *ПРОПЕС*[®] позволяет избежать распространения спирта 96° в здоровой ткани печени, избежать ее некроза, стимулировать регенерацию ткани печени, что и способствует снижению числа послеоперационных осложнений.

Способ выполняют следующим образом: выполняют верхнюю срединную лапаротомию. При определении показаний к применению способа лечения метастатических опухолей печени, по периметру опухолевых узлов в ткань печени вводят препарат *ПРОПЕС*[®] после чего в опухолевые узлы вводят спирт 96°. Послеоперационную рану ушивают наглухо.

Пример: Больной С., история болезни № 875/94 поступил с жалобами на боль в правом подреберье, слабость, желтушность, похудание на 23 кг за последние 3 месяца. Из анамнеза известно, что в 1989 году больной перенес операцию правостороннюю гемиколэктомии по поводу рака печеночного угла ободочной кишки.

Обследован: При ультразвуковом исследовании – печень увеличена в размерах, в правой доле определяются 3 опухолевых метастатических узла размерами 2,5х4 см, 3,2х4,5 см и 4,3х4,6 см, а в левой доле – один опухолевый метастатический узел размерами 4,5х5 см. Учитывая множественность метастазов в печень выполнение резекции печени признано невыполнимым, поэтому использован способ лечения метастатических опухолей печени. Выполнена верхняя срединная лапаротомия. По периметру опухолевых узлов в ткань печени ввели препарат *ПРОПЕС*[®], после чего в опухолевые узлы ввели спирт 96°. Послеоперационная рана послойно ушита наглухо. Послеоперационный период протекал без осложнений. При контрольном ультразвуковом исследовании через 18 суток после операции на месте метастазов печени обнаружены рубцовые ткани. Больной обследован через 3 месяца и 5 месяцев после операции. Состояние удовлетворительное, данных за рецидив метастатических опухолей печени не выявлено.

По предложенному способу прооперировано 4 больных, осложнений при этом не наблюдали, в то время, как при операции у 4 больных без введения в ткань печени препарата *ПРОПЕС*[®] по периметру опухолевого узла – у 2 больных в послеоперационном периоде развились абсцессы печени из-за некроза ткани печени.

Таким образом, сравнение с прототипом показывает, что применение предлагаемого способа позволяет снизить число послеоперационных осложнений.

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕПАРАТА ПРОПЕС[®] ПРИ ЛЕЧЕНИИ МЕТАСТАТИЧЕСКИХ ОПУХОЛЕЙ ПЕЧЕНИ

В 30-90-х годах произошло изменение представления о лечении больных с метастатическими опухолями печени (МОП). Целесообразность удаления единичных метастазов в печень в настоящее время дискуссии не вызывает, т.к. трехлетняя выживаемость достигает 41 %, а пятилетняя 18 % (Moser et al. 1987).

Цель исследования – изучить возможности системной терапии множественных МОП и определить эффективность препарата *ПРОПЕС[®]*.

Материалы и методы: системная терапия, как в чистом виде, так и в сочетании с оперативными вмешательствами, была проведена у 27 больных с МОП в возрасте от 35 до 62 лет. Для исследования отбирались больные с гистологическим диагнозом аденокарцинома. У 23 больных МОП колоректального рака, а у 4 больных – рака желудка. Всем больным, как 1 этап лечения была выполнена операция (обструктивная резекция толстой кишки у 7 больных, гемиколэктомия у 16 больных, гастрэктомия у 4 больных).

Для химиотерапии (ХТ) использовали 5-фторурацил, который вводили в пупочную вену в дозе 0,2-0,3 мг/кг/сутки в течение 21 суток с последующим 2-х недельным перерывом по «непрерывной методике» Geoffrey П 983). Одновременно с ХТ применяли препарат *ПРОПЕС[®]*, назначая его по 2,6 мл каждые 12 часов внутримышечно на протяжении 21 суток с последующим 2-х недельным перерывом. Такие курсы повторяли непрерывно на протяжении всей жизни больного.

Кроме ХТ и введения *ПРОПЕСа[®]* у 4 больных была произведена дезартериализация печени, а у 3 больных дезартериализация печени с алкоголизацией метастазов 96° этиловым спиртом по оригинальной методике (заявка на выдачу патента М 96062338 от 13.06.96 г.). Характер лечебных мероприятий и сроки выживания больных представлены в таблице.

Характер мероприятий и сроки выживаемости с МОП.

Характер лечения	Число больных	Срок наблюдения (в мес.)				
		До 3	3-6	6-12	12-18	более 18
ХТ	8	2	5	1	–	–
ХТ+Пропес [®]	12	-	3	5	3	1
Дезартеризация + ХТ + Пропес [®]	4	-	-	1	3	–
Дезартеризация + Алкоголизация МОП + ХТ + Пропес [®]	3	1	-	-	2	-
ВСЕГО:	27	3	8	7	8	1

Продолжительность жизни при использовании только ХТ с 5-фторурацилом составила около 6 месяцев; при его комбинации с *ПРОПЕСом*[®] – 9 из 12 больных прожили от 6 до 18 месяцев, а один больной жив уже 2 года 4 месяцев. Несколько повышает выживание сочетание ХТ и *ПРОПЕСа*[®] с дезартеризацией печени. Так из 7 больных, которым проводилось такое лечение, 6 больных жили от 12 до 18 месяцев.

Следовательно, хотя прогноз при МОП остается пессимистическим, использование ХТ с *ПРОПЕСом*[®] в сочетании с дезартериализацией печени и алкоголизацией МОП позволяет продлить срок выживаемости и улучшает качество жизни.

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ КРОВОТЕЧЕНИЙ ИЗ СТРЕССОВЫХ ЯЗВ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОЙ ТРУБКИ

БОБРОВ О.Е., БУЧНЕВ В.И., НАЙШТЕТИК В.Я. (Киев)

Сборник научных работ, посвященный 75-летию кафедры хирургии Киевской медицинской академии последипломного образования МЗ Украины "Новые технологии в хирургии". Киев-1997.

УДК 616+617.

Протокол № 6 от 11 июня 1997 года.

В период с 1986 по 1996 года включительно в ЦРКБ № 30 г. Киева прооперировано 18549 больных, у 128 (0,69%) из них течение послеоперационного периода осложнилось развитием кровотечения из стрессовых язв (СЯ).

В 1-й период работы (1988-1990 года) профилактику и лечение СЯ проводили по общепринятой схеме В.П. Хохоли (1985) и использовали метопроклamid по 2 мл за 30 минут до операции, а затем по 2 мл каждые 6-8 часов в течение 3-4 суток; введение внутримышечно за сутки до операции 1-2 мл анаболических стероидов (нераболлил, ретлболлил); метилурацил по 1 г каждые 6 часов за сутки до операции;

Альмагель – по 1 ложке каждые 3-4 часа в течение 7-14 суток после операции. При возникновении кровотечения из СЯ проводили заместительную игемостатическую терапию с применением управляемой гипотонии, введением секретина, (по 25 ед/час) в 500 мл раствора Рингера с добавлением 50-100 мл 10% раствора альбумина. Показанием к операции считали неэффсктивность консервативного (в том числе и эндоскопического) лечения в течение 10-12 часов; продолжающееся кровотечение после переливания свыше 1-1,5 л крови. Такой подход привел к тому, что в 1-й период работы кровотечение из СЯ возникло у 731 (18%) из 6183 прооперированных больных. Операции были выполнены у 21 больного, из них у 13 больных с 4 летальными исходами были произведены резекции желудка, а у 8 больных с двумя летальными исходами – органосохраняющими вмешательствами.

Во второй период работы (1989-1996 года) прооперировано 12366 больных. Лечебная тактика при этом была значительно измененна и базировалась на прогнозировании возникновения СЯ на основе определения степени тяжести больного до операции по несколько модифицированной системе Adult Physiology and Chronic Health Evaluation (АРАСНЕ-II). Кроме того, учитывали, что общепринятые схемы профилактики СЯ требуют длительного, до 5-7 суток пребывания больного в стационаре, что возможно только при плановых операциях и абсолютно неприемлемо в ургентной медицине. Поэтому считаем, что решающее значение в профилактике СЯ имеет не длительность приема лекарственных средств, а патогенетическая обоснованность и интенсивность лечебных мероприятий.

Во 2-ой период работы у всех больных с количеством баллов выше 12 по АРАСНЕ-II в комплекс лечебных мероприятий включали: внутримышечное введение 1-2 мл анаболических стероидов (нераболил, ретаболил) за 30 минут до операции с последующим повторным введением на 3 сутки после операции; прием антацидов (Альмагель, Альмагель-А и др.) по 1 ложке каждые 2 часа на протяжении 10 суток; внутримышечное введение даларгина по 2 мл каждые 12 часов; внутривенное введение сандостатина по 1 мл 8 часов; назначение Н₂-блокаторов в терапевтической дозировке каждые 6 часов; введение иммунокорректора "Пропес[®]" по 2 мл каждые 12 часов. Оперативное вмешательство обязательно заканчивали оставлением трансасального желудочного зонда, через который в течение 3-4 суток проводили активную аспирацию с последующим введением в желудок 50 мл 40% раствора глюкозы, что обосновано концепцией K.S.Ephgrave, согласно которой одним из факторов возникновения СЯ является обеднение слизистой желудка глюкогеном. В послеоперационном периоде проводили лазерное воздействие на корпоральные (УБ-40, УВ-43, Р-16, У-36 и У-18) и аурикулярные (А-55, АР-ХУ-111) точки по 15-30 минут в течение 3-8 суток.

Ведение такой тактики позволило снизить частоту образования СЯ до 0,44 % (СЯ возникали у 55 больных). Операции во II периоде работы были выполнены у 18 больных, причем показаниями к ним считали: темп кровопотери 30 мл/час при адекватной заместительной инфузионно-трансфузионной терапии и возобновление ранее остановленного кровотечения в первые 10 часов. Такой подход позволил выполнить своевремен-

ные лапаротомии у достаточно компенсированных больных, до развития осложнений связанных с кровопотерей. Резекции желудка были произведены у 7 больных с одним неблагоприятным результатом, органосохраняющие операции у 11 больных, также с одним летальным исходом.

Следовательно, внедрение разработанной лечебной тактики позволило снизить частоту образования СЯ в 4,1 раза и сократить количество операций, выполняемых по поводу такого осложнения в 2,4 раза.

ПАЛЛИАТИВНЫЕ И ПОВТОРНЫЕ ОПЕРАЦИИ ПРИ ОСЛОЖНЕННОМ РАКЕ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ

БОБРОВ О.Е., БУЧНЕВ В.И., НАЙШТЕТИК В.Я. (Киев)

Сборник научных работ, посвященный 75 – летию кафедры хирургии Киевской медицинской академии последипломного образования МЗ Украины "Новые технологии в хирургии". Киев, 1997.

УДК 616+617

Протокол №6 от 11 июня 1997 года

Осложнения опухолевого процесса зачастую заставляют прибегать к хирургическому вмешательству даже тогда, когда радикальная операция невыполнима.

Цель исследования – изучить возможности паллиативных операций при осложненном раке ободочной кишки (ОРОК).

Материал и методы: за 9 лет с 1986 по 1996 года включительно по поводу ОРОК было оперировано 127 больных в возрасте от 34 до 82 лет. Радикальные операции удалось выполнить у 81 (63,7%) больных, у остальных же 46 больных опухоль была признана инкурабельной, поскольку у 23 из них были обнаружены метастазы в печень, у 5 больных – в легкие, а у остальных 19 больных местное распространение опухоли с интраабдоминальными метастазами. При выборе способа лечения учитывали, что с одной стороны 36,2% больных поступили в заведомо неизлечимом состоянии, а с другой – расширение возможностей сочетанного лечения оправдывает стремление хирургов выполнять паллиативные операции, оценивать которые было бы правильнее не по продолжительности жизни, а по ее качеству. Поэтому, даже при обнаружении отдаленных метастазов стремились к сохранению естественного пассажа по пищеварительной трубке. Такой подход привел к снижению числа пробных лапаротомий до 4,4% (2 больных), уменьшил количество обструктивных резекций до 34,7% (16 больных), формирования противоестественного заднего прохода до 10,8% (5 больных). У 23 (50%) больных удалось выполнить операции с сохранением естествен-

ного пассажа. Ни в одном случае не был наложен обходной анастомоз, поскольку в сравнение удалением опухоли операции все равно не включает в себя вскрытие просвета пищеварительной трубки и формирования соустья, надежность которого, в виду использования скопрометированной стенки кишки весьма сомнительна, поэтому предпочтение отдавали резекции кишки с опухолью, даже при наличии метастазов.

Умерло после паллиативных операций 11 (23,9%) больных. Из них 2 больных после пробной лапаротомии, 1 больной после формирования противоестественного заднего прохода, 6 больных после обструктивной резекции и 2 больных после гемиколектомии.

Несмотря на неизлечимость у 21 больного было проведено сочетанное лечение. У 8 больных при метастазах в печень была проведена регионарная химиотерапия (ХТ) 5-фторурацилом в дозе 0,2-мг/ кг/сутки в течение 1,5-2 месяцев через канюлированную пупочную вену, у 7 больных введение 5-фторурацила сочеталось с введением иммунокорректора Пропес® в дозе 2,0 мл каждые 12 часов в течение 30 дней. Это позволило у 30 больных добиться регресса солитарного метастаза в печень и выполнить резекцию печени. Еще у 3 больных при множественных метастазах в печени были при повторных операциях выполнены дезартериализация печени и алкоголизация метастазов.

При изучении отдаленных результатов средняя продолжительность жизни у больных с метастазами в печень, лечение которых ограничено только примитивной резекцией кишки средняя продолжительность жизни составила 5,8 месяцев. При использовании регионарной ХТ она достигла 15,4 месяцев, а при сочетании регионарной ХТ и Пропеса® продолжительность жизни достигла 19,4 месяцев. Из 3 больных перенесших резекцию печени – 2 умерли через 12 и 17,3 месяцев А один больной живет в течение 26 месяцев. Длительность жизни после дезартериализации печени и алкоголизации метастазов составила 7,5 месяцев.

Из 7 больных, перенесших обструктивную резекцию толстой кишки после ХТ в сочетании с Пропесом® у 2 через 4,5 и 6 месяцев после операции произведена паллиативная колопластика с восстановлением естественного пассажа по кишке. Продолжительность их жизни составила 10,5 и 13,4 месяцев.

Следовательно, выполнение паллиативных операций при ОПОК оправдано, а сочетание с ХТ позволяет улучшить результаты лечения.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ПРОПЕС® В ХИРУРГИИ И ОНКОЛОГИИ*

КМАПО им. П.Л. Шупика
Ю.С. СЕМЕНЮК, В.И. БУЧНЕВ

Одним из наиболее перспективных направлений работ по поиску новых лекарственных средств является изучение механизмов дифференцировки и дедифференцировки клеток. Установлено влияние белков, особенно эмбриональных, на частоту клеточных митозов.

Было изучено влияние препарата *ПРОПЕС*® на моделях экспериментального опухолевого роста (лимфоцитарная лейкемия Р-388, лимфоидная лейкемия L-1210, меланома В-16, саркома 180, саркома 45, аденокарцинома молочной железы Са-755). При этом установлено, что *ПРОПЕС*® проявляет противоопухолевое действие на трех моделях выше 90% (аденокарцинома молочной железы Са-755, саркома 180 и лимфосаркома Плисса). На двух моделях эффективность его была выше 70 % (меланома В-16 и лимфоидная лейкемия L-1210). Это послужило критерием возможности применения препарата *ПРОПЕС*® в клинике.

При лечении больных с первичным раком печени *ПРОПЕС*® использован, как самостоятельный способ лечения. При этом средняя продолжительность жизни возросла до 12,4 месяца по сравнению с контрольной группой, где ни один больной не прожил дольше 5 месяцев.

Для лечения вторичных опухолей печени *ПРОПЕС*® был использован у 67 больных (43 – с метастазами колоректального рака и 24 – с метастазами рака желудка). Использовали метод системной химиотерапии (ХТ) с перфузией печени 5-фторурацилом в дозе 0,2-0,3 мг/кг в сутки через пупочную вену в течение 21 суток с последующим 2-х недельным перерывом по непрерывной методике Geoffrey (1983). Одновременно применяли *ПРОПЕС*® по 2,0 мл внутримышечно каждые 12 часов в течение 21 суток с последующим 2-х недельным перерывом. Такие курсы повторяли непрерывно на протяжении всей жизни больного. Кроме ХТ и введения *ПРОПЕСа*® у некоторых больных производилась Дезартеризация печени с алкоголизацией метастазов этиловым спиртом по оригинальной методике. Продолжительность жизни больных при использовании только ХТ со-

ставила около 6 месяцев, при ее комбинации с *ПРОПЕСом*[®] – от 6 до 18 месяцев, а одного больного – 2 года и 7 месяцев. Несколько повышает выживаемость сочетание ХТ с введением препарата *ПРОПЕС*[®] и дезартеризацией печени. Так из 7 больных, которым проводилось такое лечение, 6 больных жили от 12 до 18 месяцев.

Выявленное при лечении онкологических больных влияние препарата *ПРОПЕС*[®] на процессы биосинтеза и метаболизма, стимуляция активности хелперов и мононуклеарных фагоцитов, торможение аутоиммунных процессов, антиоксическое действие, ускорение репаративных процессов послужило основанием для использования препарата при лечении больных с неопухолевыми заболеваниями.

ПРОПЕС[®] использован для лечения 27 больных с острым послеоперационным гепатитом (ОПП). Его использование начинали до операции у больных с высоким риском развития ОПП и продолжали вводит в дозе 2 мл каждые 12 часов на протяжении 5-7 суток послеоперационного периода. Контроль за эффективностью лечения осуществляли по клиническим проявлениям и изменениям биохимических показателей крови (показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы). Ни у одного больного не развился некротический панкреатит, а отечные его формы быстро подвергались abortивному развитию.

У 55 больных *ПРОПЕС*[®] был использован для профилактики и лечения стрессовых язв пищеварительной трубки. Его применение позволило в 4,4 раза снизить частоту такого осложнения.

Выраженный клинический эффект использования *ПРОПЕСа*[®] был достигнут и при лечении 12 больных хроническим гепатитом на фоне алкоголизма. Установлено, что внутримышечное введение препарата по 2,0 мл в сутки на протяжении 10 дней приводит к нормализации процессов фосфорилирования, что проявляется, как клинически (появление аппетита, нормализация сна, уменьшение или исчезновение желтушности), так и подтверждается контрольными биохимическими исследованиями.

Приведенные данные свидетельствуют о перспективности научных исследований по использованию эмбриональных препаратов в клинической практике.

*Провизор, №18, сентябрь, 2003 г., с.41

ПРОПЕС® В ЛЕЧЕНИИ ПРЕДРАКОВЫХ СОСТОЯНИЙ ЭПИТЕЛИЯ ШЕЙКИ МАТКИ

Национальный медицинский Университет им. А. А. Богомольца
ВАКУЛЕНКО Г. А.

Вопросам диагностики и лечения предопухолевых состояний шейки матки (ШМ) посвящено значительное количество публикаций, но проблема рецидивов заболевания остается нерешенной. Данные литературы о частоте рецидивов довольно противоречивы, а их анализ не изучен достаточно глубоко [1].

Увеличение частоты предрака и рака шейки матки у женщин репродуктивного возраста связано с увеличением числа и частоты инфекционных заболеваний, которые передаются половым путем (оппортунистические инфекции, вирусные нарушения: вирус папилломы человека, вирус простого герпеса) [2,3]. Хронические рецидивирующие формы этих инфекционных заболеваний могут привести к серьезным осложнениям, в частности, к возникновению предраковых и раковых заболеваний шейки матки (на фоне снижения иммунной защиты, неблагоприятного экологического окружения, влияния канцерогенных факторов и т. д.).

В целом, анализ корреляции между различными патологическими факторами и риском рецидивов предопухолевых заболеваний и малигнизации процесс крайне затруднителен, что заставляет исследователей искать более эффективные способы терапии, которые предусматривали бы повышение защитных сил организма, обладали противовирусными и антипролиферативными свойствами [4].

Было исследовано состояние микробиоценоза влагалища у 261 больной с доброкачественными и предраковыми состояниями эпителия шейки матки. Задачей нашего исследования было изучение частоты инфицирования вирусами папилломы человека (ВПЧ) и патогенной микрофлорой слизистой оболочки эпителия шейки матки и влагалища, а также подбор оптимальной этиотропной терапии у представленных больных.

Для решения поставленной задачи применяли: цитологическое исследование влагалищных мазков на наличие маркеров ВПЧ – инфекции,

полимеразную цепную реакцию (ПЦР), как для определения наличия ВПЧ, так и для определения типоспецифических последовательностей ДНК ВПЧ, а также бактериологические и бактериоскопические исследования.

При наличии патогномичных маркеров ВПЧ – инфекции в цитологических препаратах была выявлена значительная степень ассоциации доброкачественных, диспластических процессов эпителия шейки матки с вирусом папилломы человека. Так, из 261 наблюдения за больными с доброкачественными и предраковыми состояниями в 54,0% случаев выявлены признаки койлоцитоза в виде многочисленных двоядерных и многоядерных образований, койлоцитов и дискератоцитов. В этой же группе у 80 (30,6%) больных выявлен рецидив дисплазии после проведенного лечения (диатермокоагуляция, криодеструкция, лазерная вапоризация). Это свидетельствует о том, что наличие признаков, обусловленных цитопатогенным действием ВПЧ на клетки у больных дисплазией эпителия шейки матки, является, во-первых, неблагоприятным в плане прогноза, а во-вторых – свидетельствует о том, что ВПЧ является одним из этиологических факторов, который способствует возникновению рецидива дисплазии и переходу последней в рак.

С целью дальнейшей идентификации типоспецифических последовательностей ДНК вируса папилломы человека использовали ПЦР, с помощью которой у 61,2% больных выявлены типы 16/18, что является неблагоприятным фактором прогноза, так как вирусы этих генотипов относятся к высокоонкогенным.

Таким образом, наличие признаков постоянства койлоцитарной атипии у женщин с дисплазией эпителия шейки матки может рассматриваться в качестве прогностического маркера злокачественной трансформации эпителия ШМ. Характер проявления персистирующей койлоцитарной атипии свидетельствует о несомненном участии ВПЧ в возникновении рецидива дисплазии. Больных патологическими процессами ШМ, которые характеризуются признаками постоянства койлоцитарной атипии в диагностическом материале, рекомендуем относить к группе риска по малигнизации эпителия ШМ, поэтому таким больным, наряду с применением

специальных хирургических методов лечения, необходимо назначать адекватно подобранное этиотропное лечение.

В связи с вышеизложенным нам необходимо было подобрать препараты, которые обладали бы следующими свойствами: 1) противовирусным эффектом, 2) антипролиферативным действием по отношению к злокачественным клеткам, которые нормализовали бы клеточную пролиферацию и регенерацию долго заживающих ран и язв, не нарушая биоценоз влагалища.

Фармакологические свойства препарата Пропес® (НПП "НИР", г. Киев, Украина) наиболее полно отвечали поставленной задаче, поэтому мы его применили 43 больным, у которых был обнаружен ВПЧ.

Эффективность и целесообразность проведения этиотропного лечения указанным выше препаратом оценивались с помощью объективных и субъективных критериев: клинического, кольпоскопического, бактериологического, вирусологического (ПЦР) и иммунологических методов исследования (таблица 1).

Таблица 1.

Эффективность этиотропного лечения у больных с предраковым состоянием эпителия шейки матки.

Критерии	Эффективность, %
Объективные	
кольпоскопические	98,0±3,6
бактериологические	93,7±5,6
вирусологические	91,0±6,7
иммунные (системные)	96,0±4,3
местный иммунитет	98,0±3,6
уменьшение площади патологического очага	96,0±4,3
Субъективные	
(уменьшение болей, выделений, зуда гениталий)	96,0±4,3

Наряду с этим проводилось общепринятое лечение по показаниям (антибактериальное, хирургическое, крио – лазерная терапия).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что этиопатогенетичный подход к лечению в 98,0% случаев привел к полному излечению больных. В сроки от 12 до 36 месяцев рецидивов не отмечено.

**ЛИТЕРАТУРА, ИСПОЛЬЗОВАННАЯ В СТАТЬЕ
«ПРОПЕС® В ЛЕЧЕНИИ ПРЕДРАКОВЫХ СОСТОЯНИЙ
ЭПИТЕЛИЯ ШЕЙКИ МАТКИ»**

1. Коханевич Е. В., Ганина К. П. с соавторами. Кольпоцервикоскопия (атлас). Киев: Вища школа.-1997.- 49 с.

2. Исакова Л. М., Иванова И. М., Ганина К. П. ДНК-содержащие вирусы – индикаторы риска развития дисплазии и рака шейки матки // IX съезд онкологов Украины .- 1995.- Винница. – С. 295.

3. Кира Е. В. Местное применение фосфата для лечения бактериального вагиноза // Акушерство и гинекология.-1994.- № 5.- С. 53-55.

4. Воробьева Л. И. Эффективность лечения больных раком вульвы с учетом состояния их иммунной системы // Современные методы радиодиагностики и лечения. – Киев. – Житомир.-1993.

АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ЛИМФОМАМИ*

С.А. СИВКОВИЧ

Институт онкологии АМН Украины, г. Киев

Стандартная терапия больных злокачественными лимфомами направлена на стабилизацию злокачественного процесса, а так же на излечение пациента, страдающего этим тяжелым недугом.

Многочисленные курсы полихимиотерапии, продолжительные по времени, дистанционная теле- гамма терапия наряду с положительным эффектом – редукция опухоли, оказывает и общетоксическое влияние на макроорганизм. Проявляется это в возникновении агранулоцитоза, возникновении аллергического гепатита, хронического пиелонефрита. Поэтому, для эффективного лечения больных злокачественными лимфомами (достижение длительных ремиссий, излечение пациентов, минимизация токсического эффекта химиотерапии, лучевой терапии) используются различные медикаментозные средства, которые хотя и являются представителями различных фармакологических групп (витамины, ферменты, антикоагулянты непрямого действия, антиоксиданты, гепатопротекторы) и объединяются в рубрику «терапия сопровождения».

Среди препаратов этой группы особо выделяются лекарства, основой технологии получения которых является фетотерапия.

Над возможностью использования биологически активных компонентов эмбриональных клеток животных ученые работают в течение длительного времени. Достаточно отметить, что только количество патентов, посвященных этому вопросу, исчисляется сотнями. В основе практически всех разработок лежат: измельчение как отдельных органов, так и тканей эмбрионов с последующей экстракцией растворимых белков из полученного гемогената физиологическим раствором; добавление различного рода консервантов; ультрафильтрация.

Значительная часть авторов патентов предлагают использовать экстракты отдельных органов и тканей для лечения конкретных заболеваний человека.

Как правило, большинство исследователей используют для экстракции ткани зародышей животных в первой половине беременности, то есть в период интенсивного роста уже сформировавшегося эмбриона. Естественно, что в этот период необходимо присутствие факторов, стимулирующих процесс роста. В то же время необходимо и наличие факторов контроля дифференцировки клеток, не позволяющих процессу превратиться в неуправляемый.

Поэтому использование экстрактов тканей эмбрионов животных в практической медицине возможно только после обработки методом инактивирования факторов, стимулирующих процессы роста, и выделения в активном состоянии факторов контроля над дифференцировкой тканей. В противном случае применение препаратов на основе экстрактов эмбриональных тканей чревато слишком высокой степенью риска возникновения и генерализации процессов опухолевого роста, в том числе и злокачественного.

Именно реализация этих условий и была положена в основу создания противоопухолевых препаратов (Пропес[®] и Бипекс), выпускаемых предприятием «НИР». Все исходные экстракты проходят две стадии обработки: необратимую инактивацию факторов, стимулирующих процессы роста, и выделение из белков-предшественников дифференцировочных факторов в активной форме. Только после этого проводятся работы по производству препаратов с необходимым терапевтическим эффектом. Другими словами, созданы основы для развития фетотерапевтического направления профилактики и лечения злокачественных заболеваний человека.

Эффективность лечения препаратом в онкологии определяется продолжительностью жизни пациента. Поэтому следует особо отметить, что все 20 пациентов, которым 9 лет тому назад был назначен препарат Пропес[®] при проведении клинических испытаний, живы. Препарат Пропес[®], утвержден Фармакологическим комитетом МЗ Украины (регистрационный номер 95.245.7). Препарат показан для внутримышечного применения больным с различными локализациями злокачественных образований, при раке легких, почек, желудочно-кишечного тракта, печени, саркомах мягких тканей, костей, а также при меланоме. Препарат предназначен для профилактики и лечения злокачественных новообразований. В основе меха-

низма действия этого препарата лежит антигенная маркировка злокачественных клеток и включение механизма их отторжения.

Пропес[®] назначали больным злокачественными лимфомами: 343 – лимфогранулематозом, 114 – неходжкинскими лимфомами.

При первичном лечении или лечении рецидива Пропес[®] назначали 222 больным, во время курса дистанционной гамма-терапии – 125.

У 110 пациентов, пребывавших в состоянии ремиссии, Пропес[®] использовали без сопровождающей терапии.

Пропес[®] применяли по 2 мл внутримышечно тремя режимами. I режим – по 2 ампулы (4 мл) через день в течение 20 дней. II режим – по 2 мл ежедневно в течение 10 дней. III режим – по 2 мл 2 раза в день в течение первых 5 дней, потом по 2 мл 1 раз в день в течение 10 дней.

По первому режиму пролечено 110 больных, находившихся в состоянии ремиссии, по второму – 231, по третьему – 226 пациентов.

У больных наблюдались исчезновение симптомов общей интоксикации и уменьшение опухолевых масс, вместе с этим улучшались физиологические и инструментальные (рентгенологические, ультразвуковые, эндоскопические) данные со стороны внутренних органов, что характеризовало улучшение общего состояния и уменьшение симптомов общей интоксикации. Биохимические показатели крови оставались за весь период введения Пропеса[®] стабильными, а билирубин даже снижался – с $11,5 \pm 4,0$ мкмоль/л в начале до $10,4 \pm 3,2$ мкмоль/л в конце лечения. Клеточный состав периферической крови также оставался стабильным. Анализ мочи существенно не изменился.

За период введения Пропеса[®] каких-либо изменений в субъективном и объективном состоянии пациентов не наблюдалось. Рецидивов основного заболевания или обострений сопутствующей патологии не возникало.

Общие симптомы интоксикации и резорбции опухолевых масс уменьшались в исследуемой группе значительно быстрее, чем в контрольной. Показатели периферической крови, несмотря на проводимое химио- и лучевое лечение, были стабильными или снижались незначительно. Так, например, эритроциты до лечения составляли, в среднем, $(3,80 \pm 0,13) \cdot 10^{12}/л$, а после – $(3,85 \pm 0,61) \cdot 10^{12}/л$.

Абсолютное количество лейкоцитов увеличилось, в частности, больших гранулодержащих лимфоцитов – с $40,61 \pm 0,67$ до $66,12 \pm 0,75$ клеток.

У больных контрольной группы клеточный состав крови, а также количество больших гранулосодержащих лимфоцитов закономерно уменьшились на фоне химио- и лучевой терапии, в среднем, на 30,8%.

Ни в одной группе больных лимфогранулематозом или неходжкинскими лимфомами, независимо от режима введения, при применении Пропеса® осложнений не наблюдалось.

32 пациентам с осложнением течения заболевания (нейролейкемия) проводили химиотерапию, лучевую терапию с введением препарата Бипекс (регистрационный номер 06.99/00797) в дозировке 2,0 в/м ежедневно в течение 10 дней. Пациенты переносили цитостатическую терапию лучше тех, кому препарат не назначали (10 человек). Лучшая переносимость проявлялась в удовлетворительном общем состоянии при положительном эффекте цитостатической терапии (уменьшение болевого синдрома зарегистрировано у 80% пациентов, увеличение двигательной активности, тактильной чувствительности – у 35% больных, улучшение зрения – у 4% больных).

Таким образом, у больных злокачественными лимфомами в процессе проведения цитостатической терапии на фоне фетотерапевтических препаратов Пропес® и Бипекс основные гематологические показатели существенно не изменялись, что давало возможность в полном объеме и в оптимальные сроки выполнить химиолучевую терапию. Кроме того, улучшалось самочувствие пациентов, что давало возможность повысить качество жизни при проведении агрессивного противоопухолевого лечения.

* «Провизор», №19, октябрь 2002, стр.43-44.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОТЕЧЕСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ПРОПЕС® ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ЛИМФОМАМИ*

СИВКОВИЧ С.А.

Институт онкологии АМН Украины, г. Киев, Клиника СОЗ

Цель исследования: повысить эффективность терапии больных злокачественными лимфомами на основе применения Пропеса®.

Объект и методы исследования: Пропес® назначался больным злокачественными лимфомами: 76 пациентам, страдающих неходжкинскими лимфомами, из них 36 больных – лимфомами высокой степени агрессивности, 40 – низкой; а также 68 пациентам с лимфогранулематозом. Всем больным был проведен стандартный курс полихимиотерапии в количестве 4 (Сhор, СОРР, АВVD, Е8НОР). Лечение проводилось на фоне препарата Пропес®. В качестве контроля была исследована группа больных со злокачественными лимфомами, которой проводилось стандартное лечение без сопровождения Пропеса®. Учет клинического эффекта проводился на основе изменения жалоб, физикальных данных со стороны внутренних органов, размера лимфатических узлов и зон поражения. Проводились биохимические и общий анализ периферической крови с определением содержания больших гранулосодержащих лимфоцитов. Контрольные исследования осуществлялись в процессе и после введения препарата Пропес®. Пропес® вводился по 1 ампуле (2 мл) ежедневно в течение всего курса полихимиотерапии.

Результаты исследования: У всех больных, которым вводился Пропес®, наблюдались исчезновение симптомов общей интоксикации и уменьшение объема опухоли. Вместе с этим отмечалось улучшение физикальных и инструментальных (рентгенологических, ультразвуковых, эндоскопических) данных со стороны внутренних органов, что характеризует улучшение общего состояния и уменьшение симптомов общей интоксикации. Биохимические показатели крови оставались за весь период введения Пропеса® стабильными.

Клеточный состав периферической крови также оставался стабильным. Количество больших гранулосодержащих лимфоцитов (БГЛ) (пока-

затель природной киллерной активности) до лечения составлял $(0,8 \pm 0,002) \cdot 10^9/\text{л}$, после лечения практически не изменился $(0,6 \pm 0,001) \cdot 10^9/\text{л}$. Тогда как в группе больных, которые проходили курс полихимиотерапии без сопровождения Пропеса[®], содержание БГЛ снижалось до 0. Также не наблюдалось уменьшения количества лейкоцитов после цитостатической терапии в сравнении с обычным (без Пропеса[®]) лечением больных, а даже некоторое статистически достоверное увеличение лейкоцитов: $(5,45 \pm 0,56) \cdot 10^9/\text{л}$; после лечения – $(7,42 \pm 0,78) \cdot 10^9/\text{л}$.

Ни в одной группе больных лимфогранулематозом или неходжкинскими лимфомами при применении Пропеса[®] осложнений не наблюдалось.

Выводы: У больных злокачественными неходжкинскими лимфомами в процессе проведения цитостатической терапии на фоне применения препарата Пропес[®] основные гематологические показатели существенно не изменялись, что давало в полном объеме выполнить полихимиотерапию.

Количество лейкоцитов после цитостатической терапии не уменьшалось в сравнении с обычным (без Пропеса[®]) лечением больных, а оставалось стабильным.

Показатели БГЛ при стандартном лечении больных лимфогранулематозом на фоне Пропеса[®] также достоверно не снижались, а даже имели тенденцию к повышению.

По данным анализа отдаленных результатов (6 лет наблюдения) 98% больных, пролеченных на фоне отечественного препарата Пропес[®], живы, что является основным критерием эффективности препарата.

*Материалы конференции «Проблемы онкоиммунологии: научные и прикладные аспекты» г. Киев, – 2003.

ВЛИЯНИЕ ПРОПЕСА НА ИММУННЫЙ И ЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, ХРОНИЧЕСКОЙ И ОСТРОЙ КРАПИВНИЦЕЙ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ

О.Н. ГИРИНА, А.М. ПИЛЕЦКИЙ, Л.И. РОМАНИЮК,
Л.В. КУЗНЕЦОВА, П.В. ГРИШИЛО, Л.С. ОСИПОВА,
О.В. НАЗАР, Т.Г. СТАРУНОВА, А.П. ГРИШИЛО

Национальный медицинский университет им А.А. Богомольца.
Киевская медицинская академия
последипломного образования им. П.Л. Шупика.
Городской аллергоцентр г. Киева. УДК 612.017:615.834:615.83

В работе исследовано влияние препарата Пропес на иммунокомпетентные клетки больных бронхиальной астмой, острой и хронической крапивницей. Представлены данные о содержании основных цитокинов, принимающих участие в развитии воспалительных реакций. Выявлено, что под влиянием Пропеса повышается количество Т-лимфоцитов, нормализуется соотношение субпопуляций Т-лимфоцитов и уровень сывороточного ФНО- α , а уровень интерлейкина-4 достигает уровня здоровых лиц. Установлено значительное повышение сывороточного интерферона- γ под влиянием комбинированного применения Пропеса на фоне базисной терапии.

Методика

Целью работы было изучение иммунного статуса больных с бронхиальной астмой, острой и хронической крапивницей до и после воздействия Пропеса на фоне традиционной терапии

Объектом исследования были 57 больных с диагнозом бронхиальная астма (БА), 26 – хронической крапивницей (ХК), 25 – острой крапивницей (ОК). В зависимости от получаемой терапии больные были разделены на следующие группы: в 1-ю группу входило 57 пациентов БА, получающие лечение Пропесом на фоне традиционной терапии; 2-я группа – 26 больных ХК, получавшие Пропес на фоне традиционной терапии; 3-я группа – 25 больных ОК, которые лечились Пропесом на фоне базовой терапии и 35 больных, получавших только базисную терапию. Контрольную группу составляли 20 практически здоровых лиц, доноров крови. Для изучения суб-

популяции Т-лимфоцитов (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺), В-лимфоцитов (CD22⁺), IgG и IgE в сыворотке крови определяли с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) («Протеиновый профиль», Санкт-Петербург).

Результаты и их обсуждение

После проведения исследований по индивидуальной чувствительности Т-лимфоцитов к Пропесу оказалось, что 85,7% больных чувствительны к среднетерапевтической дозе, что и было использовано для лечения.

Результаты анализа изменений состояния клеточного иммунитета у больных свидетельствует о достоверно более низком уровне относительно числа Т-лимфоцитов (CD3⁺) у пациентов изучаемых групп в сравнении с контролем (таблица 1).

Таблица 1

Субпопуляционный состав лимфоцитов у больных в процессе лечения (M±m)

Группа обследованных лиц	Кол-во	Субпопуляционный состав Т-лимфоцитов (%)			
		CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD4\CD8 ⁺
1.Контроль	20	60,3±1,2	35,4±1,3	25,1±1,5	1,50±0,04
<u>1-я группа БА</u> до лечения	57	37,5±1,12*	23,7±0,8*	18,4±1,4*	1,28±0,07*
после лечения	57	51,8±1,9**	30,8±1,9**	21,1±2,1**	1,46±0,09**
<u>2-я ХК</u> до лечения	26	34,8±1,1*	24,1±0,8*	17,1±1,5	1,31±0,08*
после лечения	26	59,6±1,1**	33,9±0,8**	23,4±1,5	1,44±0,09
<u>3-я ОК</u> до лечения	25	35,4±1,1*	25,8±0,7*	17,5±1,2	1,40±0,09
после лечения	25	63,1±1,3**	36,9±1,1**	24,2±0,4**	1,50±0,01**
<u>4-я (базисное лечение)</u> до лечения	35	36,3±1,1*	25,9±0,8*	18,2±1,3*	1,39±0,07*
после лечения	35	48,2±1,1	29,5±0,9	20,1±0,9	1,35±0,01

Примечание: * – достоверность различий в сравнении с показателями у лиц контрольной группы (p<0,05);

** – достоверность с данными до лечения (p<0,05).

У всех обследованных пациентов был довольно низкий уровень CD4⁺ (23,7±0,8%) и особенно CD8⁺ (18,4±1,4%) до лечения. В результате проведенного лечения вышеуказанные показатели нормализовались под влиянием Пропеса, а в группе больных, получавших обычную терапию, отмечалась тен-

денция к улучшению показателей, однако уровня здоровых лиц они не достигали.

Клинически это проявлялось более быстрым улучшением общего состояния больных – более редким приемом симпатомиметиков, уменьшением дозы ингаляционных кортикостероидов, улучшением спирометрических показателей.

Состояние гуморального иммунитета представлено в таблице 2. Количество В-лимфоцитов у больных достоверно не отличалось от нормы. У всех больных содержание IgE до лечения было значительно повышенным, и только после лечения Пропесом снизилось до нормы.

Таблица 2.

Состояние В-звена иммунитета у больных в процессе лечения (M±m)

Группы обследованных лиц	Кол-во	CD22 ⁺ (%)	IgG (%)	IgE общ (кЕЛ)
Контроль	20	15,9±3,2	11,4±0,9	26,3±1,5
<u>1-я БА</u>				
до лечения	57	18,4±1,2	15,9±0,7*	60,4±2,1*
после лечения	57	16,2±1,1	12,4±0,5**	28,1±1,8**
<u>2-я ХК</u>				
до лечения	26	18,1±0,9	15,7±0,5*	63,5±1,9*
после лечения	26	17,1±0,1	14,2±0,1	56,4±2,1
<u>3-я ОК</u>				
до лечения	25	18,7±0,8	15,5±0,4*	59,3±2,3*
после лечения	25	16,1±0,5**	11,9±0,2**	30,1±2,9**
<u>4-я (базисное лечение)</u>				
до лечения	35	18,5±0,4	16,1±0,3*	64,8±2,7*
после лечения	35	17,9±0,5	15,1±0,2**	49,4±2,5**

Примечание: * – достоверность различий в сравнении с показателями у лиц контрольной группы (p<0,05).

** – достоверность с данными до лечения (p<0,05).

Как говорилось выше, в данном исследовании основное место отводилось изучению некоторых иммунологических показателей до и после проведенного лечения Пропесом. При обследовании группы больных до лечения определены

следующие изменения в группе цитокинов (таблица 3.): концентрация ИЛ-1 α в сыворотке крови у больных БА, которые лечились Пропесом на фоне базовой терапии была определенно увеличена в сравнении со здоровыми людьми ($p < 0,05$).

До лечения показатели ИЛ-1 α , ИЛ-4, ФНО- α , ИНФ- γ до лечения во всех группах исследуемых больных достоверно не отличались. После проведенного лечения вместе с определенной выше положительной динамикой клинической симптоматики был определен целый ряд изменений цитокинового профиля. Так, уровень ИЛ-4 в сыворотке крови пациентов, которые получали лечение Пропесом, достоверно снизился в сравнении с таким до лечения и не отличался от показателей у здоровых лиц. Сывороточный уровень ИНФ- γ до лечения во всех группах больных был достоверно ниже, чем у здоровых лиц. После лечения в группах больных, получавших Пропес, отмечалось значительное увеличение уровня ИНФ- γ , причем наиболее значительно увеличивался уровень этого показателя под влиянием сочетанного применения Пропеса на фоне базисной терапии.

Таким образом, принимая во внимание полученные данные про снижение ИНФ- γ в период обострения БА, с точки зрения его значения в патогенезе воспаления, мы считаем, что в период обострения БА возможно нарушение интерлейкин-1-опосредованной продукции ИНФ- γ Th1-клетками, что в числе других факторов приводит к недостаточному синтезу данного цитокина клетками-продуцентами. Активация макрофагальной составляющей иммунитета, которое имеет место при обострении БА, может способствовать повышению продукции макрофагами веществ, ингибирующих синтез ИНФ- γ . О наличии воспалительных явлений в остром периоде БА с некоторой долей вероятности свидетельствует повышение в сыворотке крови типичных воспалительных цитокинов ИЛ-1 α и ФНО- α , тогда как снижение содержания ИНФ- γ может свидетельствовать о недостаточности факторов, которые ограничивают реализацию воспаления. С этих позиций эффект ИНФ- γ при воспалении стоит расценивать как противовоспалительный.

Таблица 3.

Показатели производства некоторых цитокинов у больных до и после лечения (M±m)

Показатели	Здоровые люди, n=20	Больные БА, лечившиеся Пропесом, n=57 (1)		Больные ХС, лечившиеся Пропесом n=26 (II)		Больные ОК, лечившиеся Пропесом, n=25 (Ш)		Больные, получавшие обычную терапию n=35 (IV)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ИП-1α	80,4±10,1	733,6±104,8*	530,0±121,6	734,5±103,2*	650,8±87,9**	733,4±101,5	450,1±50,1	731,2±100,4	690,1±16,7
		4725±675,0*	4083±680,5	4719±598,4*	4517 ±432,1**	4725±670,0	3525,0±550,0	4720±650,0*	2010±10,5
In vivo	30,0±2,2	11,0±1,5*	4,3±0,7	12,1±1,3*	0**	11,0±1,4*	21,1±5,7	11,2±1,2*	25,1±9,2
ИП-4, пг/мл	25,1±1,5	81,3±13,5*	27,0±6,3**	82,1±11,9*	29,4±3,1**	81,3±12,4*	25,7±0,9**	80,9±11,9*	75,1±15,1
ФНО-α, пг/мл	25,0±4,0	561,0±12,2*	44,0±7,8**	547,0±11,2*	37,0±1,3**	560±11,7*	25,1±10,2**	561±11,9*	230,1±0,2**
ИНФ-γ, пг/мл	127,8±14,5	64,7±8,25*	100,4±8,9**	62,6±10,8*	114,4±13,7**	64,6±6,3*	139,1±11,4	69,1±2,1*	81,1±1,1*

Примечание: * – достоверность различий в сравнении с показателями у лиц контрольной группы (p<0,05).

** – достоверность с данными до лечения (p<0,05).

Выводы

1. Применение Пропеса в комплексной терапии у больных бронхиальной астмой, хронической и острой крапивнице способствует нормализации иммунологической реактивности организма.

2. Применение Пропеса вызывает повышение количества Т-лимфоцитов, нормализацию соотношения субпопуляций Т-лимфоцитов.

3. Комплексная терапия с применением Пропеса у больных бронхиальной астмой, хронической и острой крапивницей выявила непрямые признаки снижения активности Th-2 – составляющей иммунной системы, что свидетельствует о нормализации уровня ИЛ-4 в сыворотке крови.

4. Нормализация уровня сывороточного ФНО- α – одного из факторов, который дестабилизирует тучную клетку, может рассматриваться как положительный эффект лечения Пропесом, что способствует снижению клинических проявлений как у больных бронхиальной астмой, так и у больных хронической и острой крапивницей.

5. При лечении больных бронхиальной астмой Пропесом, сохраняется высокий уровень спонтанной продукции ИЛ-1 α , возможно, в ответ на длительное поступление аллергенов.

6. Для острого периода бронхиальной астмы и крапивницы характерно не зависящее от степени тяжести острого воспалительного процесса снижение концентрации в сыворотке крови ИФН- γ . Это может быть патогенетической предпосылкой для использования препаратов ИФН- γ и его модуляторов для терапии больных бронхиальной астмы и острой крапивницы.

7. Включение Пропеса в комплексное лечение заболеваний бронхиальной астмы, хронической и острой крапивницы приводит к сокращению сроков пребывания в стационаре.

Полный вариант статьи можно посмотреть на сайте www.nir.com.ua

СПОСОБЫ УЛУЧШЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ КОМБИНИРОВАННОЙ ХИМИО- И ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ЛИМФОМАМИ

С. А. СИВКОВИЧ, А. А. ГУБАРЕВА, Ю. В. ПАВЛЕНКО,
Н. А. ТОМИЛИНА, Т. В. СЫЧЁВА, Л. Б. КУЦЕНКО, О. И. РУДАЯ
Киев, Институт онкологии АМН Украины

Решение вопроса об улучшении результатов лечения больных злокачественными лимфомами (ЗЛ) является самым сложным в онкологии, невзирая на то, что при применении адекватных методов лечения больных ЗЛ можно вылечить [5]. Сложность заключается в том, что диагностические клетки этой нозологической формы онкопатологии являются составляющей иммунной и кроветворной систем организма, которые имеют значительную функциональную гетерогенность. ЗЛ практически могут возникать в любом органе и иметь многообразную гистологическую картину, клинические проявления и прогноз. Если опухоль первично возникает из лимфоидной ткани, расположенной не в костном мозге, а в лимфатических узлах или органах, такое заболевание отражается термином ЗЛ. При образовании злокачественной опухоли в лимфоидной ткани любого органа (печени, толстой кишке, головном мозге и др.) к термину ЗЛ добавляется название органа, в лимфоидной ткани которого эта опухоль обнаружена на момент установления диагноза (например, ЗЛ головного мозга).

У больных ЗЛ нередко со временем происходит распространение опухолевых клеток из первичного очага в костный мозг и колонизация их в других органах и тканях. В таких случаях пользуются термином „ЗЛ с лейкемизацией”. Для уточненной характеристики ЗЛ, то есть выделение самостоятельных нозологических форм, используется несколько характеристик морфологического субстрата опухоли. Последняя классификация лимфоидных новообразований ВОЗ (2001) основывается на морфологических, иммунофенотипических и молекулярно-генетических признаках, присущих и отличных для каждого из отмеченных заболеваний.

В последние годы состоялись значительные изменения во взглядах на лечение больных ЗЛ. Отныне считается, что стандартная комбинированная химио- и лучевая терапия ЗЛ направлена не только на стабилизацию злокачественного процесса, но и на вылечивание больных.

Программы лечения ЗЛ направлены на максимальную эрадикацию опухолевых клеток химиопрепаратами и лучевой терапией, что позволяет значительно продлить период ремиссии и жизнь больных. Но эти методы, к сожалению, вызывают депрессию и нарушение иммунной, сердечно-сосудистой и пищеварительной систем, что в дальнейшем приводит к неблагоприятным последствиям – развитие гипоплазии костного мозга, повышение риска развития инфекционных и вирусных заболеваний, ухудшение хода заболевания, влечет за собой возникновение метастазов и рецидивов опухолевого процесса.

Неминуемые многочисленные курсы полихимиотерапии и последующая лучевая терапия одновременно с позитивным эффектом (редукция опухоли) имеют и общетоксическое влияние на макроорганизм. Проявляется это в возникновении агранулоцитоза, токсично-аллергического гепатита, миокардиодистрофии, хронического пиелонефрита и т.д.. Поэтому для эффективного лечения больных ЗЛ без побочных явлений и реакций (достижение длительной ремиссии, вылечивание больных, минимизация токсичного эффекта химио- и лучевой терапии) используются многообразные лекарственные средства сопровождения, которые хотя и являются представителями разных фармакологических групп (витамины, ферменты, антикоагулянты непрямого действия, антиоксиданты, гепатопротекторы), объединяются в общий термин "терапия сопровождения".

Среди препаратов этой группы особенно следует отметить лекарственные средства, основной механизм действия которых является фетотерапевтическое влияние [4].

Над возможностью использования биологически активных компонентов эмбриональных клеток животных ученые работают на протяжении длительного времени. Достаточно отметить, что существует большое количество патентов, посвященных этому вопросу. В основе практически всех разработок лежит измельчение как отдельных органов и тканей эмбрионов с последующей экстракцией с помощью физиологического раствора растворимых белков полученного гомогената, а также добавление многообразных консервантов.

Ярким примером таких разработок является патент 1979 г. "Экстракты зародышевых тканей органов животных, применяемые как средства, стабилизирующие органические функции человека" (L. Gerard). Автор предла-

гает проводить экстрагирование изотоническим раствором натрия хлорида гомогенатов смешанных тканей зародышей животных в первой половине беременности, и после добавления консерванта со следующей ультрафильтрацией использовать их для лечения довольно обширного спектра заболеваний человека. Значительное количество авторов патентов предлагают использовать экстракты отдельных органов или тканей для лечения соответствующих заболеваний человека. Как правило, большинство исследователей используют экстракты ткани зародышей животных в первую половину беременности, т.е. в период интенсивного роста уже сформированного эмбриона. Естественно, что именно в этот период есть факторы, которые стимулируют процесс роста. В то же время имеются необходимые факторы контроля дифференцирования клеток, которые бы не разрешали превратиться процессу в неуправляемый.

В тканях эмбрионов факторы, которые стимулируют рост, находятся в активном состоянии и переходят в экстракты, не требуя дополнительной активизации, тогда как факторы контроля процесса роста и факторы дифференцирования у сформированного плода заблокированы. Это объясняется тем, что они являются низкомолекулярными белками, которые входят в состав высокомолекулярных белков-предшественников, которые полностью инактивируют их функциональность и активность только после их выхода из состава такого высокомолекулярного предшественника.

Цель исследования – реализация вышеупомянутых условий как основы создания препарата сопровождения Пропес[®], производимого Киевским научно-производственным предприятием "НИР". При получении препарата Пропес[®] из гомогенатов тканей эмбрионов животных в первой половине беременности экстрагировались растворимые белки и пептиды. После инактивации функции стимуляции процессов роста входящие в состав экстракта белки подвергались контролируемому протеолизу с использованием иммобилизованных ферментов с целью активации функции регуляции процессов дифференцировки клеток.

Другими словами, все исходные экстракты проходили две стадии обработки: необратимую инактивацию факторов, которые стимулируют процессы роста и выделение из белков-предшественников факторов дифференцирования в активной форме. Только после этого был создан препарат с необходимым терапевтическим эффектом. Другими словами,

была создана основа для развития фетотерапевтического направления профилактики и лечение злокачественных заболеваний человека [1-5].

Таким образом, исходя из сказанного выше, препарат Пропес[®] представляет собой комплекс эмбриональных пептидов и свободных аминокислот, обладающий выраженной функцией инициации и регуляции процессов дифференцировки клеток с полностью заблокированной функцией стимуляции ростовых процессов.

Материалы и методы. Наблюдали 103 больных неходжкинской лимфомой (НХЛ) (группа, которой назначался Пропес[®] – 30 человек, контрольная группа – 73 человека) и 84 больных лимфогранулематозом – ЛГМ (51 человек, которым назначали Пропес[®], и 33 – контрольная группа). Это были тяжелобольные, у которых диагностировали III-IV стадии патологического процесса с поражением легких, костей, печени, костного мозга. Согласно вариантам заболевания, больные ЛГМ были распределены таким образом: смешанноклеточный вариант – 35, лимфоидное преобладание – 6, нодулярный склероз – 12, лимфоидное истощение – 29. У 2 больных нодулярный склероз объединялся со смешанноклеточным вариантом. У всех больных диагноз был гистологически верифицирован. Больных НХЛ по морфологическим параметрам распределили следующим образом: лимфома большеклеточная – 25, мелкоклеточная – 20, лимфобластная – 30, лимфоплазмочитарная – 10, пролимфоцитарная – 11, без уточнения варианта – 7. Клиническое стадирование НХЛ проводилось по классификации Ann Arbor (1971). Подавляющее большинство больных (91,4%) получала химио- и лучевую терапию.

К моменту проведения химио- и лучевой терапии у больных наблюдалось характерное увеличение лимфатических узлов как одна из основных клинических признаков ЗЛ. Но в патологический процесс были втянуты как поверхностно расположенные периферийные, так и внутриполостные лимфатические узлы. Поражение подчелюстных лимфатических узлов выявлено у 6 больных, шейно-надключичных – у 54, подключично-подмышечных – у 51. Поражение медиастанальных лимфатических узлов при инструментальных исследовательских приемах выявлено у 37 больных, причем у 3 из них это патологическое состояние объединялось с мета-

стазами в легочную паренхиму. Лимфоидная ткань лимфатического глоточного кольца (лимфатическое кольцо Вальдейерова) была втянута в патологический процесс у 3 больных. Специфическое поражение лимфатических узлов, расположенных ниже диафрагмы, было таким: поражение параортальных лимфатических узлов – у 15 больных, брюшинных – у 3, пахово-подвздошных – у 25, бедренных – у 6. У 16 больных зарегистрировано специфическое поражение органов и тканей: селезенки – у 6, почек – у 1, вилочковой железы – у 1, грудной железы – у 1, паренхимы печени – у 1, перикарда – у 1, теменной части головного мозга – у 1, мягких тканей – у 3, кожи – у 1. У некоторых больных опухолевый процесс распространился на структурные компоненты опорно-двигательного аппарата: большеберцовая кость – у 1, бедренную кость – у 2, подвздошную кость – у 1, грудину – у 1, верхнюю челюсть – у 1, позвонки шейно-грудного и поперечно-поясничного отделов позвоночника – у 4. У 5 больных диагностирована лейкемизация костного мозга. У больных контрольной группы было аналогичное распространение патологического процесса.

Оценку клинического эффекта проводили на основе изучения жалоб, физических данных со стороны внутренних органов, размера лимфатических узлов и зон поражения. Наблюдали за биохимической и клеточной составной периферийной крови, содержанием больших гранулоцитарных лимфоцитов в ней, а также за изменениями в анализах мочи и на электрокардиограмме. Определяли возможность токсичного влияния препарата на организм больного на основе данных вышеупомянутых исследований. Контрольные исследования проводили в процессе, и после введения препарата Пропес®.

Наличие признаков общей интоксикации (слабость, уменьшение массы тела свыше 10 кг за 1 месяц, потливость, повышение температуры тела), а также болезненность в очагах поражения регистрировали у 112 из 187 (58,8%) больных. Всем больным введение препарата Пропес® в том или другом режиме было завершено.

Результаты и их обсуждение. Пропес® применяли у больных ЗЛ как на основе химио-, так и полихимиотерапии. Эту группу больных сравнивали с контрольной группой больных с идентичным заболеванием и распространением, которым Пропес® не вводили, но проводили аналогичное лечение. Общие симптомы интоксикации и резорбция опухолевых масс умень-

шались в исследуемой группе значительно быстрее, чем в контрольной. Показатели периферийной крови, несмотря на проведение химио- и лучевой терапии, были стабильными или снижались незначительно. Так, количество эритроцитов до лечения составляло в среднем $(3,80 \pm 0,13) \times 10^{12}$ в 1 л, а после лечения – $(6,85 \pm 0,61) \times 10^{12}$ в 1 л, соответственно. Абсолютное количество лимфоцитов увеличивалось, в частности больших гранулодержащих лимфоцитов с $(40,61 \pm 0,67)$ клеток до $(66,12 \pm 0,75)$. У больных контрольной группы клеточный состав крови, а также количество больших гранулодержащих лимфоцитов закономерно уменьшались при проведении химио- и лучевой терапии в среднем на 30,8%.

Ни у одного больного независимо от режима введения при применении Пропеса® осложнений не наблюдали. Все больные ЗЛ находились в состоянии ремиссии на протяжении 0,5-2 лет. За весь период введения Пропеса® каких-либо изменений в субъективном или объективном состоянии не наблюдали. Рецидивов основного заболевания или обострение сопутствующей патологии не возникало. Отдаленные результаты свидетельствуют, что у большинства больных на протяжении 5 следующих лет также отмечается ремиссия.

У всех больных исчезали симптомы общей интоксикации, и уменьшалась опухолевая масса. Вместе с тем отмечалось улучшение физикальных и инструментальных (рентгенологических, ультразвуковых, эндоскопических) данных со стороны внутренних органов, которое характеризует улучшение общего состояния и уменьшение симптомов общей интоксикации. Биохимические показатели крови оставались за весь период введения Пропеса® стабильными, а содержание билирубина даже снижалось – от $(11,5 \pm 2,0)$ ммоль/л в начале лечения до $(10,4 \pm 2,2)$ ммоль/л в конце его.

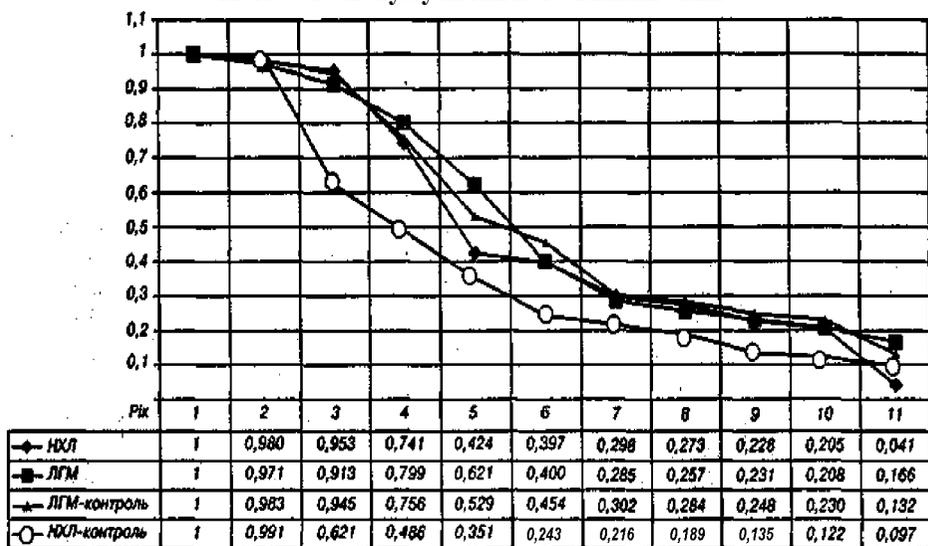
Клеточный состав периферийной крови также оставался стабильным. В частности, следует отметить, что количество больших гранулодержащих лимфоцитов (показатель естественной киллерной активности) увеличивалось вдвое – от $60,57 \pm 0,70$ до $120,07 \pm 0,75$. Анализ мочи существенным образом не изменялся.

Анализируя количество лейкоцитов в периферийной крови до и после химио- и лучевой терапии больных НХЛ на фоне введения препарата Пропес®, установили, что после цитостатической терапии сравнительно с обыч-

ным (без Пропеса®) лечением больных, оно не уменьшалось, а наоборот, увеличивалось. До лечения – $(5,98 \pm 0,95) \times 10^9$ в 1 л, после лечения – $(7,78 \pm 0,41) \times 10^9$ в 1 л. У больных ЛГМ на фоне введения препарата Пропес® количество лейкоцитов после цитостатической терапии не уменьшалось сравнительно с обычным (без Пропеса®) лечением, а оставалось стабильным: до лечения – $(7,01 \pm 0,92) \times 10^9$ в 1 л, после лечения – $(7,25 \pm 0,79) \times 10^9$ в 1 л.

Показатель пятилетнего выживания больных НХЛ исследуемой группы составлял $(42,36 \pm 1,14)\%$, контрольной группы – $(35,10 \pm 0,78)\%$, больных ЛГМ – $(62,12 \pm 0,68)\%$, контрольной группы – $(52,93 \pm 0,97)\%$ (рисунок).

Показатель кумулятивного выживания



Выживание больных злокачественной лимфомой, которым в схеме лечения применен препарат Пропес®, и в контрольных группах

Выводы. Таким образом, у больных ЗЛ в процессе проведения цитостатической терапии с применением препарата Пропес® основные гематологические показатели существенно не изменялись, что дало возможность провести полихимиотерапию в полном объеме. Следует отметить, что показатели больших гранулоцитарных лимфоцитов при лимфогранулематозе после лечения на фоне введения препарата Пропес® имеют тенденцию к повышению, пятилетнее выживание больных достоверно увеличивается.

Список литературы

1. *Бобров О. Е., Бучнев В. И., Найшитетик В. Я.* Паллиативные и повторные операции при осложненном раке ободочной кишки // Сб. науч. работ "Новые технологии в хирургии". – К., 1997. – С. 18.
2. *Бобров О. Е., Бучнев В. И., Найшитетик В. Я.* Перспективы использования препарата Пропес[®] при лечении метастатических опухолей печени // Сб. работ науч. конф. "Актуальные проблемы панкреатогепатобилиарной сосудистой хирургии". – К., 1998. – С. 22.
3. *Бобров О. Е., Бучнев В.И., Найшитетик В. Я.* Профилактика и лечение острого послеоперационного панкреатита с использованием сандостатина, препарата Пропес[®] и антиоксидантов // Там же. – С. 23.
4. *Бобров О. Е., Найшитетик В. Я.* Применение препарата Пропес[®] в хирургии и онкологии // Матер. междунар. конф. "Актуальные проблемы госпитальной хирургии". – К., 1999. – С. 5.
5. *Бобров О. Е., Найшитетик В. Я., Мендель Н. А.* Первый опыт применения препарата Пропес[®] в хирургии и онкологии // Науч. вестник. Ужгород, унта. – Ужгород, 1999. – С. 7.
6. *Радзиховский А. П., Бобров О. Е., Бучнев В. И. и др.* Эволюция взглядов на лечение больных острым некротическим панкреатитом // Сб. работ науч. конф. «Актуальные проблемы панкреатогепатобилиарной сосудистой хирургии». – К., 1998. – С. 38.

* Лечебное дело, №7, (октябрь-ноябрь), Киев "Здоровье", 2005, с.65-69

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПРЕПАРАТА ПРОПЕС® (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ)

**В.В. ЗАХАРЕНКО, В.Я. НАЙШТЕТИК, И.Г. КУДРЯВЦЕВА,
Н.И. ШАРЫКИНА, Т.А. КАРАЦУБА, А.А. ХАВИЧ**
Институт фармакологии и токсикологии АМН Украины;
НПП “НИР”, Киев, Украина

Препарат Пропес® – 1,5% раствор продукта протеолиза белков эмбрионов КРС. В состав препарата входят биологически активные свободные аминокислоты и низкомолекулярные пептиды.

Объект и методы. В представленной работе приведены данные экспериментального исследования фармакологической активности препарата Пропес®. При изучении острой токсичности препарата было установлено, что он принадлежит к малотоксичным веществам. LD₅₀ для мышей при подкожном введении составлял 16,1 мл/кг, при внутрибрюшинном – 6,4 мл/кг.

Изучение противоопухолевой активности Пропеса® проводилось на широком спектре экспериментальных опухолей, что отвечает современным требованиям к экспериментальным тест-системам. Разовая доза препарата составляла 1/4-1/10 LD₅₀.

В исследовании были использованы следующие модели экспериментальных опухолей: саркома 45, саркома 180, меланома В-16, аденокарцинома молочной железы Са755, лимфосаркома Плисса, лейкемия L-1210, лимфолейкоз Р-388, эпидермальная карцинома легких Льюиса, карцинома Герена.

Результаты.

При сравнении полученных данных с критериями потенциальных противоопухолевых препаратов было показано, что активность препарата около 90% торможения роста опухоли наблюдалась на 3-х моделях (саркома 180, аденокарцинома молочной железы Са 755, лимфосаркома Плисса), активность торможения роста опухоли около 70% – наблюдалась на 4 моделях опухолей. Следует также отметить, что значительного противолейкозного действия препарат не проявлял (лейкемия L-1210, лимфолейкоз Р-388).

Таким образом, было доказано в эксперименте, что Пропес[®] проявляет выраженный противоопухолевый эффект на значительный спектр изучаемых опухолей.

Кроме изучения противоопухолевого действия, были проведены исследования антиметастатической активности Пропеса[®]. При исследовании метастазирующей эпидермальной карциномы легких Льюиса было отмечено количество метастаз и их объем. Препарат вводили в режиме 90 мг/кг от массы тела через каждые 48 часов, всего 6 введений. Полученные результаты свидетельствовали о способности Пропеса[®] тормозить распространение метастаз в легких практически на 100%.

Препарат Пропес[®] проявлял иммуномодулирующее действие и способность влиять на маркеры дифференцирования. Было показано, что Пропес[®] (90 мг/кг) приводит к увеличению Lyt-2 положительных клеток спленоцитов, числа Lyt-2⁺ среди лимфоцитов крови и к снижению Thy-1⁺ в периферической крови. Показано, что препарат способен повышать количество активированных CD8⁺/Leu23⁻ клеток, которые экспрессируют антиген клеточной активации Leu23; рост количества CD3⁺/DR⁺ и CD3⁻/DR⁺ – клеток с увеличением маркера клеточной пролиферации HLA-DR. Пропес[®] также способен проявлять поликлональную активацию, повышать количество как Т-лимфоцитов CD3⁺/16⁺56⁻, так и клеток, которые проявляют NK-активность CD3⁺/16⁺56⁺. Значительно увеличивалась субпопуляция Leu19⁺ – клеток, а также Leu 19(CD56)- клеток, которые экспрессируют рецепторы к интерлейкину-2, что свидетельствует о способностях Пропеса[®], как иммуномодулирующего препарата.

Кроме описанных исследований, было проведено изучение влияния на воспалительные процессы и на систему кроветворения.

Выводы: Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что Пропес[®] проявляет ярко выраженное противоопухолевое, антиметастатическое и анальгетическое действие, стимулирует ангиогенез, гемопоез, активизирует отдельные звенья иммунной системы.

* Приложение к журналу “ОНКОЛОГИЯ” – Т. 6; № 3, стр.36-37; 2004.

РОЛЬ И МЕСТО ПРЕПАРАТОВ ПРОПЕС® И ИНФЛАМАФЕРТИН В ЛЕЧЕНИИ ФУРУНКУЛЕЗА.*

М.П. ПИНЧУК, А.М. ПИЛЕЦКИЙ
Киевская городская клиническая больница №8.

Стафилококковый хронический сепсис или фурункулез по обыкновению лечат хирурги, которые saniруют гнойные источники и назначают антибактериальную терапию. Мы хотим привлечь внимание к иммунологическому аспекту лечения этой патологии, с целью возможности избежания назначения антибиотиков, которые чаще всего ведут к дальнейшей хронизации заболевания.

Ведущим в этиологии этого заболевания лежит глубокое поражение разных звеньев антиинфекционной защиты в результате агрессивнотоксичного влияния инфекционного агента на фоне снижения эффективности защиты того или иного показателя иммунитета. Кроме того, в результате применения антибиотиков происходит дальнейшее повреждение разных звеньев антиинфекционной защиты. Поэтому, по нашему мнению, комплексный подход к лечению фурункулеза должны содержать следующие принципы:

- Санация гнойного и первичного источников инфекции, которыми в большинстве случаев оказывается персистирующий стафилококк в носу и горле;
- Снижение патогенной агрессивности и количества возбудителя;
- Коррекция иммунного статуса в зависимости от того, какое из звеньев иммунной защиты повреждено;
- Активация специфического антителогенеза;
- Устранение последствий интенсивной антибиотикотерапии.

Иммунный статус – это состояние иммунной системы пациента на данный момент исследования. Общепринятым в клинической практике является исследование иммунной системы по стандартным наборам показателей: Т-общие лимфоциты, Т-активные, Т-супрессоры, Т-хелперы и В-лимфоциты. При этом заболевании обязательно осуществляется диагностика стафилококковой этиологии: или микробиологически – высеив на наличие патоген-

ных штаммов стафилококка с гнойного источника из носа или горла, как первичных источников, или по титру стафилококкового антитоксина в крови и по его динамике (3). Кроме этого, общепринятым исследованием при фурункулезе является исследования некоторых показателей фагоцитоза – фагоцитарное число, индекс фагоцитарной активности, индекс завершенности фагоцитоза.

Результаты изучения свойства к поглощению нейтрофильных гранулоцитов периферической крови (по латексному тесту) позволили сделать вывод о незначительном снижении процента фагоцитоза с неизменным уровнем фагоцитарного числа, независимо от продолжительности заболевания, и также мало зависели от частоты рецидивов и других клинических факторов.

Таким образом основные постоянные изменения при этом заболевании регистрировались в уровне процентного содержания клеточного состава иммунокомпетентных клеток, в то время как уровень иммуноглобулинов А, М, G и показатели фагоцитоза в 85% случаев не совпадали с клиническим течением заболевания.

Диагностическая ценность показателей для определения тактики дальнейшего лечения заключается в следующем.

В связи с тем, что Т-система иммунитета реализует иммунный ответ клеточного типа, который оказывается в однотипных иммунокомпетентных клетках и характеризуется специфичностью, а В-система, которая отвечает за реализацию гуморального ответа продукцией антител, под контролем Т-системы, и сила ее ответа зависит от специфичности, силы и кратности антигенного влияния, т.е. достаточной антигенности возбудителя, то количество клеток Т-системы должна повышаться, как и уровень иммуноглобулинов, хотя их общий уровень не всегда отображает уровень специфических иммуноглобулинов.

Хелперные Т-клетки, присоединяясь к антигенам, которые расположены на поверхности В-клеток, секретируют гормоноподобные вещества, называемые лимфокинами, которые осуществляют толчок к обмену информацией между основными группами клеток иммунной системы (Т-, В- лимфоциты и макрофаги) и в конечном итоге, оказывают содействие делению и дифференцированию В-клеток. Таким образом, мощный защитный потенциал В-клеток может реализоваться только при наличии двух сигналов: роль перво-

го сигнала играет антиген, который представлен макрофагом рецептора В-клетки. Роль второго – антиген, связанный с поверхностью В-клетки и такой, что взаимодействует с рецептором Т-клетки (Т-хелпером), т.е. помогает трансформации при взаимодействии колониестимулирующего фактора В-лимфоцита в плазматические клетки, которые вырабатывают антитела и играют роль в усилении иммунного ответа. Кроме этого, Т- и В- лимфоциты, которые имеют способность к иммунологической памяти, при повторном контакте с антигеном должны отвечать усиленной и ускоренной реакцией.

Супрессорные Т-клетки подавляют иммунный ответ на данный антиген спустя некоторое время после его начала, и благодаря производству своих противовоспалительных лимфокинов, приводят к хронизации инфекционного процесса.

Как уже упоминалось, иммунная система является многофакторной сетью клеток, которые взаимодействуют синхронно между собой. Был исследован ряд рутинных показателей клеточного иммунитета, в том числе необъективно отброшенным методом розеткообразования циркулирующими Т- (и их субклассами) и В-лимфоцитами. Дело в том, что иммунокомпетентные клетки очень активно делятся, дифференцируются, обмениваются информацией и потому нуждаются в высоком энергообеспечении. Под влиянием инфекционного агента поднимается энергообмен и метаболизм иммунных клеток, а именно процесс розеткообразования и нуждается в значительных затратах внутриклеточной энергии и регулируется внутриклеточным уровнем циклических нуклеотидов. В то время как при определении группопринадлежности иммунокомпетентных клеток с помощью моноклональных антител оказывается только фенотипичная принадлежность к той или другой группе иммунокомпетентных клеток. И этот метод также не лишен методических погрешностей. При применении метода розеткообразования достоверность показателей уровня процентного содержания того или иного класса иммунокомпетентных клеток, под контролем подсчета абсолютного их количества, обеспечивалась тщательным соблюдением технических аспектов выполнения методики согласно Viggo (7), и Чередееву (4), а также согласно требованиям аккредитационного сертификата лаборатории № ПТ-0160/06 от 19.05.2006г., и их обязательным сравнением с клиническими проявлениями патологического процесса.

Анализ анамнеза и изучение клинической картины и протекания заболевания особенно у больных, пораженных антибиотикостойкими штаммами, показало, что возникает продолжительное течение гнойного процесса, часто без температурной и лейкоцитарной реакций.

Мы не систематизировали наших больных по каким-либо группам и клиническому состоянию, а так же по иммунологическим показателями, а подходили в каждом конкретном случае к назначению индивидуального курса терапии, но с соблюдением изложенных в начале работы общих принципов лечения данной патологии. Так, например, для того, чтобы иммунная система работала корректно и слаженно с системой нейрогуморальной регуляции, нужно не одно какое-либо вещество, а их полный набор и в достаточном количестве. Так, в иммунном ответе принимают участие белки (ферменты, гормоны, антитела и др.), липиды, углеводы, порфирины (гемм, цитохром, гемоглобин и др.), пептиды (глутатион, ансерин, карнозин, тимозин, вилозен и др.), производные аминокислот с гормональной функцией (тироксин, катехоламины и др.), никотинамид, никотинадениндинуклеотид.

Невозможен полноценный иммунный ответ так же без участия витаминов. Так, например, без витамина В₁₂ не могут делиться никакие клетки. Фолиевая кислота (витамин В₉) обеспечивает деятельность костного мозга (принимает участие в размножении стволовых клеток). Контроль ее уровня является одним из профилактических мероприятий онкозаболеваний крови, особенно у детей.

Синтез этих витаминов нарушается обычно при наличии дисбактериоза или дисбиоза кишечника, как следствие применения при предыдущем лечении антибиотиков. Кроме результатов применения антибиотиков, причиной возникновения дисбактериоза может быть нарушение процесса эффективного желчевыделения (хронические холециститы, застой желчи в пузыре, вследствие изменений его формы (перегибы, перетяжки), хронические холангиты, дискинезии желчных путей.

1. Основываясь на всем вышеизложенном, нами была предложена и успешно применяется больше двадцати лет следующая методика лечения хронического стафилококкового сепсиса с клинической манифестацией в виде фурункулеза. В случае наличия гнойного источника (фурункул, карбункул, гидроденит и дру-

гие формы стафилококковой инфекции кожного покрова или подкожной клетчатки, которые абсцедируют), необходимо вскрытие такового хирургическим путем и местная санация антисептиками (диоксидин, хлоргексидин, мирамистин и др.), а также пассивное или активное его дренирование. Если же в данный момент нет гнойного очага, который явным образом манифестирует, то необходим поиск первичной ячейки стафилококковой инфекции микробиологическими методами и методами определения иммунологического статуса (у 96% больных был значительно повышен уровень В-лимфоцитов), который, в случае значительного снижения Т-клеточных факторов иммунной защиты, в любой момент может манифестировать, поэтому обязательно должны быть санированы вышеназванными антисептиками (1-2 раза в день на протяжении 10 дней). Как правило, таким источником является нос или зев с персистирующими там патогенными штаммами стафилококка. Микробиологический посев крови у таких больных по обыкновению не обнаруживает наличия стафилококка, кроме тяжелых случаев заболевания.

2. Следующим этапом должно быть снижение агрессивности (вирулентности) стафилококка методом пассивной иммунизации с введением антистафилококкового иммуноглобулина внутримышечно по 100 ед. 1 раз на 3-5-7 день в количестве 5-7 инъекций.
3. Для восстановления нарушений в иммунном статусе, если имело место снижение уровня Т-общих и Т-хелперных клеток на 10-40% и при наличии выраженной интоксикации, с целью иммунокоррекции этих показателей по обыкновению применялся полиоксидоний внутримышечно по 0,006 № 10. Если же такие нарушения комбинировались с нарушением фагоцитарных показателей, использовался галавит внутримышечно по 0,1 № 10, как препарат, направленный на стимуляцию макрофагальной функции. Если имело место снижение этих показателей на 50% и более, особенно в объединении со снижением уровня В-лимфоцитов, то этим больным для иммуномодулирующей терапии применяли препарат “Пропес[®]” (производство НПП „НИР”, г. Киев) в/м по 2,0 мл ежедневно № 10. Целесообразность применения препарата “Пропес[®]”, который является комплексом пептидов и свободных

аминокислот, полученных из эмбриональных тканей крупного рогатого скота (КРС), обусловлена, по нашему мнению, а так же по работам Н.В. Тимофеева-Ресовского и Ж. Медведева (1965 г.) и работе [1-2], 2006 г., необходимостью иммунокомпетентных клеток в высоком энергообеспечении. Действие препарата “Пропес[®]”, как иммуномодулятора, заключается в нормализации энергообеспечения иммунокомпетентной клетки, и, таким образом, стабилизации ее митоза и апоптоза, и, в конце концов, оказывает содействие восстановлению баланса разных типов иммунокомпетентных клеток, с дальнейшей нормализацией информационного взаимодействия между ними через цитокиновый ряд. В случаях, когда при наличии выраженного гнойного процесса отсутствовали клинические признаки воспаления – повышенная температура, “недозревающий” гнойник, а при иммунологическом исследовании по обыкновению оказывалось значительное снижение или даже отсутствие Т-супрессоров, лимфокины которых действуют противовоспалительно, тогда применение препарата “Пропес[®]” заменялось на применение препарата “Инфламафертин” (производство НПП “НИР”), который производится из зачаточной плаценты КРС и выборочно возобновляет уровень Т-супрессорных лимфоцитов, или им дополнялось применение препарата “Пропес[®]” в тех случаях, когда имело место значительное снижение остальных показателей клеточного иммунитета. “Инфламафертин” применялся нами по следующей схеме: в/м по 2,0 мл через день №4, перерыв 7 дней (в случаях покраснения кожи в месте инъекции и/или повышение температуры тела), потом, после прекращения этих явлений, продолжали применение Инфламафертина в/м по 2,0 мл через день №6.

4. Кроме того, чтобы нормализовать образование предшественников плазматических клеток и усилить их способность к делению, с целью дальнейшего увеличения производства специфических антистафилококковых антител, делались комплексные усилия для борьбы с кишечным дисбиозом и восстановлением уровня содержимого комплекса витаминов группы В (В₁₂, В₉, В₁, В₆) при участии микроэлементов цинка и селена:

- a. диетой или их пероральным введением в составе комплекса “Тритинат Плюс”;
- b. улучшением поступления в кишечник желчи, как регулятора рН кишечной среды, в которой живут и размножаются кишечные симбионты, применяя препараты Уролесан, Урсохол, Холосас и др.;
- c. экзогенным пополнением количества кишечных симбионтов препаратами Симбитер, Карине, Канадский йогурт;
- d. конкурентным взаимодействием между *B. Subtilis* (за счет ее экзогенного поступления в препарате Субалин) и патогенными штаммами кишечной микрофлоры.

Такое комплексное воздействие на возбудитель и иммунную систему позволило добиться длительной ремиссии при хроническом течении фурункулеза.

С целью исключения возможности рецидивов стафилококкового фурункулеза после окончания такого цикла комплексного лечения проводилась специфическая активная иммунизация для обучения иммунной системы эффективно и продолжительно противостоять патогенным штаммам стафилококка. Для этого проводилось специфическое воздействие на защитные возможности ретикулоэндотелиальной системы кожного покрова стафилококковым анатоксином и на региональные лимфоузлы стафилококковой вакциной.

Иммунизация осуществлялась по модифицированной нами методике Проскурова [5-6], и заключалась в следующем: с интервалом в 1 неделю проводилось одноразовое одновременное объединенное подкожное введение стафилококкового анатоксина и стафилококковой вакцины в возрастающих дозах (разовую дозу делили пополам для левой и правой стороны тела) под лопатку, в плечо и бедро в возрастающих количествах 0,5 мл, 1 мл и 2 мл для стафилококковой вакцины и стабильной дозы 0,5 мл для стафилококкового анатоксина 1 раз в неделю.

В тех случаях, когда в течение полугода наступал рецидив, специфическую иммунизацию повторяли, но только по схеме и дозированием первой недели.

Применение такого комплексного и индивидуального подхода в лечении 236 больных стафилококковым хроническим сепсисом (фурункулезом) позволяло или полностью избавить их от рецидивов заболевания в 94% случаев или добиться ремиссии на срок до 2-3 лет в 6% случаев.

Эта работа не является теоретическим исследованием, а дает практическую схему эффективного лечения фурункулеза без применения антибиотиков.

Литература.

1. Знаменская Т.К., Похилько В.И., Розова Е.В., Ковалева Е.М., Костюкова Е.А. “Изучение влияния Цереброкурина® и липина на изменения митохондриальной ткани мозга крысят в условиях экспериментальной модели гипоксии” Врачебное дело, №8, 2006 г., с. 84-89.

2. Знаменская Т.К., Похилько В.И., Ковалева Е.М., Розова Е.В., Костюкова Е.А. “Некоторые клинико-экспериментальные аспекты патогенеза, диагностики и лечения перинатальных асфиксий у новорожденных” Новости медицины и фармации, №7, 2007, с. 24-25.

3. Световидова В.М. “Лабораторная диагностика, специфическая профилактика и терапия стафилококковых инфекций” Стафилококковая инфекция. Межвузовский сборник, 1975, с. 80-84.

4. Чередеев А.М. “Феномен спонтанного розеткообразования (Е-розетки) и его значение для клинической иммунологии» МРЖ, №2; раздел XX, 1977, с. 30-39.

5. Проскуров В.Ф. “Рациональная методика лечения стафилококковым антифагином” Сов. мед., 1973, №10, с. 151.

6. Проскуров В.А. “Лечение анатоксином и антифагином стафилококковых пневмоний у детей раннего возраста” Вопросы охраны материнства и детства, 1969, т. 14, №11, с. 85.

7. Viggo Y. «Technical aspects of the rosette technique for detecting human circulating B- and T- lymphocytes.» Scand. J. Marinator., 1974, 13, №5, pp. 361-369.

* «Новости медицины и фармации», №19(227), ноябрь 2007г., с.24-25.

ВИКОРИСТАННЯ ВІТЧИЗНЯНОГО ПРЕПАРАТУ ПРОПЕС® В АЛЕРГОЛОГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ*

ПАВЛО ВІКТОРОВИЧ ГРШИЛО

к.м.н., асистент кафедри загальної практики (сімейної медицини)

ЛІЛІЯ ДМИТРІВНА ВІТИК

к.м.н., асистент кафедри загальної практики (сімейної медицини)

Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця

Алергія – це імунна реакція організму, що супроводжується пошкодженням власних тканин. В цьому визначенні закладений патогенез алергічної реакції і та якість, яка відрізняє її від нормальної імунної реакції. Це ж визначення виключає із специфічних всі псевдоалергічні (неімунні) реакції, в основі розвитку яких відсутній імунологічний механізм.

Дослідження імунології останніх років сприяли розвитку напрямку, що присвячений проблемам імуномодуляції, який базується на успіхах вивчення механізмів функціонування імунної системи та регуляції імунних реакцій. Особливо це стосується вивчення функціональної активності імунокомпетентних клітин шляхом аналізу продукції цитокінів, які відіграють роль медіаторів, що забезпечують кооперативну міжклітинну взаємодію. За матеріалами Других зборів Британської Групи, цитокінами вважають групу клітинних регуляторів: лімфокінів, монокінів, інтерлейкінів та інтерферонів, що продукуються цілим рядом клітин організму та відіграють вирішальну роль при фізіологічних та патологічних реакціях. Вони є додатковими необхідними факторами, які сприяють проліферації клітин, їх кінцевому диференціюванню, блокують їх подальший ріст. Цитокіни являються обов'язковими чинниками здійснення ендогенної регуляції всіх ланок імунітету, гемопоєзу, запалення і міжклітинної взаємодії. До спільних ознак всіх цитокінів відносять поліфункціональну активність, здатність до утворення регуляторної мережі, в якій елементи можуть виконувати як синергічну, так і антагоністичну роль

Останнім часом отримані дані щодо ефективності проведення імунокорекції у пацієнтів з алергічними захворюваннями верхніх дихальних шляхів, кропив'янки. Імуномодулятори, які отримують з тканини чи клітин вилочкової залози, відносять до істинних імуномодуляторів, так як ці препарати активно беруть участь в процесах міжклітинної взаємодії та мають переважно тропність до лімфоїдних клітин. До них відносять тімалін, т-активін, тімостимулін, а також близькі до них за механізмом дії синтетичні аналоги – тімоген та бестим. Використання цих препаратів при алергічних захворюваннях вважається доцільним, введення цих препаратів у схеми лікування є патогенетично виправдане внаслідок зниження активності лімфоцитів Th 2 – типу, а також цитокінів ІЛ-4, ІЛ-5, що приводить до нормалізації імунної відповіді на антигени. Крім того, використання тімічних імуномодуляторів у хворих на алергічні захворювання, як правило, супроводжується зниженням рівня імунологічної недостатності, яка завжди пов'язана з алергічною патологією.

Більш ніж у 80% поєднана патологія пов'язана з враженням органів травлення, що призводить до всмоктування не повністю розкладених компонентів їжі. В нормі харчові продукти розкладаються до речовин, що не мають сенсibiliзуючих властивостей (амінокислоти та інші антигенні структури), а кишкова стінка непроникна для нерозщеплених продуктів, котрі мають чи можуть мати сенсibiliзуючі властивості або здатність викликати псевдоалергічні реакції. При екзокринній недостатності цей процес порушується.

В патогенезі алергічних та псевдоалергічних проявів левова частка належить холестазу та вторинній панкреатичній недостатності.

Застій жовчі викликає порушення бар'єрної і дезінтоксикаційної функції печінки, що підсилює антигенне навантаження на імунну систему та призводить до пошкодження її компонентів токсичними з'єднаннями, котрі надходять з травного тракту.

Печінка складається не лише з гепатоцитів, але і з клітин, що формують строму і відносяться до імунної системи – фіксованих макрофагів (клітин Купфера). Варто зазначити, що клітини Купфера відносяться до макрофагів, котрі відіграють основну роль в презентації антигену. Ендотеліальні ж клітини печінки сприяють продукуванню медіаторів запалення та

імунітету (ІЛ - 1, ІЛ – 6). Гепатоцити під впливом зовнішніх стимулів синтезують та секретують деякі компоненти системи компліменту (С3, В-фактор), а також інтерлейкіни (ІЛ - 6, ІЛ – 8). Під впливом цитокінів гепатоцити продукують білки гострої фази запалення, котрі являються факторами механізму гомеостазу та направлені на захист організму від патогенних агентів і різноманітних чужерідних компонентів.

Печінка відіграє основну роль в регуляції рівня антигенів, котрі надходять з просвіту кишківника чи інших органів в системний кровообіг, а з нього – в лімфоїдні органи. Таким чином, клітини печінки асоційовані з широким спектром біологічно активних молекул, котрі відіграють важливу роль в процесі запалення та імунітету.

Розвиток фундаментальної та прикладної імунології призвів до розуміння того, що функції імунної системи можуть суттєво змінюватися (в сторону підсилення чи пригнічення) під впливом різноманітних ендогенних і екзогенних факторів. Як наслідок з'явився новий клас фармакологічних засобів – імунотропні препарати, котрі представляють собою синтетичні, біотехнологічні та природні речовини, що здатні впливати на різноманітні ланки імунної системи і, внаслідок цього, змінювати силу, характер та напрямок імунних реакцій.

Препарат **Пропес**[®] представляє собою унікальний комплекс пептидів та вільних амінокислот, отриманих в результаті специфічного протеолізу білків з ембріональної тканини великої рогатої худоби. Препарат розроблений вченими Науково – виробничого підприємства «НІР», місто Київ, наділений імуномодулюючою та протипухлинною дією. Впливає на процеси клітинного та системного імунітету: стимулює функціональну активність хелперів та мононуклеарних фагоцитів, має виражені імуномодельючі властивості, попереджує розвитку аутоімунних процесів. Сприяє прискоренню відновлювальних процесів та корекцій порушень функцій імунної системи. Препарат має виражені антиоксидантні ефекти, покращує функцію печінки.

На базі алергологічного відділення №2 Київської міської клінічної лікарні №8 було проведено алергологічне та імунологічне обстеження 80 хворих на поліноз, бронхіальну астму та кропив'янку. Вік обстежених нами осіб коливався від 18 до 48 років, середній вік становив $(34,5 \pm 3,25)$ років, що відповідає віковій структурі АЗ в Україні. Серед 28(35%) пацієнтів

з полінозом було 16 (57,2%) чоловіків та 12 (42,8%) жінок, 22(27,5%) хворих на бронхіальну астму включали 8(36,4%) чоловіків та 14(63,6%) жінок, а 30(37,5%) пацієнтів з кропив'янкою складали 12(40%) чоловіків та 18(60%) жінок . Середня тривалість захворювання на поліноз складала $5,4 \pm 1,5$ років і коливалася від 1 до 9 років, бронхіальну астму – $7,5 \pm 0,8$ та 3 -6 років відповідно, пацієнти з кропив'якою мали гостру форму захворювання. Хворі були розподілені шляхом рандомізації на 2 групи, які репрезентативні за статтю, віком, тривалістю і тяжкістю клінічного перебігу захворювання. В основну увійшли 50 хворих, які з метою лікування отримували стандартну етіо-патогенетичну терапію в поєднанні із застосуванням імунокоригуючого засобу **Пропес**[®]. Контрольну групу склали пацієнти, які з метою лікування отримували лише стандартну терапію при даних нозологіях. Отже, після комплексного обстеження та встановлення діагнозу, хворим проводився курс запротокованого лікування з проведенням імунокорекції та без неї. Крім того, клінічно-функціональному обстеженню піддалися 20 здорових осіб без клінічних ознак будь-яких алергічних захворювань.

Діагноз полінозу, бронхіальної астми, кропив'янки встановлювався на підставі скарг, даних алергологічного анамнезу, результатів алергологічного (шкірний прик-тест з ПА) та лабораторного імунологічного дослідження (визначення рівня CD-19, CD-3, CD-4, CD-8, індексу Th/Ts, рівнів ІЛ-13, γ -ІНФ, загального та алерген-специфічного IgE), дослідження ФЗД, а також результатів клінічного та інструментального оториноларингологічного обстеження.

Після проведення дослідження по індивідуальній чутливості Т-лімфоцитів до **Пропесу**[®] виявилось, що 86,2% пацієнтів чутливі до середньотерапевтичної дози, яка і була використана для лікування. Схема лікування: 2мл препарату вводили внутрішньом'язево через день до десяти ін'єкцій.

Результати аналізу змін стану клітинного імунітету у хворих свідчать про достовірно більш низький рівень числа Т-лімфоцитів (CD3+) у хворих в групах, що вивчаються в порівнянні з контрольною групою.

Динаміка рівня субпопуляцій лімфоцитів у хворих на поліноз, бронхіальну астму, гостру кропив'янку в процесі лікування (M±m)

Група обстежених осіб	Кількість (n)	CD3+, %	CD19+, %	CD4+, %	CD8+, %	CD4+/CD 8+
1-ша група (поліноз)	28	45,6 ± 1,2 *	17,3 ± 1,1 *	35,1 ± 0,8 *	17,6 ± 1,3 *	2,01 ± 0,08 *
		46,2 ± 0,9 *	16,8 ± 1,0 *	34,6 ± 0,9 *	18,1 ± 1,1 *	1,91 ± 0,06 *
а) до лікування	28	64,9 ± 0,6 **	8,0 ± 0,7 **	38,6 ± 1,1 **	26,8 ± 1,2 **	1,44 ± 0,06 **
		51,1 ± 1,2	15,1 ± 1,1	35,0 ± 0,8	20,4 ± 0,8	1,72 ± 0,9
2-га група (бронхіальна астма)	22	48,3 ± 1,1 *	18,9 ± 1,2 *	33,3 ± 1,0 *	16,4 ± 1,1 *	2,03 ± 0,07 *
		49,8 ± 1,2 *	20,1 ± 1,1 *	32,8 ± 1,2 *	17,1 ± 1,2 *	1,92 ± 0,09 *
б) після лікування	22	66,3 ± 1,1 **	7,8 ± 1,1 **	39,4 ± 1,1 **	24,9 ± 1,2 **	1,59 ± 0,06 **
		53,9 ± 0,6	15,9 ± 1,3	34,1 ± 1,2	19,1 ± 1,0	1,79 ± 0,9
3-я група (гостра кропив'янка)	30	53,2 ± 0,7 *	16,4 ± 1,2 *	35,1 ± 0,7 *	18,9 ± 1,1 *	1,86 ± 0,06 *
		55,1 ± 1,2 *	13,6 ± 1,1 *	35,9 ± 1,2 *	19,6 ± 1,2 *	1,86 ± 0,05 *
б) після лікування	30	62,0 ± 2 1,1 **	9,0 ± 1,2 **	38,6 ± 1,0 **	26,8 ± 1,2 **	1,45 ± 0,04 **
		57,3 ± 0,9	12,9 ± 0,7	36,2 ± 0,8	21,3 ± 1,0	1,70 ± 0,09
контроль	20	61,3 ± 1,0	8,2 ± 1,2	38,2 ± 1,4	27,1 ± 1,4	1,71 ± 0,15

Примітка: * – вірогідна різниця в порівнянні до здорових осіб (P < 0,05);

** – вірогідна різниця в порівнянні з показниками контрольної групи (P < 0,05); жирним шрифтом позначені результати основної групи

Результати, що наведені в таблиці, свідчать що у обстежених пацієнтів був досить низький рівень CD4+ і особливо CD8+ лімфоцитів до лікування. На тлі проведеної терапії вище згадані показники нормалізувались у пацієнтів основної групи (в якості імуномодулятора отримувала **Пропес**[®] за зазначеною схемою), а в контрольній групі спостерігалась тенденція до покращення деяких показників, але вони не досягнули рівня здорових осіб.

При проведенні комбінованого лікування не спостерігалось жодного випадку побічної дії чи алергічної реакції на введення **Пропесу**[®], що свідчить про високу безпечність даного препарату.

Висновки:

1) Включення в схеми лікування таких алергічних захворювань, як поліноз, бронхіальна астма, гостра кропив'янка імуномодуючого препарату **Пропес**[®] викликає підвищення рівня Т-лімфоцитів, нормалізацію імунорегуляторного індексу.

2) Використання **Пропесу**[®] в комплексній терапії у хворих на поліноз, бронхіальну астму, гостру кропив'янку сприяє нормалізації імунологічної реактивності організму.

3) Терапія в поєднанні з імуномодуючим засобом **Пропес**[®] призводить до більш швидкої нормалізації імунного статусу хворих на поліноз, бронхіальну астму, гостру кропив'янку, підвищує вміст Т-лімфоцитів із супресорною активністю.

4) Поєднання стандартних схем лікування полінозу, бронхіальної астми, гострої кропив'янки з імуномодуючою терапією **Пропесом**[®] є безпечним способом лікування.

Література:

- 1) В.В.Захаренко, В.Я. Найштетик, И.Г. Кудрявцева и др. Фармакологические свойства препарата Пропес (экспериментальное исследование) // Отчёт Института фармакологии и токсикологии АМН Украины, г.Киев, 1993г.
- 2) Калинин А.В. достижения в лечении хронических болезней печени с

применением эссенциальных фосфолипидов // Росс. Журн. Гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1998. – Т.111, №2. – С.89-91.

- 3) Конгресс ЕААС1 25-й ежегодный (Вена, Австрия, 10-14 июня 2006г.) острая и хроническая крапивница // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. №3 (04) 2006.
- 4) Скакун Н.П., Шматько В.В., Охрімівч Л.М., Клиническая фармакология гепатопротекторов. – Тернополь, 1995. – С.270.

* Ж. "Клінічна імунологія, алергологія та інфектологія". Спецвипуск №2, 2010, с.1-3.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ПРОПЕС® В АЛЛЕРГОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ*

Л.В. КУЗНЕЦОВА,

д.м.н., профессор, зав.кафедры клинической, лабораторной иммунологии и
аллергологии, НМАПО им. П.П. Шупика

Известно, что за последние два десятилетия частота аллергических заболеваний существенно возросла, особенно в экономически развитых странах с неблагоприятной экологической ситуацией. В настоящее время уже известно более 20 тысяч аллергенов и их количество продолжает возрастать. Установлено, что генетическая предрасположенность к аллергии носит полигенный характер и включает генетический контроль функции субпопуляций Т-лимфоцитов, повышенной продукции IgE, генетический контроль гиперреактивности бронхов. В последние годы показано, что выхлопные газы, табачный дым за счет содержания в них таких поллютантов как NO₂, SO₂ или NO усиливает функцию Т-хелперов и продукцию IgE, что способствует аллергизации организма. Кроме того, воздействуя на эпителиальные клетки воздухоносных путей, они способствуют их активации и продукции провоспалительных цитокинов, которые в свою очередь, оказывают токсическое действие на эпителиальные клетки, способствующие развитию аллергического воспаления [1,2,11,12].

Известно, что в лечении аллергологических больных (бронхиальная астма, поллиноз, крапивница и т.д.) существуют два основных направления – медикаментозная терапия (применение ингаляционных β₂-агонистов, кромогликата или недокромила натрия, ингаляционных кортикостероидов, антилейкотриеновых препаратов, антигистаминных и др.), а также гипосенсибилизация, которая заключается в преимущественно инъекционном введении в организм больного возрастающих доз аллергенов, к которым установлена повышенная чувствительность, с целью ее снижения, что приводит к уменьшению или полному исчезновению клинических симптомов или естественной экспозиции аллергенов [5,6]. Выявление у данных больных Т-иммунодефицитных состояний, сочетающихся с выраженной сенсибилизацией организма к причинным аллергенам, установление свойств лимфоцитов стимулировать пролиферацию клеток в условиях регенерации тканей и разработка эффективных способов иммунокоррек-

ции. Открывают в настоящее время новые возможности совершенствования комплексной терапии этого заболевания, основанные на использовании иммуномодуляторов. Как результат этого появился новый класс иммунорегуляторов, которые представляют собой синтетические, биотехнологические и природные вещества, которые способны влиять на различные звенья иммунной системы. Препарат Пропес[®] (П) представляет собой уникальный комплекс регуляторных пептидов, которые получены в результате специфического протеолиза белков из эмбриональной ткани крупного рогатого скота. Препарат обладает способностью к иммуномодуляции и противоопухолевому действию, стимулирует функциональную активность мононуклеарных фагоцитов и клеток - природных киллеров, то есть активизирует неспецифические иммунные реакции организма. Угнетает продукцию провоспалительных цитокинов при аллергических заболеваниях. Формирование противовоспалительного действия Пропеса в значительной мере обусловлено влиянием на медиаторы воспаления, при этом происходит стимуляция систем, инактивирующих эти биологически активные вещества, что приводит к снижению их концентрации в крови и коже [4,6]. Некоторые авторы отмечают, что существенные изменения иммуногенеза Пропес может вызывать как при непосредственном воздействии на различные образования иммунной системы, так и опосредованно, прежде всего, через систему нейроэндокринной регуляции [8,9,12]. Кроме лимфоцитов П обладает способностью достоверно повышать активность основных клеток неспецифической защиты – фагоцитов, снижать сенсibilизацию организма к чужеродному белку, повышать резистентность, достоверно увеличивает количество Т-супрессоров, Т-хелперов 2 и угнетает ИЛ-4 [2,3,7,9]. Поэтому, можно предположить, что воздействие П вызывает стимуляцию Т-супрессоров и Th2, участвующих в регуляции процесса антителообразования и угнетения продукции ИЛ-4.

1. Изменения иммунологических показателей при лечении аллергологических больных при помощи Пропеса[®] на фоне базисной терапии.

Нами изучена эффективность и механизм лечебного действия П при комплексной и специфической иммунотерапии у больных с аллергопатологией.

С целью оценки состояния иммунологической реактивности организма до и после лечения был использован следующий комплекс иммунологических показателей, отражающий количественное и функциональное состояние Т- и В-лимфоцитов (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD22⁺, CD4⁺/CD8⁺, РБТЛ на ЛМ, ЛПС *Echerichia coli*, Con-A, уровень Ig A, M, G, содержание общего и спе-

цифического IgE, фагоцитоз, показатели аутоиммунизации и цитокиновый профиль (ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ФНО- γ , ИНФ- γ).

Всего было обследованно 164 больных. Основываясь на данных клинико-лабораторного обследования больные были разделены на следующие группы: 1 контрольная группа (50 человек), которые получали традиционное лечение без П; 2 группа (30 человек), больные поллинозом (Пол), которым было показано применение П, 3 группа (100 человек) – больные бронхиальной астмой (БА) которым было показано применение П; 4 группа (34 человек) – больные, страдающие острой и хронической крапивницей (ОХК), которые только получали П - терапию на фоне базисного лечения. Контрольную группу составили 20 здоровых доноров крови без признаков хронических заболеваний (15 мужчин и 5 женщин) в возрасте от 18 до 55 лет. По клиническим проявлениям все группы были сходны между собой. Сравнимые группы однородны по возрасту, полу, тяжести, характеру течения заболевания, клинико-функциональным проявлениям и другим показателям. При лечении П инъекции вводили внутримышечно по 2, мл в течение 10-14 дней, 1 раз в день. Общих и местных реакций при проведении лечения П не наблюдалось.

Поскольку П действует практически на все патогенетически значимые звенья аллергического воспаления, целью нашего исследования явилось изучение цитокинового профиля - продукции ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ФНО- α и ИНФ- γ ; основных маркеров клеток иммунной системы (CD3 $^+$, CD4 $^+$, CD8 $^+$, CD4 $^+$ /CD8 $^+$, CD22 $^+$), РБТЛ с ЛМ, Con-A, ЛПС *Echerichia coli*, классы иммуноглобулинов IgG, IgM, IgA сывороточный, IgE общий и специфический, аутоиммунные комплексы и содержание фагоцитирующих клеток (поглотительная способность и NBT-тест), как в сыворотке крови, так и в бронхоальвеолярном смыве (БАС) у больных бронхиальной астмой.

Перед проведением иммунологического исследования крови у всех пациентов собирали аллергологический анамнез заболевания, проводили общеклиническое обследование (осмотр, анализ крови, реакцию Вассермана, обследование на ВИЧ-инфекцию, общий анализ мочи, рентгенограмму грудной клетки и придаточных пазух носа, определяли функцию внешнего дыхания, осмотр ЛОР-специалистом), а также осуществляли аллергологические исследования с постановкой скарификационных и внутрикожных проб с основными

группами бытовых, эпидермальных и пищевых аллергенов. У большинства больных БА наблюдалась сенсibilизация бытовыми аллергенами (домашняя и библиотечная пыль, перо птиц 65 (54,2%) человек, реже эпидермальными аллергенами, в том числе дерматофагоидными клещами 31 (25,8%) человек. В остальных случаях 12 (10,2%) больных БАсСХУ страдали аллергией к пыльце злаковых трав (тимофеевка, овсяница, ежа сборная, мятлик луговой) и у 12 (10%) случаев – к пыльце сорняков (полынь, лебеда, пырей и др.). Все обследованные пациенты страдали сопутствующими заболеваниями. В основном это хронические воспалительные процессы в верхних дыхательных путях 85 (70,8%) человек и 15 (29,2 %) человек страдали заболеваниями желудочно-кишечного тракта и печени. Длительность заболевания колебалась от 1,5 месяцев до 17 лет и не всегда соответствовала его тяжести.

Выявление у данных больных Т-иммунодефицитного состояния, сочетающихся с выраженной сенсibilизацией организма к аллергенам пораженного органа, установление свойств лимфоцитов стимулировать пролиферацию клеток в условиях регенерации тканей и разработка эффективных способов иммунокоррекции, открывают в настоящее время новые возможности совершенствования комплексной терапии этого заболевания, основанное на использовании неспецифических иммуномодуляторов. В настоящей работе нами изучена эффективность и механизмы П-воздействия. При выяснении терапевтической дозы П было исследовано сравнительное влияние трех показателей. Доказано, что средняя доза П соответствует лечебной стандартной дозировке. Учитывая стимулирующий либо угнетающий эффект П (эффект расценивали как положительный или отрицательный при условии, что различие с величиной контроля превышало 20%). Необходимо отметить, что наибольшая активация розеткообразующей способности лимфоцитов происходила под воздействием средней дозы П (соответствующей стандартной) у пациентов и не зависела от исходного состояния иммунологической активности.

Таким образом, П оказывает иммуномодулирующее действие на розеткообразующую способность Т-лимфоцитов больных БАсСХУ, что проявляется минимальным влиянием на нормальные показатели изменений функции клеток и стимулирующей при исходно низком уровне у пациентов. Эффект воздействия П зависел от степени угнетения розеткообразующей способности Т-лимфоцитов и дозы П.

Таблица 1

Субпопуляционный состав Т-клеток у больных до и после курса лечения П (М±m)

Группы обследованных лиц	Количество (n=164)	CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD8 ⁺ CD4 ⁺ /CD8 ⁺			
		а	б	а	б
Здоровые доноры	20	60,4±0,25	35,5±0,40	25,1±0,50	1,50±0,04
1-группа (контроль)	а – 50	47,5±1,20*	26,73±0,80 *	18,40±1,58 *	1,39±0,09 *
	б – 50	50,9±1,20	27,90±0,80	19,40±1,50	1,42±0,09
2- группа (Пол)	а – 30	47,5±1,20*	26,73±0,80*	18,40±1,58 *	1,34±0,09 *
	б – 30	54,7±1,90**	30,75±2,90**	21,15±2,50**	1,43±0,09**
3- группа (БА)	а – 100	46,5±1,20*	26,73±0,80*	18,40±1,58 *	1,34±0,09 *
	б – 100	58,7±1,90**	35,75±2,90**	24,15±2,50**	1,50±0,09**
4-группа (ОХК)	а – 34	47,5±1,20*	26,73±0,80*	18,40±1,58 *	1,34±0,09 *
	б – 34	56,7±1,90**	34,75±2,90**	23,15±2,50**	1,48±0,09**

Примечание: а – обследование до лечения;

б – обследование после лечения;

* – достоверные различия с группой здоровых доноров (P<0,05),

** – достоверные различия с данными до лечения (P<0,05).

Состояние В-звена иммунитета у больных у больших до и после курса лечения (M±m)

Группы обследованных лиц	Кол-во	CD 22 ⁺ , %	IgM, г/л	IgG, г/л	IgA, г/л	Общий IgE, КЕ/л
Здоровые доноры	20	25,9±3,2	1,2±0,1	11,4±0,9	2,0±0,3	26,0±4,5
1 группа (Контроль)	а – 50	20,2±1,5	0,7±0,1	13,8±0,6	2,8±0,1	91,4±3,3
	б – 50	21,1±1,4	0,8±0,1	12,9±0,6	2,8±0,1	70,4±3,5
2 группа (Пол)	а – 30	21,2±1,5*	0,8±0,1*	13,8±0,6*	2,8±0,1	91,4±8,3
	б – 30	22,6±2,0**	0,9±0,1**	13,3±0,5**	2,6±0,1	21,3±9,1**
3 группа (БА)	а – 100	21,2±1,5*	0,9±0,1*	13,8±0,6*	2,8±0,1	91,4±8,3
	б – 100	25,6±2,0**	1,1±0,1**	11,3±0,5**	2,1±0,1	7,3±9,1**
4 группа (ОХК)	а – 34	21,2±1,5*	0,8±0,1*	13,8±0,6*	2,8±0,1	91,4±8,3
	б – 34	22,6±2,0**	0,9±0,1**	13,3±0,5**	2,4±0,1	11,3±9,1**

Примечание: а – обследование до лечения;

б – обследование после лечения;

* – достоверные различия с группой здоровых доноров (P<0,05),

** – достоверные различия с данными до лечения (P<0,05).

Нами изучено влияние специфической иммунотерапии (СИТ) в сочетании с П на уровень иммуноглобулинов реактивной природы (IgE общего и IgE специфического к причинным пыльцевым и бытовым аллергенам). Обследовано 23 больных, страдающих БА. Уровень вышеуказанных иммуноглобулинов определяется до, после и спустя 6 месяцев после окончания сочетанной терапии (таблица 3).

Таблица 3

Группы больных	Количество обследованных (n)	Этапы обследования	Исследуемые показатели (КЕ/л)	
			IgE общий	IgE специфический
Больные (СИТ+П)	23	до лечения	168,3±18,9*	10,4±1,4*
	23	после лечения через 6 мес.	148,9±19,1	3,4±1,3**
Здоровые	23	после лечения	103,4±13,1*	2,6±1,2***
			20,6±4,5	0,26±0,02

Примечание: * – различие со здоровыми лицами достоверно, $P < 0,05$

** – различие до и после лечения достоверно, $P < 0,05$

*** – различие до и через 6 месяцев достоверно, $P < 0,05$.

Оказалось, что у здоровых лиц, по данным литературы (Crencos P. S., 1999; Giuszko P. et al., 2000; Hopp R. J., 2003), уровень общего IgE колеблется от 5 до 100 Ке/л. Средние величины иммуноглобулинов у здоровых людей составили: IgE общий; $26,0 \pm 0,02$ Ке/л. Анализируя данные таблицы, следует отметить, что до лечения у больных БАсСХУ уровень IgE общего составил $168,3 \pm 18,9$ Кл/л, что достоверно отличалось от уровня этого показателя у здоровых лиц, а также от верхней границы нормы при определении IgE общего на аппарате фирмы 3М США "Diagnostic systems". Через 6 месяцев после окончания лечения содержание общего IgE достоверно снизилось с $168,3 \pm 118,9$ Ке/л до $103,4 \pm 13,1$ Ке/л ($P < 0,05$). До лечения содержание специфического IgE также достоверно превышало норму ($10,4 \pm 1,4$ Ке/л, $P < 0,05$), однако, в отличие от динамики общего IgE этот показатель достоверно уменьшился сразу же после окончания курса сочетанной терапии ($3,4 \pm 1,3$ Ке/л, $P < 0,05$), а через 6 месяцев после окончания лечения содержание специфического IgE находилось на уровне $2,6 \pm 1,1$ Ке/л ($P < 0,05$).

При изучении показателей аутоиммунизации организма, представленных в таблице 4, можно отметить достоверное увеличение уровня противолечочных антител во всех группах больных до лечения (в реакции потребления комплемента с легочным антигеном (РПК) и уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). Оказалось, что количество ЦИК в процессе лечения больных П на фоне СИТ значительно уменьшилось, а исследуемые показатели РПК в результате воздействия легочного антигена практически не менялись ни в одной из обследованных групп больных и были значительно выше по сравнению со здоровыми лицами.

Исследуемые показатели практически не менялись после проведенного лечения.

Таблица 4

***Динамика показателей аутоиммунизации
в процессе лечения П больных БА ($M \pm m$)***

Группы обследованных лиц	Кол-во	ЦИК, Ед. опт. пл.	РПК, Усл. Ед.
Здоровые доноры	20	$96,1 \pm 12,4$	$4,3 \pm 0,6$
I группа (контроль)	а – 50	$127,0 \pm 8,6$	$17,1 \pm 1,7$
	б – 50	$115,0 \pm 7,1$	$15,1 \pm 1,9$

Группы обследованных лиц	Кол-во	ЦИК, Ед. опт. пл.	РПК, Усл. Ед.
2 группа (СИТ)	а – 30	127,0 ± 8,5 *	17,1 ± 1,7 *
	б – 30	100,0 ± 7,2 **	9,7 ± 2,2 **
3 группа (СИТ+П)	а – 100	127,0 ± 8,5 *	17,1 ± 1,7 *
	б – 100	96,0 ± 7,2 **	4,7 ± 2,2 **
4 группа (П)	а – 34	127,0 ± 8,5 *	17,1 ± 1,7 *
	б – 34	100,0 ± 7,2 **	8,7 ± 2,2 **

Примечание: а – обследование до лечения;

б – обследование после лечения,

* – достоверные различия с группой здоровых доноров (P<0,05),

** – достоверные различия с данными до лечения (P<0,05).

На основании вышеизложенного можно сделать заключение, что лечение СИТ в комплексе с П оказывает определенное влияние на иммунный статус больных БА. Под его влиянием наблюдается тенденция к повышению Т-клеток, функциональной активности Т-лимфоцитов, а также – тенденция к нормализации соотношения иммунорегуляторных клеток.

Пролиферативная активность лимфоцитов у больных до и после лечения представлены в таблице 5.

Выраженность РБТЛ на ЛМ во всех группах обследованных больных была существенно ниже нормы и достоверно не отличалась (P<0,05). После проведения бластообразования лимфоцитов на ЛМ, Кон-А в дозах 20 мкг/мл и 40 мкг/мл к концу лечения больных наблюдалась более высокая эффективность бластообразования на неспецифический митоген ЛМ, что подтверждает активацию функциональных свойств Т-лимфоцитов, в основном Т-хелперов.

Проллиферативная активность лимфоцитов периферической крови у больных до и после курса лечения (M±m)

Группы обследованных лиц	Кол-во	РБТЛ (индекс стимуляции)			
		ЛМ Con-A (Tx)	Con-A (Tc)	ЛПС	
Здоровые доноры	20	26,7±2,1	16,5±1,2	8,1±0,2	5,2±0,2
1 группа (контроль)	а – 50	15,9±1,2 *	6,5±0,2 *	3,2±0,1 *	4,1±1,8 *
	б – 50	16,9±1,1	7,3±0,1	4,1±0,2	4,0±1,6
2 группа (Пол)	а – 30	15,9±1,2 *	6,5±0,2 *	3,2±0,1 *	4,1±1,8 *
	б – 30	20,1±1,2 **	10,7±1,2 **	5,1±0,2 **	4,9±1,5
3 группа (БА)	а – 100	15,9±1,2 *	6,5±0,2 *	3,2±0,1 *	4,1±1,8 *
	б – 100	25,1±1,2 **	16,7±1,2 **	5,1±0,2 **	4,9±1,5
4 группа (ОХК)	а – 34	15,9±1,2 *	6,5±0,2 *	3,2±0,1 *	4,1±1,8 *
	б – 34	20,1±1,2 **	10,7±1,2 **	5,1±0,2 **	4,9±1,5

Примечание: а – обследование до лечения;

б – обследование после лечения;

* – достоверные различия с группой здоровых доноров (P<0,05),

** – достоверные различия с данными до лечения (P<0,05).

Функциональное и количественное состояние фагоцитов в результате комплексного лечения П представлены в таблице 6.

Выявлено, что ПФ, ФЧ и кислородо-зависимый механизм бактерицидности (НСТ-тест) у обследованных больных до лечения в нейтрофильных гранулоцитах (НГ) и моноцитах (М) периферической крови были резко снижены по сравнению со здоровыми лицами ($P<0,05$). В результате П-воздействия эти показатели значительно повысились и соответствовали норме у больных, которые принимали П - иммунотерапию по схеме лечения, а у больных, которые лечились по общепринятой методике (без применения П) - эти показатели практически не менялись и были значительно ниже нормальных величин.

Таблица 6

Функциональное состояние нейтрофильных гранулоцитов периферической крови у больных до и после лечения ($M \pm m$)

Группы обследованных лиц	Кол-во	ПФ, %	ФЧ, %	НСТ-тест, %
Здоровые доноры	20	60,3±2,1	9,2±0,4	30,7±1,9
1 группа (контроль)	а – 50	41,4±2,2	4,4±0,5	18,9±3,5
	б – 50	42,1±2,1	5,1±0,4	19,1±3,1
2 группа (Пол)	а – 100	41,4±2,2 *	4,4±0,5 *	18,9±3,5 *
	б – 100	47,3±1,1 **	6,3±0,7 **	22,0±7,0 **
3 группа (БА)	а – 100	41,4±2,2 *	4,4±0,5 *	18,9±3,5 *
	б – 100	57,3±1,1 **	8,3±0,7 **	30,0±7,0 **
4 группа (ОХК)	а – 34	41,4±2,2 *	4,4±0,5 *	18,9±3,5 *
	б – 34	49,3±1,1 **	7,3±0,7 **	26,0±7,0 **

Примечание: а – обследование до лечения;

б – обследование после лечения,

* – достоверные различия с группой здоровых доноров ($P<0,05$),

** – достоверные различия с данными до лечения ($P<0,05$).

В последние годы появилось множество работ, свидетельствующих об иммунологической недостаточности у больных с воспалительными и аллергическими заболеваниями бронхо-легочной системы [5,6,7,8]. Отмечено, что при БА имеют место серьезные нарушения локального иммунитета, одним из проявлений которого являются дисфункция НГ и макрофагов [8,10,11]. В связи с этим представляло интерес оценить влияние П на функциональную активность НГ и альвеолярных макрофагов (АМ) у больных БА. по сравнению с их исходным уровнем.

Данные, характеризующие изменение показателей функциональной активности альвеолярных НГ и МФ у больных БА на фоне П-воздействия приведены в таблице 7. В результате иммунологического обследования у больных всех групп была выявлена значительная дисфункция альвеолярных фагоцитов, которая выражалась в снижении поглотительной способности клеток по сравнению с контролем ($P<0,05$). Показатели НСТ- теста у больных были незначительно выше, чем в контроле, что свидетельствует о недостаточной выраженности внутриклеточных кислородзависимых механизмов бактерицидности. Оказалось, что в процессе лечения функция альвеолярных макрофагов и НГ восстанавливалась и приближалась к норме ($P<0,05$). Напряженность внутриклеточных кислородзависимых механизмов бактерицидности также нормализовалась ($P<0,05$).

2. Содержание цитокинов в сыворотке крови аллергологических больных в процессе лечения Пропесом®.

Патогенетические механизмы атопического воспаления обращают на себя внимание и вызывают особый интерес аллергологов и клинических иммунологов, при этом большое внимание придается исследованию кооперативных взаимодействий между клетками иммунной системы, обеспечиваемых секрецией и рецепцией цитокинов [1,2,3,12]. Понятие цитокины объединяет в себе большое количество эндогенных биологически активных соединений, включающих интерлейкины (в настоящее время описано около полутора десятков интерлейкинов) интерфероны, колониестимулирующие факторы, трансформирующие факторы, факторы, некротизирующие опухоли, и ряд других соединений [1,2,3,5].

**Изменение иммунологических показателей локального иммунитета
у больных БА в процессе лечения (М±m)**

Показатель	Здоровые доноры	Больные БАсХУ 1 гр. 2гр.-П 3гр.-СИТ+П 4 гр.-СИТ базовая терапия	
1. CD3 ⁺ , %	57,3±1,8	$\frac{44,5 \pm 1,4}{47,8 \pm 1,6}^*$	$\frac{44,9 \pm 1,1}{52,3 \pm 1,4}^{**}$ $\frac{44,6 \pm 1,3}{55,1 \pm 1,2} * \frac{44,5 \pm 1,2}{52,9 \pm 1,6}$
2. НСТ-тест, %	73,6±3,9	$\frac{53,8 \pm 3,7}{60,4 \pm 3,8}^{**}$	$\frac{53,1 \pm 3,8}{59,5 \pm 4,0}^*$ $\frac{52,6 \pm 4,2}{72,2 \pm 4,3} * \frac{53,7 \pm 3,9}{60,9 \pm 4,1}$
3. ФЧ, усл.ед.	5,2±0,3	$\frac{3,4 \pm 0,27}{5,1 \pm 0,29}^*$	$\frac{3,4 \pm 0,26}{4,2 \pm 0,33}^*$ $\frac{3,4 \pm 0,29}{5,0 \pm 0,32} * \frac{3,3 \pm 0,3}{5,2 \pm 0,1}$
4. ПФ, %	38,1±3,4	$\frac{40,3 \pm 3,2}{40,9 \pm 4,1}^{**}$	$\frac{39,8 \pm 3,6}{43,7 \pm 4,1}^{**}$ $\frac{42,9 \pm 3,5}{38,5 \pm 3,8} * \frac{40 \pm 2,9}{41,7 \pm 2,9}$

Примечание: в числителе – показатели до лечения, в знаменателе – показатели после лечения;

* – достоверные различия с группой здоровых доноров (P<0,05),

** – достоверные различия с данными до лечения (P<0,05).

В формировании аллергического воспаления принимает участие множество различных медиаторов воспаления, их функции во многом взаимосвязаны [1,2,6,7], но о течении воспалительного процесса с определенной долей вероятности можно судить по некоторым цитокинам, играющим центральную роль в развитии воспалительной реакции. К их числу относятся интерферон (ИНФ- γ), а также фактор некроза опухолей (ФНО- α) и интерлейкин 1 (ИЛ-1 β) [1,2].

Известно, что попадание в организм антигена активирует макрофаги и вызывает секрецию ими ряда медиаторов, в том числе и ИЛ-1 β , стимулирующего пролиферацию Т-клеток и являющегося главным медиатором развития местной воспалительной реакции при любом типе воспаления [1,2,3,4]. Кроме того, доказано, что в физиологических условиях ИЛ-1 β способен повышать активность Th1-клеток, стимулируя секрецию ими ИНФ- γ [1,2]. В норме доминирующей секреторной формой у человека является ИЛ-1 β , тогда как практически весь ИЛ-2 остается внутри клетки или в связанном с цитоплазматической мембраной состоянии [1,2,3]. При различных патологических процессах имеет место повышение содержания в интерстициальной жидкости ИЛ-1 β [1,2].

Таким образом, при патологическом процессе наибольшую информативность может нести обнаружение в биологических средах организма секреторной формы ИЛ-1 β .

В настоящее время установлено, что у больных atopическими заболеваниями отмечается функциональная несостоятельность Th1 – клеточной системы, степень которой, в числе многих других факторов, обуславливает тяжесть течения аллергического воспаления и приводит к снижению синтеза ИНФ- γ . Кроме того, активация макрофагов при выраженном аллергическом воспалении может приводить к усиленному синтезу ими фактора гиперреактивности, ингибирующего, в свою очередь, синтез иммунных форм интерферона [1,2,3,10].

В связи с этим, преобладание субпопуляций Th2-клеток, ответственных за дифференцирование В-лимфоцитов в IgE- продуцирующие плазматические клетки и снижение физиологического ингибирующего действия ИНФ- γ на синтез IgE, приводит к гиперпродукции IgE.

Известно, что цитокиноопосредованная гиперпродукция IgE играет важную роль в патогенезе иммунной стадии аллергологического воспаления [1,2,3,10].

Именно IgE, по мнению большинства авторов [1,2,3,4,11], является основным патогенетическим звеном в механизме развития любых atopических воспалительных реакций, к числу которых относят и воспаление бронхов при подавляющем большинстве форм бронхиальной астмы [1,2,7,8].

Параллельно с активацией макрофагального звена иммунитета взаимодействие поступившего антигена с предсуществующими фиксированными на мембране тучных клеток антителами класса IgE ведет к активации синтеза лангоситами ряда медиаторов воспаления, в числе которых находится ФНО- α , эффекты которого во многом сходны с действием ИЛ-1 β [1,2,3].

Следует отметить, что при atopическом воспалении ФНО- α также контролирует степень инфильтрации нейтрофилами стенки бронхов, участвует в регуляции экспрессии молекул адгезии, ответственных за избирательную адгезию эозинофилов в очаге воспаления. То есть является медиатором, ответственным за развитие поздней фазы atopической реакции. Кроме того, существует мнение, что ФНО- α , обладая рядом серьезных метаболических эффектов, является веществом, ответственным за хронизацию atopического воспаления [1,2,3,11,12].

Следовательно, данные литературы свидетельствуют, что у больных atopическими заболеваниями, к числу которых относится и БАсСХУ, комплексное определение содержания в сыворотке крови ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ФНО- α и ИНФ- γ может служить маркером выраженности воспалительной реакции, во многом определяющей тяжесть приступного периода заболевания. Кроме того, определение содержания перечисленных выше цитокинов в сыворотке крови больных БАсСХУ на высоте приступного периода может оказаться чрезвычайно важным критерием, позволяющим индивидуально подойти к назначению адекватной противовоспалительной и иммунокорригирующей терапии.

В связи с этим, нам представилось актуальным провести сопоставление содержания в сыворотке крови ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ФНО- α и ИНФ- γ .

Полученные нами данные демонстрируют достоверную зависимость уровня воспалительных и провоспалительных цитокинов в сыворотке крови от тяжести воспалительного процесса. Особенно выраженные нарушения отмечены у пациентов во время тяжелого воспалительного процесса. Поэтому, для уменьшения воспалительного процесса и стимулирования иммуни-

тата у больных использовалось П воздействие. Клетки крови инкубировали в течение 7 часов при 37° С (спонтанный синтез) и стимулировали липополисахаридом (ЛПС) *Escherichia coli* (серотип 055:B5, 10 мкг/мл), “Sigma”. Количественное определение уровня синтеза цитокинов проводили через 3 часа от начала инкубации с интервалом в 1 час. Пробирки охлаждались, центрифугировали 10 минут при 800 g, супернатант отбирали и охлаждали. Дальше выделение цитокинов проводили специфическим методом ИФА.

Вначале были определены оптимальные параметры времени стимуляции синтеза цитокинов клетками крови, что позволяет завершить первую фазу эксперимента (инкубацию) в течение 6-8 часов. Известно, что при стимуляции клеток ЛПС увеличение концентрации ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4 определяется как минимум через 3 часа. Было доказано, что за 6 часов инкубации клетки способны выделять существенное количество цитокинов с тенденцией к их увеличению. Синтез цитокинов за данное время не достигает своего максимума, но имеют достоверную разницу ($p < 0,001$) между стимулированным и спонтанным их синтезом (таблица 8). Найденное время инкубации является достаточным для определения уровня синтеза цитокинов, что позволяет сравнивать уровни иммунокомпетентных клеток у обследованных больных и здоровых людей до наступления динамического равновесия между секрецией и активацией цитокинов.

Способность клеток крови больных синтезировать ФНО- α при стимуляции клеток ЛПС было значительно выше в сравнении с такими же клетками у здоровых людей. Полученные результаты соответствуют данным литературы о способности клеток крови больных синтезировать провоспалительные цитокины в увеличенном объеме *in vitro*, а также об увеличении количества провоспалительных цитокинов в крови больных [1,2,3,7]. Но наибольшее различие между больными и здоровыми донорами выявились при сравнении спонтанной секреции ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-4, которая включает их базальный синтез и синтез, стимулированный ЛПС *E.coli*, который индуцирован минимальным влиянием, что неизбежен при заборе крови. Если клетки здоровых доноров в покое продуцировали небольшое количество цитокинов, то их синтез клетками крови больных без дополнительной стимуляции был на уровне ЛПС-индуцированного синтеза клетками крови здоровых людей – доноров крови.

**Время спонтанного и ЛПС-индуцированного синтеза цитокинов
у аллергологических больных (M±m)**

Показатели (пг/мл)	Время инкубации в часах.						
	1	2	3	4	5	6	7
ФНО-α спонт.А Б индуц. А Б	15,1-2,3	16,8-4,5	17,8-5,8	18,7-4,6	20,7-6,8	25,1-10,1	25,3-5,8
	16,7±5,	26,5±4,5	36,9±6,7	39,8±7,7	46,7±7,9	56,1±12,2	54,2±11,3
	307±11,	300±12,1	320±12,5	380±14,6	430±12,4	501±11,1	500±13,4
	350±10,	360±9,8	400±11,2	457±14,6	530±15,7	630±112	625±100
ИЛ-1β спонт.А Б индуц. А Б	50,9±1,	55,8±4,6	60,8±6,7	65,8±4,5	74,5±5,5	80,4±10,2	76,7±9,7
	450±11,	460,5±14	510±14,8	590±18,9	610±15,6	733±104	734±100
	1345±1	1450±8,9	1560±7,7	1670±10	1760±10	1855±9,6	1850±9,8
	3100±123	3508±120	3608±110	3798±120	3998±128	4725±175	4730±567
ИЛ-4 спонт.А Б индуц. А Б	13,1±1,	13,6±1,4	14,2±1,3	15,9±1,5	20,1±1,2	24,8±2,5	24,9±3,5
	50,1±4,	55,7±2,9	60,1±3,1	68,8±3,4	75,5±3,6	81,3±6,7	81,5±6,5
	150,1±2	160,5±34	170,5±24	210±45	250,4±67	250,1±80	247,1±77
	156,1±3	160,5±45	178,8±32	215±47	268,9±57	260,1±79	260,2±57

Примечание: А – показатели здоровых людей (доноров крови);

Б – показатели больных .

ФНО- α является одним из основных провоспалительных цитокинов, которые отвечают за индукцию клеточного иммунитета, гиперпродукция этого фактора ведет к увеличению синтеза ряда других цитокинов и факторов, которые участвуют в клеточной активации, смещении баланса Th1/Th2- ответа в сторону Th1- ответа.

Тот факт, что даже в период отсутствия внешних аллергологических проявлений, клетки крови оказались способными синтезировать большое количество ФНО- α , что указывает на разбалансированность регуляторных процессов, которые отвечают за поддержание нормального уровня функциональной активности клеток. Данный параметр может быть использованный для выявления атопии. Результаты эффективности лечения больных БАСС-ХУ представлены в таблице 9., где прослеживается закономерность нормализации показателей цитокинов, которые мы изучали в результате лечения П-влияния на фоне рутинной терапии.

Таблица 9

Показатели продукции цитокинов у больных в динамике лечения (M \pm t)

Показатели, (пг/мл)	Группы обследованных больных	Здоровые люди (n= 20)	Больные	
			До лечения	После лечения
ФНО- α		25 \pm 1,5		
	1 гр.(контр.) n= 50 чел.		562 \pm 55,8*	344,7 \pm 3,7**
	2 гр.(Пол) n=30		560 \pm 49,9*	240,8 \pm 3,9**
	3 гр. (БА) n=100 чел.		561 \pm 54,6*	44,7 \pm 3,7**
	4 гр.(ОХК) n=34		563 \pm 53,8*	104,7 \pm 3,7**
ИЛ-1 β		80,40 \pm 10,1		
	1 гр.(контр.) n= 50 чел.		732,6 \pm 100,8*	551,2 \pm 22,1

Показатели, (пг/мл)	Группы обследованных больных	Здоровые люди (n= 20)	Больные	
			До лечения	После лечения
	2гр. (Пол) n= 30 чел.		730,2±101,3*	330,0±21,7
	3гр.(БА) n= 100 чел.		731,7±104,6	79,0±12,6
	4гр.(ОХК) n= 34 чел.		733,6±104,8*	730,0±121,6
ИЛ-2		86,39±11,1	733,6±104,8*	730,0±121,6
	1гр.(контр.) n= 50 чел.		733,6±104,8*	620,0±121,1
	2гр. (Пол) n= 30 чел.		730,9±103,9*	423,0±127,3
	3гр.(БА) n= 100чел		729,5±100,7*	90,0±12,6
	4гр.(ОХК) n= 34 чел.		731,7±99,8*	130,0±12,5
ИЛ-4		25,15±1,5	81,3±13,5*	27,3±6,3**
	1гр.(контр.) n= 50 чел.		82,3±1,5*	57,3±9,1**
	2гр.(Пол) n= 100 чел.		83,3±14,1*	49,3±7,1**
	3гр.(БА) n= 100 чел.		84,1±10,3*	26,3±6,3**
	4гр.(ОХК) n= 34 чел.		79,1±10,1*	37,3±5,3**
ИНФ-γ		25,15±1,5	81,3±13,5*	27,3±6,3**
	1гр.(контр.) n= 50 чел.		81,3±13,5*	77,3±6,3**
	2гр.(Пол) n= 30 чел.		80,3±13,5*	67,3±5,3**

Показатели, (пг/мл)	Группы обследованных больных	Здоровые люди (n= 20)	Больные	
			До лечения	После лечения
	3гр.(БА) n= 100 чел.		81,7±12,5*	25,3±6,3**
	4гр.(ОХК) n= 34 чел.		81,9±11,1*	38,3±5,3**

Примечание: * – достоверная разница в сравнении больных БАсСХУ со здоровыми людьми;
** – достоверная разница до и после лечения больных БАсСХУ.

Обращает на себя внимание нормализация ИЛ-4 и увеличение количества ИЛ-1 β , что объясняется большим количеством аллергенов, которые поступили в организм человека, что является одним из вариантов защитной функции организма человека и проявлением специфического иммунитета – в конце концов к этому стремятся аллергологи, чтобы вылечить больного человека и улучшить его качество жизни.

Полученные нами результаты свидетельствуют о способности клеток крови секретировать цитокины у всех обследованных аллергологических больных в период ремиссии и у здоровых людей. Наиболее ярко эти отличия прослеживаются в случаях спонтанной клеточной реактивности, что позволяет использовать данный параметр в качестве одного с диагностических признаков при оценке иммунологической реактивности и эффективности лечения.

У больных после проведенного лечения количество ФНО- α и ИЛ-4 значительно уменьшилась, а секреция ИЛ-1 β осталась на высоком уровне, очевидно, в ответ на длительное поступление аллергенов.

Итак, данные литературы [1,2,3,4,5,6,11] свидетельствуют, что у больных аллергическими заболеваниями комплексное определение содержимого в сыворотке крови ИЛ-1 β , ФНО- α и ИНФ- γ служит маркером интенсивности воспалительной реакции, во многом определяющем тяжесть заболевания.

Кроме того, определение содержания вышеперечисленных цитокинов в сыворотке крови больных в зависимости от тяжести течения может оказаться чрезвычайно важным критерием, который разрешает индивидуально подойти к назначению адекватной противовоспалительной и иммунокорректирующей терапии, в данном случае П-воздействия.

В связи с этим, нам представляется актуальным проведение сравнения содержимого в сыворотке крови ИЛ-1 β , ФНО- α и ИНФ- γ и клинической характеристики приступов БА больных с целью выявления возможных клинико-иммунологических критериев ее тяжести течения. Были обследованы больные БА при разной степени тяжести патологического процесса: при средней степени тяжести процесса были обследованы больные 3-ей группы, получавшие П-воздействия – 35 человек, при легкой степени тяжести – 25 человек, в состоянии ремиссии – 40 больных БА. Полученные нами данные демонстрируют достоверную зависимость концентрации уровня воспалительных цитокинов в сыворотке крови от тяжести течения БА. В особенности выраженные нарушения отмечены у пациентов во время средней тяжести течения БА. Выявленные нарушения достоверно отличались от значений, в группе сравнения (таблица 10.)

Таблица 10

Уровень ФНО- α , ИЛ-1 β , ИНФ- γ ($M \pm m$) в сыворотке крови при приступе БА при среднем и легком течении (пг/мл)

Цитокины	Приступ БАсСХУ средней степени тяжести (п=35)	Легкое течение БАсСХУ (п=25)	Ремиссия (п=40)
ФНО- α	117,16 \pm 38,45*	86,91 \pm 14,61**	86,09 \pm 29,23***
ИЛ-1 β	108,12 \pm 60,23*	48,57 \pm 32,49**	37,67 \pm 25,38
ИНФ- γ	87,18 \pm 17,51*	84,98 \pm 18,15**	127,18 \pm 94,05

Примечание: достоверности полученных результатов по сравнению тяжести процесса и состояния ремиссии;
 * – приступ БАсСХУ средней тяжести,
 ** – легкое течение БАсСХУ.

Аналогичные изменения отмечены и при анализе уровня ИЛ-1 β в сыворотке крови. При приступе средней тяжести БА отмечено почти десятикратное повышение его сывороточного уровня в сравнении с ремиссией заболевания. Также отмечено трехразовое повышение уровня данного цитокина при приступе БА легкой степени тяжести. Не найдено достоверных расхождений в содержании ИЛ-1 β у пациентов, которые находятся в ремиссии и при легком приступе БА. Отмечен сниженный, в сравнении с группой сравнения, уровень ИНФ- γ при приступе БА любой степени тяжести. Выявленные изменения для средней степени приступа БА и легком приступе БА были практически не различимы в исследуемых группах, но достоверно не отличались от показателей в группе сравнения. Таким образом, при анализе уровне ряда воспалительных цитокинов в сыворотке крови больных БА в приступном периоде разной степени тяжести нами отмечено значительное повышение уровня ИЛ-1 β и ФНО- γ при течении средней степени и умеренное повышение их сывороточного содержания при приступе БА легкой степени тяжести. Данные литературы свидетельствуют, что при воспалительной реакции ИНФ- γ , активируя макрофагальную составляющую иммунитета, являются прямым индуктором синтеза ИЛ-1 β при воспалительной реакции, которая обусловлена влиянием инфекционного агента, в большей степени, и в меньшей степени - при атопическом воспалении [1,2,6,12]. ИЛ-1 β в физиологических условиях способен усиливать продукцию ИНФ- γ путем активации Th1- клеток.

Таким образом, высокая степень взаимосвязи сывороточного содержания ИНФ- γ является физиологической [1,2,5,11]. Исходя из этого, нам представилось интересным провести корреляционное исследование между концентрациями этих цитокинов в приступном периоде БА разной степени тяжести (таблица 11).

Проведенный корреляционный анализ разрешил установить наличие и так. Результатами нашего исследования подтверждается наличие взаимосвязи между концентрациями ИНФ прямой связи между содержащим в сыворотке крови ИНФ- γ и ИЛ-1 β . Установлено, что сила этой связи имеет обратно пропорциональную зависимость от тяжести течения БА. Так, если в период ремиссии БА коэффициент корреляции был близкий к единице ($r = 0,949$), то при легком течении БА, значения коэффициента корреляции составили соответственно 0,726 и 0,59. Возможных коэффициентов корреляции между

другими парами показателей содержимого цитокинов не получено ни в одной группе пациентов.

Таблица 11

Корреляционные связи между исследуемыми цитокинами (r)

Больные БА с приступами	ФНО- α		ИЛ-1 β ИНФ- γ ***
	ИЛ-1 β *	ИНФ- γ **	
Приступы средней степени тяжести (n=35)	-0,15	-0,11	0,59
Приступы легкой степени тяжести (n=25)	0,021	0,123	0,726
Больные БА в состоянии ремиссии (n=40)	0,191	0,124	0,949

Примечание: Корреляционные связи:

- * – между ФНО- α и ИЛ-1 β ;
- ** – между ФНО- α и ИНФ- γ ;
- *** – между ИЛ-1 β и ИНФ- γ .

Итак, результатами нашего исследования подтверждается наличие взаимосвязи между концентрациями ИНФ- γ и ИЛ-1 β в плазме, причем выявлена обратная зависимость между силой описываемой корреляционной связи и тяжестью течения БА, что может свидетельствовать в пользу нарушения иммунорегулирующих механизмов контроля атопического воспаления в зависимости от тяжести течения БА и таким образом обусловить рекомендацию для использования П в схемах лечения.

Принимая к вниманию полученные нами данные, которые свидетельствуют о снижении концентрации сывороточного ИНФ- γ в период обострения БА, а также учитывая его значение в патогенезе атопического воспаления, мы считаем, что в приступном периоде БА возможное нарушение ИЛ-1 β опосредованной продукции ИНФ- γ Th1- клетками, которые в числе других

факторов, возможно, приводят к недостаточному синтезу данного цитокина клетками-продуцентами. Степень выраженности этих нарушений прямо пропорциональна тяжести течения БА. Также не исключено, что активация макрофагальной составляющей иммунитета, которая имеет место при обострении БА, может оказывать содействие повышению продукции макрофагами веществ, которые ингибируют синтез ИНФ- γ .

О выраженности воспалительных явлений у больных БА с определенной долей вероятности свидетельствует повышение в сыворотке крови типичных провоспалительных цитокинов – ИЛ-1 β и ФНО- α , а тогда как сниженное содержание ИНФ- γ может отображать недостаточность факторов, которые ограничивают реализацию атопического воспаления. С этих позиций эффект ИНФ- γ при атопическом воспалении следует расценивать как противовоспалительный.

Таким образом, приступный период БА характеризуется высоким содержанием ФНО- α и ИЛ-1 β в сыворотке крови, которая коррелирует с тяжестью приступов БА.

Таким образом, после проведенного лечения П-воздействием на фоне базисной терапии определены не прямые признаки снижения активности Th-2- составляющей иммунной системы- нормализация уровня ИЛ-4 в сыворотке крови.

Нормализация уровня сывороточного ФНО- α - одного из факторов, который дестабилизирует базофильные клетки, может рассматриваться как положительный эффект лечения П-терапией.

При лечении больных БА на фоне П-терапии сохраняется высокий уровень спонтанной продукции ИЛ-1 β , возможно, в ответ на длительное поступление аллергенов.

Для острого периода БА характерно независимое от степени тяжести приступа снижение концентрации в сыворотке крови ИНФ- γ . Это может быть теоретической предпосылкой для использования препаратов ИНФ- γ в комплексной терапии больных БА.

Включение П-терапии в комплексное лечение заболевания приводит к сокращению сроков пребывания в стационаре, улучшает качество жизни больных.

Проведенное нами исследование также свидетельствует о том, что в результате лечения в комплексе с П-терапией проявляется положительным и

сопровождается важными иммунологическими изменениями, возможно, связанными со снижением аллергической реакции гиперчувствительности немедленного типа.

После проведенного лечения П-терапией определены косвенные признаки снижения активности Th-составляющей иммунной системы – нормализация ИЛ-4 в сыворотке крови.

Детальный анализ динамики клинических, функциональных, аллергологических и иммунологических данных позволил дать общую оценку эффективности лечения.

Оценка эффективности сочетанной методики лечения БА, длительность ремиссии увеличивается на 19,7% а, у пациентов Пол – на 20%, у пациентов ОХК на 25,7%. Причем, это происходит в основном, за счет удельного веса лиц, наблюдавшихся в течение 6 месяцев после выписки из стационара.

Резюмируя полученные данные, можно считать, что благодаря сочетанному применению П-влияния у аллергологических больных на фоне базисной терапии достигается более выраженный и стойкий клинический эффект лечения, уменьшается частота побочных реакций, а также удлиняются сроки ремиссии.

С учетом вышеизложенного были сформулированы показания для применения П в аллергологической практике на фоне базисной терапии: при недостаточной эффективности традиционного лечения, при наличии у больных чувствительности к бытовым и пыльцевым аллергенам, при умеренной Т-хелперной и супрессорной недостаточности и умеренной гиперпродукции IgE и ИЛ-4, при умеренном количественном и функциональном дефиците локального и системного иммунитета.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология //Одесса .- Астро Принт . – 1999 .– 603 С.
2. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. Пособие для студентов, врачей-интернов, иммунологов, аллергологов, врачей лечебного профиля всех специальностей. //Киев: Издательство ООО “Полиграф Плюс”. – 2006. – 482 с.
3. Казмірчук В.Є., Ковальчук Л.В. Клінічна імунологія та алергологія //Вінниця: НОВА КНИГА, – 2006. – 528 с.
4. Клиническая аллергология (под ред. Р.М.Хаитова). М: "МЕДпрессинформ" – 2002. – 624 с.
5. Клиническая иммунология и аллергология. (под редакцией Г.Лолора младшего, Т.Фишера, Д.Адельмана). – М.: Практика. – 2000. – 806 с.
6. Клиническая иммунология //Под ред. акад. РАМН Е.И. Соколова . – М.: Медицина . -1998 . –112 С.
7. Клиническая иммунология и аллергология (в 3-х томах) //Под ред. Йегера, – Перевод с нем. – М.:Медицина. – 1990. – 1616 с.
8. Новые рекомендации по лечению и профилактике бронхиальной астмы. Глобальная инициатива по борьбе с бронхиальной астмой (Global Initiative for Asthma, GINA) – 2007. – 23 с.
9. Пухлик Б.М. Клиническая аллергология в Украине: состояние и нерешенные проблемы // "Імунологія та алергологія". – 1998. – С.14 – 25.
10. Пухлик Б.М. Элементарная аллергология.// Винница. Велес. – 2002. – 148 с.
11. Ройт А., Бростофф Д., Мейл Д. Иммунология //Москва. – Мир. – 2000. – 582 С.
12. Стэнли М.Нагуа, М.Эрик Гершвин Секреты аллергологии и иммунологии. – Перев. с англ.. //М.: “Издательство Бином”. – 2004. – 320 с.

* Из материалов отчета 6-ти летних клинических исследований на базе кафедры клинической, лабораторной иммунологии и аллергологии, НМАПО им. П.П. Шупика, 2010 г.

ПЕРЕЧЕНЬ НАУЧНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ ДЛЯ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ИЗУЧЕНИЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ПРЕПАРАТА ПРОПЕС®

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПРЕПАРАТА ПРОПЕС® (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

В.В. Захаренко, В.Я. Найштетик, И.Г. Кудрявцева, Н.И. Шарыкина, Т.А. Карацуба, А.А. Хавич

Отчет института фармакологии и токсикологии АМН Украины, г. Киев, 1993 г.

ПРОПЕС® И ЦИТОСТАТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ЛИМФОМ

Л.П.Киндзельский, А.А.Губарева, В.Я.Найштетик (Киев).

Материалы сборника научных трудов международной конференции проблем лечения злокачественных новообразований Ужгород, – 1995.

НОВЫЙ УКРАИНСКИЙ ПРЕПАРАТ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

И.В.Касьяненко (Киев).

Материалы научных трудов XIV международной конференции химиотерапевтов. Москва, – 1994.

СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ СТРЕССОВЫХ ЯЗВ ЖЕЛУДКА

О.Е.Бобров, В.Я.Найштетик (Киев). Патент Украины № 17561 от 06.06.97 г.

СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКИХ ОПУХОЛЕЙ ПЕЧЕНИ

О.Е.Бобров, В.Я.Найштетик (Киев). Заявка на выдачу патента № 96062338 от 13.06.96 г.

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ КРОВОТЕЧЕНИЙ ИЗ СТРЕССОВЫХ ЯЗВ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОЙ ТРУБКИ

О.Е.Бобров, В.И.Бучнев, В.Я.Найштетик (Киев). Сборник научных работ, посвященный 75-летию кафедры хирургии Киевской медицинской академии последипломого образования МЗ Украины «Новые технологии в хирургии». Киев, – 1997.

ПАЛЛИАТИВНЫЕ И ПОВТОРНЫЕ ОПЕРАЦИИ ПРИ ОСЛОЖНЕННОМ РАКЕ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ

О.Е.Бобров, В.И.Бучнев, В.Я.Найштетик (Киев) Сборник научных работ, посвященный 75-летию кафедры хирургии Киевской медицинской академии последипломого образования МЗ Украины «Новые технологии в хирургии». Киев, – 1997.

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕПАРАТА ПРОПЕС® ПРИ ЛЕЧЕНИИ МЕТАСТАТИЧЕСКИХ ОПУХОЛЕЙ ПЕЧЕНИ

О.Е.Бобров, В.И.Бучнев, В.Я.Найштетик (Киев). Сборник работ научной конференции, посвященной 80 – летию со дня рождения академика А.А.Шалимова «Актуальные проблемы панкреатогепатобилиарной сосудистой хирургии». Киев,-1998.

**ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО
ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПАНКРЕАТИТА С
ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ САНДОСТАТИНА, ПРЕПАРАТА ПРОПЕС®
И АНТИОКСИДАНТОВ.**

О.Е.Бобров, В.И.Бучнев, В.Я.Найштетик (Киев). Сборник работ научной конференции, посвященной 80-летию со дня рождения академика А.А.Шалимова «Актуальные проблемы панкреатогепатобилиарной сосудистой хирургии». Киев, – 1998.

**ПРИМЕНЕНИЕ ОТЕЧЕСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ПРОПЕС® ПРИ
ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ
ЛИМФОМАМИ**

Материалы научно-исследовательской работы «Разработка методов дезинтоксикации и коррекции гемостаза на основе нормализации кишечной флоры и ферментного состава пищевого канала при помощи новых отечественных препаратов у больных со злокачественными лимфопролиферативными заболеваниями»
УДК616.34-008.87-085. Государственная регистрация № 061944005143.

Шифр темы – 01.04/005-93

**ПРОПЕС® В ЛЕЧЕНИИ ПАНКРЕАТОГЕПАТОБИЛИАРНОЙ
ПАТОЛОГИИ**

И.А.Ковалевская, В.Я.Найштетик, М.В.Земскова (Киев).

Сборник научных работ III-его всемирного конгресса международной панкреатогепатобилиарной ассоциации хирургов. Мадрид, – 1998.

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРЕПАРАТА ПРОПЕС® ПРИ ЛЕЧЕНИИ
БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ КАЛЬКУЛЕЗНЫМ
ХОЛЕЦИСТИТОМ НА ФОНЕ АЛКОГОЛИЗМА.**

О.Е.Бобров, В.Я.Найштетик, В.И.Бучнев, Н. А. Мендель, К.В.Марков.

Науковий вісник Ужгородського університету. Ужгород, – 1999.

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРЕПАРАТА ПРОПЕС® В ЛЕЧЕНИИ
БОЛЬНЫХ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ
КИШКИ НА ФОНЕ АЛКОГОЛИЗМА**

О.Е.Бобров, В.Я.Найштетик, В.И.Бучнев (Киев). Сборник научных трудов «Актуальные вопросы неотложной хирургии органов брюшной полости». Харьков, – 1998.

**ЭВОЛЮЦИЯ ВЗГЛЯДОВ НА ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ
НЕКРОТИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ**

А.П.Радзиховский, О.Е.Бобров, В.И.Бучнев, В.Я.Найштетик, Д.В.Осадковский (Киев). Сборник работ научной конференции, посвященной 80-летию со дня рождения академика А.А.Шалимова «Актуальные проблемы панкреатогепатобилиарной и сосудистой хирургии». Киев, – 1998.

**ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ПРОПЕС®
В ХИРУРГИИ И ОНКОЛОГИИ**

О.Е.Бобров, В.Я.Найштетик, Н.А.Мендель (Киев).
Науковий вісник Ужгородського університету. Ужгород, – 1999.

**ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА ПРОПЕС® В ХИРУРГИИ
И ОНКОЛОГИИ**

О.Е.Бобров, В.Я.Найштетик (Киев). Материалы международной конференции «Актуальные проблемы госпитальной хирургии». Ужгород, – 1999.

ОСОБЕННОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОСЛОЖНЕННОЙ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ У ЖЕНЩИН

О.Е.Бобров, В.И.Бучнев, В.Я.Найштетик, И.Н.Шерметинский (Киев).
Анналы хирургической гепатологии. Москва-Киев, – 1998.

УПОТРЕБЛЕНИЕ ОТЕЧЕСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ПРОПЕС® ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ЛИМФОМАМИ

Киндзельский Л.П., Губарева А.А., Сивкович С.А., Найштетик В.Я. (Киев)
Материалы II Украинской научной конференции с международным уча-
стием «Актуальные проблемы клинической фармакологии». Винница, –
1998.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ФЕТОПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ЛИМФОМАМИ

С.А.Сивкович, А.А.Губарева (Киев)
Институт онкологии АМН Украины, – 2001.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОТЕЧЕСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ПРОПЕС® ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ЛИМФОМАМИ

Сивкович С.А. (Киев, Клиника СОЗ)
Материалы конференции «Проблемы онкоиммунологии: научные и
прикладные аспекты» г. Киев, – 2003.

Утверждено
Приказ Министерства
здравоохранения Украины
30.07.10 № 643
Регистрационное удостоверение
№ UA/3647/01/01

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата:

ПРОПЕС®
(PROPESUM)

Состав:

действующее вещество: 1 мл раствора содержит не менее 5 мг регуляторных пептидов, полученных из эмбриональной ткани крупного рогатого скота;
вспомогательные вещества: натрия хлорид, вода для инъекций, хинозол.

Лекарственная форма. Раствор для инъекций.

Фармакотерапевтическая группа. Антинеопластические средства.

Код АТС L01 X.

Клинические характеристики.

Показания.

Применяется в комплексной терапии злокачественных новообразований (рак легких, рак почек, рак печени, рак пищевода, рак прямой кишки, рак двенадцатиперстной кишки, рак тонких и толстых кишок, саркома мягких тканей и костей, меланомы), а также показан для лечения заболеваний, связанных с нарушением иммунологического статуса.

Противопоказания.

Повышенная индивидуальная чувствительность к компонентам препарата.
Период беременности или кормления грудью.

Способ применения и дозы. Препарат вводят взрослым внутримышечно. В случае хирургического лечения злокачественных новообразований больным назначают по 2 мл 2 раза в день на протяжении 5 суток до операции и по 2 мл 1 раз в день на протяжении 10 суток после операции. При консервативном лечении препарат применяют в двух дозовых режимах (I,II):

I – по 2 мл 1 раз в день на протяжении 10 суток на фоне комбинированной химиотерапии и при повторных курсах последней;

II – при длительном радикальном облучении больных с системными опухолевыми заболеваниями или при паллиативном облучении метастазов в костях – назначают идентично с режимом при хирургическом лечении, в этом случае препарат может быть назначен до 20 мл в сутки в течение 3 дней.

В случае лечения заболеваний, связанных с нарушением иммунологического статуса, назначают по 2 мл 1 раз в сутки на протяжении 10 дней или по 2 мл через день на протяжении 20 дней.

Побочные реакции. При применении в медицинской практике до сегодня случаи побочного действия не выявлены, однако возможна индивидуальная непереносимость препарата. У людей с повышенной гиперчувствительностью возможны аллергические реакции.

Передозировка. Случаи передозировки препарата не наблюдались.

Применение в период беременности или кормления грудью. В связи с отсутствием исследований по токсическому воздействию на репродуктивную функцию у людей Пропес[®] противопоказано применять женщинам во время беременности или в период кормления грудью.

Дети. Опыт применения детям отсутствует, поэтому препарат не применяют в педиатрической практике.

Особенности применения. У лиц с отягощенным аллергическим анамнезом применять с осторожностью.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами. Клинические испытания не выявили влияния Пропеса[®] на способность управлять автотранспортом и работать с другими механизмами.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий. Какого-либо взаимодействия не наблюдалось.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика. Пропес[®] оказывает противоопухолевое действие. Препарат имеет выраженные антиоксидантные эффекты, улучшает функции печени, угнетает развитие опухолевых процессов, способствует регрессии опухолей путем их резорбции. Препарат стимулирует функциональную активность мононуклеарных фагоцитов и клеток - природных киллеров, то есть активизирует неспецифические иммунные реакции организма. Угнетает продукцию провоспалительных цитокинов при аллергических заболеваниях.

Фармакокинетика. Не изучалась.

Фармацевтические характеристики.

Основные физико-химические свойства: прозрачная жидкость светло-коричневого цвета.

Несовместимость. Не следует смешивать препарат в одном шприце с другими лекарственными средствами.

Срок годности. 2 года.

Условия хранения. Хранить в защищенном от света месте при температуре от +4°C до +8°C. Не замораживать! Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка. По 2 мл в ампулах № 10 в картонной коробке с полимерным ячеистым вкладышем.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель. ООО «НИР», Украина.

Местонахождение. 02160, г. Киев, Харьковское шоссе, 50.

тел./факс: (044) 559-70-30; 296-84-76.

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ ПРЕПАРАТА ПРОПЕС® (1994-1995 гг).	4
ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА ПРОПЕС® ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ЛИМФОМАМИ	8
СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКИХ ОПУХОЛЕЙ ПЕЧЕНИ	14
ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕПАРАТА ПРОПЕС® ПРИ ЛЕЧЕНИИ МЕТАСТАТИЧЕСКИХ ОПУХОЛЕЙ ПЕЧЕНИ	16
ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ КРОВОТЕЧЕНИЙ ИЗ СТРЕССОВЫХ ЯЗВ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОЙ ТРУБКИ	18
ПАЛЛИАТИВНЫЕ И ПОВТОРНЫЕ ОПЕРАЦИИ ПРИ ОСЛОЖНЕННОМ РАКЕ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ	21
ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ПРОПЕС® В ХИРУРГИИ И ОНКОЛОГИИ	23
ПРОПЕС® В ЛЕЧЕНИИ ПРЕДРАКОВЫХ СОСТОЯНИЙ ЭПИТЕЛИЯ ШЕЙКИ МАТКИ	25
АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ЛИМФОМАМИ	29
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОТЕЧЕСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ПРОПЕС® ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ЛИМФОМАМИ	33
ВЛИЯНИЕ ПРОПЕСА НА ИММУННЫЙ И ЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, ХРОНИЧЕСКОЙ И ОСТРОЙ КРАПИВНИЦЕЙ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ	35
СПОСОБЫ УЛУЧШЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ КОМБИНИРОВАННОЙ ХИМИО- И ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ЛИМФОМАМИ	41
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПРЕПАРАТА ПРОПЕС® (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ)	49
РОЛЬ И МЕСТО ПРЕПАРАТОВ ПРОПЕС® И ИНФЛАМАФЕРТИН В ЛЕЧЕНИИ ФУРУНКУЛЕЗА	51
ВИКОРИСТАННЯ ВІТЧИЗНЯНОГО ПРЕПАРАТУ ПРОПЕС® В АЛЕРГОЛОГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ	59
ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ПРОПЕС® В АЛЛЕРГОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ	66
ПЕРЕЧЕНЬ НАУЧНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ ДЛЯ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ИЗУЧЕНИЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ПРЕПАРАТА ПРОПЕС®	92
ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА: ПРОПЕС® (PROPESUM)	97