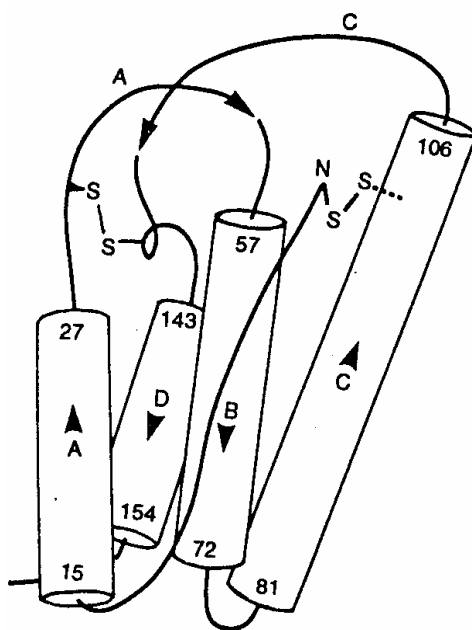


РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ЭПИДЕМИОЛОГИИ И МИКРОБИОЛОГИИ им. Н.Ф. ГАМАЛЕИ
АКАДЕМИЯ ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНТЕРФЕРОНОГЕНЫ: ПЕРСПЕКТИВЫ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ



НТФФ “Полисан”



Москва - Санкт-Петербург
1998

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ЭПИДЕМИОЛОГИИ И
МИКРОБИОЛОГИИ им. Н.Ф. ГАМАЛЕИ
АКАДЕМИЯ ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНТЕРФЕРОНОГЕНЫ: ПЕРСПЕКТИВЫ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Руководство для врачей

Под редакцией М.Г. Романцова

НТФФ “Полисан”



Москва - Санкт-Петербург
1998

УДК 616-018.1-092:578.245-078

Интерфероногены: перспективы клинического применения: Руководство для врачей / Под ред. М.Г. Романцова. М.; СПб., 1998 - 38 с. - ISBN 5-230-08-853-2.

В предлагаемом читателю руководстве представлены результаты клинических исследований по оценке эффективности препаратов, объединенных в группу индукторов эндогенного интерферона. Материалы руководства доложены на **Международной научной конференции “Дни иммунологии в Санкт-Петербурге” (1998)** и **Второй Всероссийской конференции “Гомеостаз и инфекционный процесс” (Саратов, 1998)**.

Адресовано врачам, студентам медицинских вузов, аспирантам, биологам.

Авторский коллектив:

Ф.И. Еришов, д-р мед. наук, чл.-кор. РАМН, акад. РАЕН, проф.;
М.Г. Романцов, д-р мед. наук, проф., действительный член Академии Естествознания; *С.Б. Рыбалкин*, главный врач областного центра профилактики и лечения кожно-венерических болезней и СПИДа, Пенза;
С.Ю. Голубев, канд. мед. наук; *К.А. Малышкин*, канд. мед. наук;
А.Л. Коваленко, канд. хим. наук; *Г.С. Брагина*, науч. сотр. НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи; *И.Г. Пискарев*, врач-инфекционист, аспирант

Рецензенты: А.Н. Наровлянский, д-р биол. наук; А. Амброзайтис, д-р мед. наук, профессор.

**Интерфероногены:
перспективы клинического применения**

Руководство для врачей

Под редакцией Михаила Григорьевича Романцова

Лицензия №020345 от 14.01.1997 г.

Редактор Н.Н.Мартынюк.

Подписано в печать 31.08.1998 г. Формат 60×90^{1/16}.
Бум. для множит. аппаратов. Ризограф. Усл. печ. л. 3,4.
Уч.-изд. л. 3,5. Тираж 50 экз. Заказ .

Калининградский государственный университет,
236041, г. Калининград, ул. А. Невского, 14

ВСТУПЛЕНИЕ

Первоначальное отношение к ИФН как биологическому феномену, объясняющему механизм интерференции вирусов, постепенно переросло в стойкий интерес, связанный с открытием не только универсально широкого спектра противовирусной активности у этих замечательных белков, но и их различных биологических эффектов (антитуморогенного, иммуномодулирующего, радиопротективного). Есть все основания считать ИФН одним из цитокинов, регулирующих рост, дифференцировку, размножение клеток.

Интерфероны (ИФН) были открыты в 1957 году Айзексом и Линденманом как белковые факторы, определяющие феномен интерференции, то есть невосприимчивости биологической системы к повторному заражению вирусом.

Учение об ИФН оформилось в быстро развивающийся междисциплинарный интегративный раздел биологии - интерферологию. Для этого имелись следующие основания: являясь одной из простейших моделей экспрессии индуцибельных белков, интерфероны заинтересовали молекулярных биологов. Как противовирусные и антитуморогенные препараты широкого диапазона они привлекают внимание клиницистов, а будучи важнейшими факторами неспецифической резистентности, приобрели общебиологическую значимость непосредственным участием в сохранении гомеостаза (Ершов Ф.И., Жданов В.М., 1985).

Интерферогенез складывается из нескольких этапов (индукция, продукция, действие, эффекты) и представляет своеобразную цепную реакцию в ответ на сигнал тревоги (различные заболевания).

В 80-е годы произошло четыре важнейших события в интерферологии: сформулировано понятие о системе ИФН и обнаружены ее прямые и обратные связи с иммунной и нейроэндокринной системами; открыта множественность генов ИФН; получены препараты ИФН и оригинальные индукторы ИФН; определены показания и противопоказания для клинического применения ИФН и индукторов ИФН при различных заболеваниях.

КОНТРОЛЬНО-РЕГУЛЯТОРНЫЕ ФУНКЦИИ ИНТЕРФЕРОНОВ

Среди многочисленных цитокинов, обладающих контрольно-регуляторными функциями, особое место отводится интерферонам. К настоящему времени известно около 20 ИФН, различающихся по структуре и биологическим свойствам и составляющих три типа (α , β , γ), объединенных в два вида: 1-й α и β , 2-й - γ . Они относятся к классу индуцибельных белков позвоночных и представляют собой гликопротеиды с молекулярной массой 20-30 Кд.

Интерфероны защищают организм от инфицирования вирусами, бактериями, простейшими, потенцируют лимфоциты, ингибируют рост злокачественных клеток. Противовирусное действие интерферонов осуществляется через систему клеточного синтеза нуклеиновых кислот с помощью ряда ферментов и ингибиторов, приводящих к деградации чужеродной генетической информации.

Тип 1 составляет ИФН- α , секреция которого осуществляется макрофагами и микрофагами (полиморфно-ядерными лейкоцитами, ПЯЛ) и индуцируется вирусами или синтетическими полинуклеотидами, и ИФН- β , секреция которого осуществляется фибробластами.

Тип 2 включает ИФН- γ , или иммунный, который синтезируется сенсибилизированными лимфоцитами при активации их неспецифическими митогенами.

При индукции ИФН синтезируются два его типа, которые обладают видотканевой специфичностью. Использование комплекса ИФН заданной специфичности, а не отдельных пептидов открывает возможность коррекции патологических процессов. Продукция ИФН закодирована в генетическом аппарате клетки. Интерферонообразование регулируется 21 парой хромосом. Ген для ИФН- α расположен в 9 хромосоме, а для ИФН- γ - в 11 хромосоме.

Основные механизмы действия ИФН заключаются в следующем: после связывания молекулы ИФН со специфическим рецептором сигнал передается внутрь клетки и потенцирует появление нескольких ферментативных активностей. В результате этого происходит формирование одного из факторов инициации трансляции, что блокирует процессы синтеза белка (Samuel C. E., 1984). С другой стороны, активируется специфическая внутриклеточная рибонуклеаза, приводящая к быстрой деградации матричных РНК (Verhaegen-Lewalleb et al., 1982). В совокупности эти процессы приводят к обратимой приостановке синтетических процессов в клетке. Опираясь на такое обобщенное представление о механизмах действия ИФН, довольно легко объяснить антивирусный и антипролиферативный эффекты ИФН; ингибированием процессов транскрипции и трансляции обусловли-

вается прекращение репликации вирусов (антивирусный эффект) или торможение размножения клеток (антипролиферативный эффект). Эти эффекты, присущие ИФН, делают его универсальным фактором неспецифической резистентности, обеспечивающим защиту организма от внутриклеточных агентов, таких как вирусы, хламидии, микоплазмы, воздействуя на чужеродные нуклеиновые кислоты путем их распознавания.

Вскоре после открытия противовирусного действия было обнаружено, что ИФН обладают множеством эффектов в отношении других клеток, хотя по официальному определению, ИФН является белком, **“проявляющим неспецифическую противовирусную активность в отношении гомологичных клеток посредством клеточных обменных процессов, вовлекающих синтез РНК и белка”***. Это семейство молекул, возможно, в большей степени, относится к цитокинам с плеiotропным влиянием на клеточную активность.

ИФН - это единая система регуляции функций клеток и межклеточных взаимодействий полипептидными молекулами. В процессе воспаления, иммунного ответа, иммунопатологических состояний ИФН выполняют роль короткодистантных медиаторов межклеточного взаимодействия. Независимо от того секретируются ИФН или только экспрессируются, они связываются со специфическими рецепторами на клетках-мишенях. ИФН не обладает ферментативной и химической активностью, а действие их проявляется опосредованно через клетки-мишени с помощью вторичных мессенджеров. И в этом ИФН подобны гормонам, оказывая действие на клетку-продуцент (аутокринное действие) и на соседние с ней клетки, а также на отдаленные от нее клетки (эндокринное действие). Такие сложные межклеточные взаимодействия позволяют цитокины вообще, а ИФН в частности рассматривать как “микроэндокринную систему”. В связи с этим ИФН отводят важную роль медиаторов, обеспечивающих связь между нейроэндокринной и иммунной системами.

Действие ИФН реализуется по сетевому принципу, то есть передаваемая клеткой информация содержится не в индивидуальном пептиде, а в наборе регуляторных цитокинов. Один медиатор часто вызывает секрецию второго клеткой-мишенью и т.д., что получило название цитокинового каскада. Включение каскада обуславливает синергетические или антагонистические действия медиаторов, индукцию выработки ими друг друга, а также трансмодуляцию поверхностных рецепторов к другим медиаторам.

Контрольно-регуляторные функции ИФН многообразны и направлены на сохранение гомеостаза. Широко известно противовирусное, антими-

* Номенклатура интерферонов. ВОЗ, 1980.

робное, антипролиферативное, гормоноподобное, радиопротекторное и иммуномодулирующее действие.

Среди проявлений иммуномедиаторных свойств ИФН стоит особо выделить:

- Увеличение числа Fc-рецепторов к IgG на мембранах фагов под действием ИФН, что способствует выполнению таких важных функций, как фагоцитоз и антителозависимая цитотоксичность (Vogel J. et al., 1983).

- Воздействуя на активность естественных киллеров, ИФН являются основными модуляторами системы естественной цитотоксичности (Herberman et al., 1982).

- Усиление экспрессии на поверхности клеток антигенов гистосовместимости I класса под действием ИФН- α и ИФН- β (Zinkernagel R., Doherty P., 1974).

- ИФН α/β является мощным ингибитором T-супрессоров, а ИФН- γ активирует их и индуцирует синтез растворимого фактора супрессии иммунного ответа (Noma T., Dorf M., 1985).

- Усиление экспрессии антигенов гистосовместимости II класса под действием ИФН- γ (Basham T.Y., Merigan T.C., 1983) приводит к увеличению функциональной активности антигенпрезентирующих клеток, усилению сенсibilизации T-хелперов, увеличению цитотоксичности моноцитов, повышению секреции других лимфокинов, таких как фактор некроза опухоли и интерлейкин-2 (Blackman M., Morris A., 1985).

Этим перечислением не исчерпываются все функции ИФН. Исследования последних лет открывают новые свойства системы ИФН, напрямую или косвенно связанные с функционированием иммунной системы (регуляция активности трофобластов), нейроэндокринные функции, регуляция роста и дифференцировки клеток (Cross; Plata-Salaman; Kimchi A., 1992). Антивирусные свойства в большей степени выражены у ИФН- α и ИФН- β , в то время как иммунорегуляторные и антипролиферативные - у ИФН- γ . Посредством реализации этих свойств и сочетания их с функциями ингибирования основных клеточных репродуктивных процессов достигается высокая эффективность и универсальность ИФН как факторов, обеспечивающих защиту организма от широкого спектра инфекционных агентов (вирусы, микроорганизмы, грибы), а также при аутоиммунной и неопластической патологии. По значимости система ИФН приближается к системе иммунитета, а по универсальности превосходит ее.

Имуномодулирующее действие ИФН реализуется через усиление экспрессии поверхностных антигенов главного комплекса гистосовместимости I и II классов, повышает эффективность иммунного распознавания из-

мененных клеток; рекрутирование эффекторных клеток путем модулирования процессов их дифференцировки, созревания и пролиферации; активации эффекторных клеток; становления гуморального иммунитета, экспрессию IgG-FcR; более того, ИФН- γ является незаменимым фактором дифференцировки В-клеток. Показано (Фрейдлин И.С., 1995), что ИФН- γ резко усиливает эффекторные функции макрофагов, их антимикробную и противоопухолевую активность за счет повышения продукции супероксидных и нитрооксидных радикалов. Кроме того, усиление иммунного фагоцитоза и антиопосредованной цитотоксичности макрофагов под влиянием ИФН- γ связано с усилением экспрессии Fc γ -рецепторов IgG. Очевидно, что участие ИФН-системы в поддержании гомеостаза обусловлено антигенами, подключающими эту систему к активной функциональной деятельности (Сидорова Л.Д., 1993).

Следовательно, высвобождение ИФН является не только маркером активации макрофагов, ПЯЛ, лимфоцитов и других клеток, но и определяет контрольно-регуляторные межклеточные взаимодействия в связи со значительными изменениями адгезивных свойств мембран клеток и экспрессии рецепторов для медиаторов, что существенно для механизмов формирования патологического процесса, его течения и исхода.

С иммунобиологической точки зрения препараты интерферона должны рассматриваться прежде всего как иммуномодуляторы, влияющие на процессы дифференцировки и функциональную активность эффекторных клеток иммунной системы (Т-лимфоцитов, макрофагов/моноцитов). Под действием интерферона повышается эффективность иммунного распознавания антигена и усиливается фагоцитарная и цитолитическая функции, направленные на элиминацию возбудителя и/или антигенно измененных клеток.

При заболеваниях разовые дозы интерферона определяются спецификой патологического процесса и должны быть достаточными для проявления иммунокорректирующего влияния интерферона. При онкологических заболеваниях тактика медицинского применения препаратов интерферона зависит от характера опухоли, клинического состояния больного с учетом схемы применения других средств терапии.

Необходимы различные лекарственные формы интерферонов, обеспечивающие как местную, так и системную активацию эффекторных клеток иммунной системы.

Препараты интерферона не должны вызывать явлений сенсibilизации.

Таблица 1

Изученные препараты интерферонов

Вид интерферона	Препарат
-----------------	----------

Природный: α -ИФН	Человеческий лейкоцитарный интерферон (ЧЛИ); эгиферон; виллферон
β -ИФН	Человеческий фибробластный интерферон; ферон
γ -ИФН	Человеческий иммунный интерферон; интерферон-гамма
Рекомбинантный интерферон:	
α - 2 _B ИФН	Реаферон; роферон; реальдирон; виферон
α - 2 _B ИФН	интрон; инрек
α - 2СИФН	берофор
β -ИФН	бета-ферон
γ -ИФН	гамма-ферон; инфлаген

Расширение масштабов использования рекомбинантных интерферонов и сокращение применения природных интерферонов связано с дефицитом сырья для производства последних (донорская кровь) и дороговизной конечного продукта.

Спектр заболеваний, при которых показан интерферон, представлен тремя большими группами: вирусные инфекции, онкологические заболевания, другие формы патологии.

Эффективность клинического использования интерферона представлена в таблице 2.

Таблица 2

Эффективность клинического применения интерферонов при вирусных инфекциях

Нозологические формы	Эффективность лечения
Вирусные гепатиты (острые и хронические формы - гепатит В, гепатит С, гепатит дельта)	Уменьшение интенсивности и продолжительности интоксикации. Исчезновение вирусных маркеров (Hbs - и Hbc-антигенов, специфической ДНК-полимеразы и др.), нормализация сывороточных аминотрансфераз. Терапия ИФН хорошо сочетается с ацикловиром, видарабином и преднизолоном.
Герпес гениталий, опоясывающий лишай	Сокращение сроков высыпания, уменьшение болей, увеличение межрецидивных периодов у больных; на фоне интерферонотерапии опоясывающий лишай встречается в три раза реже.

Окончание табл. 2

Нозологические формы	Эффективность лечения
Папилломатоз гортани	После хирургического удаления папиллом интен-

Генитальные бородавки и остроконечные кондиломы ВИЧ-инфекция	сивная интерферонотерапия, длящаяся до 1,5 лет, дает хороший эффект (до 70%) Полное рассасывание бородавок через 6-10 недель после начала лечения. Нормализация иммунологических параметров, снижение остроты течения инфекции более чем в 50% случаев, исчезновение маркеров заболевания (p24). Эффект в отношении саркомы Капоши, ассоциированной со СПИД, достигает до 50%, показана комбинированная терапия с АЗТ.
Кератиты и кератоконъюнктивиты	Местное использование препаратов альфа- и бета ИФН снижает остроту и сокращает сроки заболеваний.
ОРВИ	Для экстренной профилактики ОРЗ используется ингаляция альфа-ИФН, что особенно показано для защиты групп риска.
Цитомегаловирусные инфекции при СПИД и после трансплантации почек и костного мозга	Профилактика цитомегаловирусных пневмоний, гепатитов.
Папилломавирусные инфекции	Показан достоверный клинический эффект (исчезновение папиллом) при местном использовании альфа-ИФН.
Подострый склерозирующий панэнцефалит	Показана различная степень клинического улучшения состояния больных при введении альфа-ИФН в спинномозговой канал или желудочки мозга.

Таким образом, основой поступательного развития иммунокоррекции является детальное изучение механизмов иммунорегуляции, приобретенных и сохраненных организмом на длинном пути эволюции взаимоотношений между “хозяином” и “паразитом”. Иммунорегуляция обладает большим запасом прочности и широкими компенсаторными возможностями, поэтому главной заповедью иммунокоррекции, как и любого способа лечения, остается «не навреди» (Фрейдлин И.С., 1995).

Вместе с тем многолетние исследования эффективности применения экзогенного ИФН выявили некоторые недостатки, ограничения, лимитирующие в ряде случаев использование этих препаратов в клинике (табл. 3.).

Таблица 3

Побочные эффекты интерферонотерапии*

(по Okanoue T., 1996; Fattovich G., 1996)

- Гриппоподобный синдром
- Сахарный диабет
- Заболевания щитовидной железы
- Синдром депрессии
- Аутоиммунный синдром: ревматоидный артрит, волчаночный синдром, тромбоцитопеническая пурпура
- Угнетение костно-мозгового кроветворения
- Гемолитическая анемия, лейкопения, тромбоцитопения
- Ишемический колит, мелена
- Сепсис
- Отслоение сетчатки
- Ухудшение слуха
- Импотенция

* Встречаемость синдромов до 1,5%, большинство носят обратимый характер.

При длительно протекающих заболеваниях, когда ИФН вводится в организм многократно, в больших концентрациях, образуются *антиинтерфероновые антитела*, нейтрализующие экзогенный интерферон, кроме того, на сегодняшний день лечение препаратами ИФН остается достаточно дорогим и не всем доступным средством (Ершов Ф.И., 1996, 1998).

СОВРЕМЕННЫЕ ИНДУКТОРЫ ИНТЕРФЕРОНА - ИНТЕРФЕРОНОГЕНЫ

Индукторы интерферона (ИИ) - вещества природного или синтетического происхождения, способные индуцировать в организме человека продукцию интерферона. Наиболее мощными ИИ являются двунитевые РНК разных типов (например, дс-РНК фагового и дрожжевого происхождения). Синтетические ИИ подразделяют на высоко- и низкомолекулярные. Примером высокомолекулярных ИИ являются синтетические полирибонуклеотиды: поли (И) - поли (Ц), поли (Г) - поли (Ц). Среди низкомолекулярных ИИ наиболее эффективными являются производные из классов флуоренонов (тилорон), акриданонов (карбоксиметилакриданон), госсипол и другие.

Образование ИФН требует индукции. Индукторы синтеза интерферона разнообразны (табл. 4), наиболее активны вирусы, дс-РНК, полинуклеотиды, эндотоксины, вакцины, анатоксины, митогены. Описаны и химические вещества высоко- и низкомолекулярные с интерферониндуцирующей активностью.

Таблица 4

Природные индукторы интерферонов (по М. Moore, М. Dawson)

Тип интерферонов	
ИФН- α/β	ИФН- γ
<p>Сильные индукторы:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ДНК-РНК вирусы, • дс-РНК клеток, • синтетические дс-РНК, • синтетические дс-полинуклеотиды <p>Слабые индукторы:</p> <ul style="list-style-type: none"> • бактерии, риккетсии, хламидии • эндотоксины • химические полимеры (полифосфаты, полисульфаты) 	<p>Митогены:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ФГА, Кон-А, • митоген лаконоса, • стафилококковый энтеротоксин А <p>Антигены:</p> <ul style="list-style-type: none"> • столбнячный анатоксин • дифтерийный анатоксин • вакцины • антиген вируса простого герпеса

Поиск искусственных индукторов ИФН был начат, исходя из известных природных интерферогенов.

Сущность альтернативного пути, лишенного недостатков, о которых говорилось выше (табл. 3), сводится к включению в организме собственной системы эндогенного ИФН, который осуществим при помощи препаратов - интерферогенов - веществ природного и/или синтетического происхождения, способных индуцировать в организме продукцию ИФН (табл. 5).

Продукция *in vivo* обусловлена наличием чувствительных клеточных систем, способных синтезировать ИФН в ответ на тот или иной индуктор, и возможностью клеток-продуцентов “встретиться” с индуктором. Как и любой биологический процесс, синтез ИФН подвержен регуляции: вслед за индукцией и продукцией ИФН происходит быстрое включение его синтеза, которое влечет за собой фазу рефрактерности - гипореактивности, которая отмечается при повторном введении гомологичного индуктора в организм и выражается в подавлении (угнетении) способности клеток синтезировать ИФН. Снижение продукции ИФН сопровождается накоплением в сыворотке фактора гипореактивности - репрессора-трансляции, осуществляющего контрольные функции синтеза ИФН.

Таблица 5

**Классификация индукторов интерферона, пригодных
для клинического применения (Ершов Ф.И., 1996)**

Химическая природа	Коммерческое название	Спектр действия
Природные полимеры дс-РНК	Ларифан Ридостин	Противовирусное Антибактериальное Антитуморогенное Иммунокорректирующее
Низкомолекулярные при- родные растительные по- лифенолы - производные госсипола	Кагоцел Рагосин Гозалидон Саврац Мегасин	Противовирусное Радиопротекторное Антибактериальное
Синтетические низкомо- лекулярные соединения	Амиксин Циклоферон Неовир	Антибактериальное Противовирусное Радиопротекторное Иммунокорректирующее
Синтетические полимеры	Амплиген Полудан Полигуацил	Противовирусное

Таким образом, процесс индукции ИФН “включает” противоположные механизмы: накопление и-РНК-ИФН и активацию синтеза репрессора трансляции (Говоркин М.Г., 1994; Тазулахова Э.Б., 1996). Синтезированный репрессор инактивирует и-РНК-ИФН, вызывая в клетках состояние гипореактивности к повторной индукции ИФН гомологичным индуктором.

Накопление и-РНК репрессора несколько опережает аккумуляцию и-РНК-ИФН, это происходит потому, что репрессору необходимо определенное время, чтобы синтезироваться и осуществить свои контрольно-регуляторные функции. Фактор гипореактивности осуществляет контроль синтеза ИФН на уровне трансляции. Механизм действия репрессора трансляции отличен от действия ИФН. Репрессор продукции ИФН в отличие от ИФН не обладает антивирусной активностью. Репрессор синтетически связывает и-РНК-ИФН. Более того, репрессор не влияет на антивирусный эффект ИФН. С другой стороны, репрессор, подобно ИФН, обладает видовой специфичностью, это подтверждается тем, что синтез ИФН не осуществляется, если и-РНК-ИФН транслируется в гомологичных гипореактивных клетках. Введение и-РНК в гипореактивные клетки стимулирует полноценный синтез ИФН.

Фактор реактивности, обнаруживаемый в сыворотке, представляет сумму репрессоров, синтезируемых тканями организма параллельно с ИФН. Клетками-продуцентами фактора гипореактивности являются элементы лимфоидного ряда и макрофаги, которые осуществляют контроль-

но-регуляторные функции, подавляя и стимулируя выработку ИФН (Tsai S.C., 1983).

Длительность фазы рефрактерности зависит от клеток и от использованного индуктора, а также от места его введения в организм. Репрессор проявляет видовую специфичность и специфичен по отношению к индуктору. Вероятно, репрессор контролирует синтез не всех возможных типов ИФН, а только конкретного типа ИФН, индуцированного данным индуктором, подавляя трансляцию индуцируемой им и-РНК; не исключено, что различные гены, ответственные за синтез ИФН, контролируются разными репрессорами.

Один из способов преодоления гипореактивности как *ин витро*, так и *ин vivo*, основанный на специфичности репрессора по отношению к индуктору, заключается в чередовании введения индукторов, относящихся к различным классам соединений и отличающихся по своей химической структуре (Тазулахова Э.Б., 1996).

Таким образом, гипореактивность в организме достаточно сложный процесс, в котором принимают участие все клетки, способные отвечать продукцией ИФН на введение индуктора. Несомненно и участие иммунной системы как в продукции ИФН, так и в регуляции его синтеза. Взаимодействие клеток иммунной системы при индукции ИФН *ин vivo* приводит к выделению клетками цитокинов, что либо усиливает, либо подавляет процесс синтеза. Для большинства интерферогенов описаны не только противовирусные и противоопухолевые эффекты, но и различные иммуномодулирующие свойства, опосредованные, по-видимому, индуцированным ИФН, который оказывает множество биологических эффектов (табл. 6), заставляя предполагать, что интерферогены индуцируют не только продукцию ИФН, но и других цитокинов, контролирующих гемопоэз и процессы иммуногенеза.

Таблица 6

Биологические эффекты интерферонов (Moore M., Dawson M.)

Эффекты интерферонов	
Подавление	Усиление
Репродукции вирусов в клетках	Фагоцитарной активности макрофагов
Размножения бактерий, хламидий, риккетсий, протозоа	Цитотоксичности ЕКК, ЦТЛф
Пролиферации клеток	Продукции ИФН
Дифференцировки клеток	Экспрессии антигенов клеточной мембраны

Окончание табл. 6

Эффекты интерферонов

Подвижности клеток в культуре
Синтеза ДНК и белка
Чувствительности клеток-мишеней к
действию ЕКК
Антителообразования, РГЗТ, фиксации
комплемента, кожной анафилаксии

Адгезивности клеток
Продукция простагландина Е

Изученные интерфероногены (табл. 5) характеризуются по способности продуцировать ИФН исходя из уровня противовирусной активности сыворотки крови, с учетом динамики накопления и достижения максимального уровня.

Уровень сывороточного ИФН является интегральным показателем синтеза ИФН в различных органах и тканях. Кинетика накопления ИФН в сыворотке крови имеет определенное значение для выбора тактики применения индукторов ИФН. Когда продукция эндогенного ИФН достигает максимума, вступают в действие контрольные механизмы его синтеза, наступает фаза гипореактивности, т.е. неспособность клеток отвечать продукцией ИФН в ответ на последующее введение того же вещества. Эта фаза длится определенный промежуток времени, длительность фазы гипореактивности установлена для изученных индукторов.

НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ИНДУКТОРЫ

Амиксин - низкомолекулярный индуктор интерферона, относящийся к классу флуоренов. Порошок оранжевого цвета, хорошо растворим в воде, без запаха и вкуса.

Форма выпуска: таблетки по 0,125 и 0,06 г. Амиксин вызывает образование позднего ИФН-альфа и бета. Пик накопления ИФН в крови (60 - 120 МЕ/мл) отмечается через 12-18 часов после приема. ИФН полностью исчезает из кровотока через 72 часа (рис. 1). В лейкоцитах человека амиксин индуцирует ИФН, уровень которого не превышает 120 МЕ/мл. Основными продуцентами ИФН в ответ на амиксин являются Т-лимфоциты, невысокий уровень синтезируют гранулоциты.

Спектр действия амиксина: иммунокорректирующее, антитуморогенное, антибактериальное действие; к препарату чувствительны рابدо-, того-, миксовирусы.

Препарат хорошо совместим с антибиотиками и средствами радиационной терапии вирусных и бактериальных заболеваний.

Противопоказания: аллергические заболевания, болезни почек.

ИФН

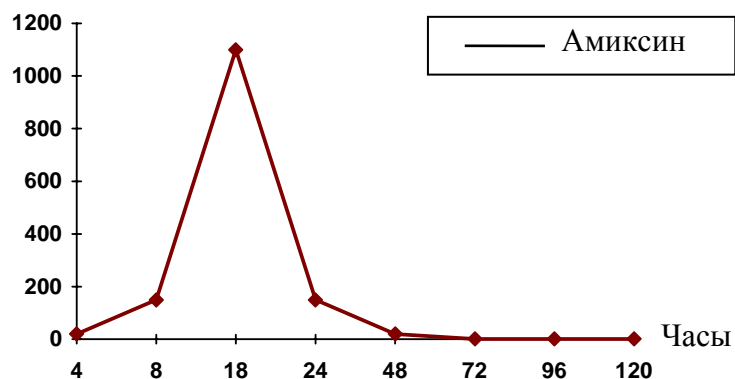


Рис. 1. Динамика продукции ИФН после введения амиксина

ЦИКЛОФЕРОН

Циклоферон - низкомолекулярный синтетический индуктор интерферона, относящийся к классу акридонов. Представляет собой порошок светло-желтого цвета, хорошо растворимый в воде, раствор желтого цвета, слегка опалесцирующий.

Форма выпуска: ампулированный 12,5% раствор в дистиллированной воде.

Фармакокинетика: препарат индуцирует синтез раннего альфа-типа интерферона. У человека активность интерферона в сыворотке крови не превышает 100 МЕ/мл, через 48 часов интерферон в крови обнаружить не удастся (рис. 3). В тканях и органах, содержащих лимфоидные элементы, циклоферон индуцирует высокий уровень интерферона, сохраняющийся в течение 72 часов. Клетками-продуцентами интерферона являются макрофаги и В-лимфоциты.

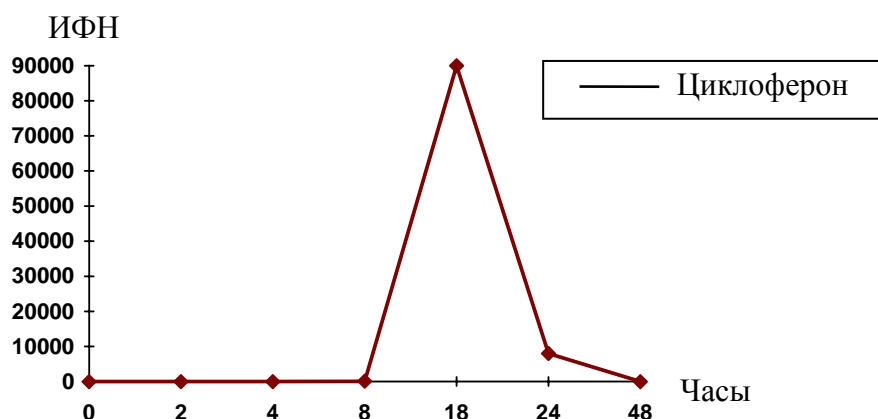


Рис. 2. ИФН - индуцирующая активность циклоферона ин виво (экспериментальные исследования)

ИФН

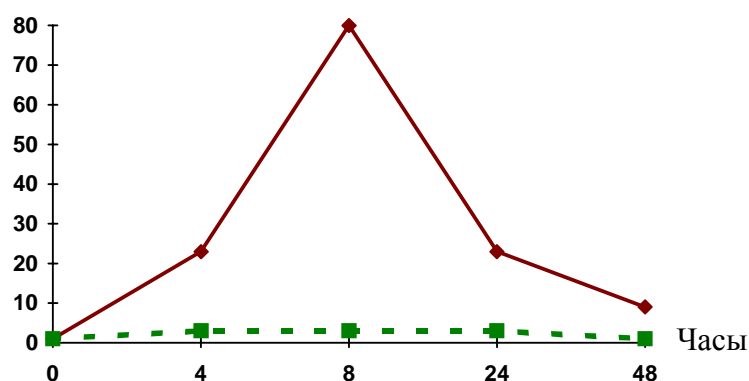


Рис. 3. Продукция ИФН у здоровых добровольцев в динамике наблюдения после введения циклоферона (250 мг)

Спектр действия: препарат индуцирует эндогенный интерферон альфа/бета-типа; интерферон, являясь цитокином, регулирует дифференцировку, рост и размножение клеток, что позволяет отнести интерферон к важнейшим гомеостатическим средствам и факторам неспецифической резистентности (устойчивости организма).

Циклоферон обладает иммунокорректирующим действием, т.е. стимулирует стволовые клетки костного мозга, фагоцитоз, активность естественных киллерных клеток, экспрессию антигенов. С другой стороны, эндогенный интерферон угнетает развитие анафилактического шока, воспаления, гиперчувствительности замедленного типа, реакцию связывания компонента.

Таблица 7

Клиническая эффективность циклоферона

Нозологическая форма	Эффективность, %
Вирусный гепатит А, желтушный вариант; вирусный гепатит В, С, D	82,6 - 98,0
Герпетическая инфекция	82,4 - 88,0
Нейровирусные инфекции:	
клещевой энцефалит	84,0
клещевой боррелиоз	92,0
рассеянный склероз	80,0
Урогенитальный хламидиоз	94,0
Дегенеративно-дистрофические изменения суставов	84,4
Ревматоидный и реактивный артриты	86,7

Циклоферон не обладает пирогенностью и аллергенностью; отсутствуют опасность возникновения аутоиммунных процессов, мутагенный, тератогенный, эмбриотоксический, канцерогенный эффекты. Препарат не об-

ладает побочными действиями, хорошо сочетается с традиционными терапевтическими средствами лечения (антибиотики, витамины, иммуностимулирующие препараты и т.д.).

Преимущества препарата: быстрое проникновение в кровь, низкое связывание с белками, широкое распространение в органах, тканях, биологических жидкостях организма; 99% введенного препарата элиминируется почками в неизменном виде в течение 24 часов.

Показания к применению индуктора эндогенного интерферона - ЦИКЛОФЕРОНА*

- ВИЧ-инфекция; СПИД
- Вирусные гепатиты (А, В, С, D, миксты) - острые и хронические
- Герпетическая инфекция любой локализации
- Нейровирусные инфекции (серозный менингит, нейроборрелиоз, рассеянный склероз)
- Урогенитальная инфекция
- Хламидиоз
- Наружный генитальный эндометриоз
- Ревматоидный и реактивный артриты
- Дегенеративно-дистрофические заболевания суставов (деформирующий остеоартроз)
- Язвенная болезнь
- Ишемическая болезнь сердца
- Иммунодефицитные состояния различной этиологии

Получены данные в 1996-1997 гг. по клинической эффективности циклоферона при лейкозах, фиброме матки.

ВИЧ-инфекция

1. Положительная динамика показателей клеточного иммунитета.
2. Базовый курс по 500 мг 10 инъекций; повторные курсы каждые 3 месяца.
3. Снижение вирусной нагрузки на 40% и более в течение 2 месяцев; стабилизация CD4+ лимфоцитов до 6 месяцев.

Субпопуляции лимфоцитов	Реакция, %		
	↑	=	↓

* См.: Регистр лекарственных средств России. 5-е изд. М., 1997-1998. С.354.

CD4 ⁺	81	5	14
CD8 ⁺	74	4	21*
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	38,1	36,7	25,2
В-лимфоциты	59,6	19,0	21,4

* На 9% рост выше исходного уровня в течение 2 месяцев.

Влияние циклоферона на иммунологические показатели у больных ВИЧ-инфекцией

Стадия болезни	Иммунологические показатели в абсолютных числах / прирост числа клеток			
	CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	В - ЛФ
II Б n=4	555/545-10	530/560+30	1,1/1,1	420,535+115
II В n=5	514/630,2+116	628/777,4+146	0,84/0,83	508,8/587,2+78,4
III А n=6	354,2/545+191	491/696+205	0,72/0,62	455/438-17
III Б n=4	423,5/437+13,8	605/914+309	0,72/0,62	455/438-17
III В n=2	297/246-51	543/469-74	0,56/0,51	442,5/32,3-119,5

Примечание. В числителе - абс. число клеток до лечения, в знаменателе - абс. число клеток после лечения.

Динамика CD4⁺-лимфоцитов у больных ВИЧ-инфекцией при лечении циклофероном

Показатель	Неделя лечения						
	0	4	8	12	0 - 4	0 - 8	0 - 12
Среднее значение CD4 ⁺ в группе, мм ³	323	420	372	444	+97	+49	+121
Направление динамики	(+)				8	5	8
	(-)				2	4	1

В таблице представлен уровень CD4⁺ лимфоцитов в динамике наблюдения, отмечено повышение среднего уровня CD4⁺-лимфоцитов после первых 4 недель лечения, выраженность которого к 8-й неделе несколько снизилась, а к 12-й - снова увеличилась.

Предварительные данные о распределении пациентов в зависимости от уровня содержания РНК ВИЧ в крови в процессе лечения циклофероном

представлены на рисунке. Обращает на себя внимание снижение в процессе лечения количества пациентов с высоким уровнем вирусной нагрузки.

Уровень РНК ВИЧ	Неделя лечения			
	0	4	8	12
10 ⁶	■ ■			
10 ⁵	■			
10 ⁴	■ ■ ■ ■	■ ■ ■ ■	■ ■ ■	■ ■ ■
10 ³	■ ■	■ ■ ■ ■ ■ ■	■ ■ ■	■ ■ ■
10 ²			■	
(<)*			■	■

* - ниже определяемого уровня.

Предупреждение хронизации острой HBV-инфекции

Группа риска по хронизации: больные с высокой репликационной активностью HBV (HBsAg и HBeAg - > 30 дней).

Схема лечения: по 250 мг в/м 12,5% раствор в 1, 2, 4, 6, 8-й день.

Контроль терапии: маркеры HBV, биохимия, признаки хронизации (через 6 мес.).

Эффективность: у 81,4% больных HBeAg определялся в течение 10 дней. В сравнительной группе HBeAg у 50% сохранялся > 30 дней, у 4 - весь срок наблюдения. HBsAg в "опытной группе" сохранялся > 45 дней у 1-го больного, в группе сравнения - у всех.

Хронический гепатит (ХГ) сформировался у больных опытной группы в 2,3, а у больных группы сравнения в 12,0% случаев.

Вирусные гепатиты В, С, В, А, миксты - обратное развитие цитолитического, мезенхимально-воспалительного и холестатического синдромов. Исчезновение маркеров инфекции в ИФА и РСР, стабилизация биохимических и иммунологических показателей.

Эффективность циклоферона при герпетической инфекции, %

Заболевание	Количество больных	Клиническая эффективность	Клиническое улучшение	Без изменений
Герпес симплекс	680	88	12	-
Герпес зостер	85	75	15	10

Клинический эффект: сокращение сроков высыпания, исчезновение клинических проявлений, стойкая ремиссия до года и более.

Схема лечения: 250 мг в/м через 24 часа - 5 инъекций на курс 1250 мг. 250 мг в/м через 48 часов - на курс 1250 мг. Затем 1 раз в неделю по 250 мг на курс 3750 мг. Эффективность 82,4%.

Характеристика иммунограммы больных герпетической инфекцией, получавших циклоферон

Показатели	До лечения	После лечения
CD3 ⁺ (40-60%) ** ЛФ	31,6 ± 1,88	48,6 ± 14,16*
CD4 ⁺ (30-0%) ЛФ	20,2 ± 2,16	34,4 ± 2,18*
CD8 ⁺ (10-20%) ЛФ	11,4 ± 2,4	14,2 ± 3,86*
Естественные киллеры (30-35%)	20,4 ± 2,88	36,1 ± 1,15*
Супрессорная активность лимфоцитов:		
спонтанная (10-30%)	12,2 ± 1,16	25,2 ± 3,4*
Кон А индуцированная (до 30 ед)	30,7 ± 1,8	46,4 ± 4,7*
РБТЛ:		
спонтанная (200-400 имп/мин)	184 ± 35	3102 ± 44
Кон А индуцированная (4000-12000 имп/мин)	4011 ± 392	6012 ± 608
Иммуноглобулины классов:		
G (7-16 г/л)	5,4 ± 1,48	14,6 ± 1,16*
M (0,5-2,0 г/л)	0,82 ± 0,026	3,1 ± 0,63*
A (0,8-3,6 г/л)	0,94 ± 0,08	2,9 ± 0,88*

* Примечание. p < 0,05; ** указана норма.

Офтальмогерпес

Циклоферон в/в по 250 мг через 24 часа в течение 7-10 дней в зависимости от тяжести процесса.

Курсовая доза 1250 - 2500 мг.

Положительный эффект - 94%.

Результаты лечения больных с глубоким герпетическим кератитом

Препарат	Терапевтический эффект, %			
	Выраженный	Частичный	Отсутствовал	Побочные эффекты
Циклоферон	67	16	16	-
Полудан	60	24	16	2

Возможно сочетание с противовирусными препаратами.

Результаты лечения больных с поверхностными герпетическими кератитами

Препарат	Средний срок (в днях)			
	Эпителизация	Резорбция инфильтрата	Начало ремиссии	Койко-день
Циклоферон	7,7 ± 0,8*	11,8 ± 0,7*	3,8 ± 0,3	12,9 ± 1,6*
Полудан**	8,6 ± 0,9	12,5 ± 1,0	4,0 ± 0,3	14,6 ± 12

* *Примечание.* $p < 0,001$ в сравниваемых показателях.

Нейроинфекции

Эффективность циклоферона при нейровирусных инфекциях, %

Заболевание	Количество больных	Клиническая эффективность	Клиническое улучшение	Без изменений
Клещевой энцефалит	130	72	12	16
Нейроборрелиоз	51	79	21	-

Позитивные сдвиги после проведенного лечения сопровождались регрессом неврологической симптоматики. Наиболее быстро исчезали жалобы на головную боль, нарушение сна, раздражительность, общую слабость (снятие нервного напряжения индукцией эндорфинов). Отмечалось восстановление интеллектуально-мнестических функций. В объективной симптоматике раньше всего восстанавливались рефлекторные нарушения и расстройства чувствительности. Признаки атаксии сохранялись более длительно.

Рассеянный склероз

Положительная динамика у 79% больных. Регресс неврологической симптоматики, восстановление рефлекторных нарушений и расстройств чувствительности.

Показатель ЛТИ (степень иммунодепрессии) у больных в зависимости от эффективности лечения

Субпопуляции лимфоцитов	Эффективность лечения		
	+	здоровые	-
CD3 ⁺	0,01	0,12	0,12
CD72 ⁺	0,70	0,09	1,15
CD4 ⁺	0,28	0,27	0,92
CD8 ⁺	0,29	0,34	0,42
CD16 ⁺	0,22	0,53	0,44

Содержание Т-лимфоцитов с различной фенотипической направленностью у больных с РС в зависимости от клинического эффекта терапии циклофероном

Субпопуляции лимфоцитов	Эффективность лечения		
	+	здоровые	-
CD3 ⁺	43-47	53	37
CD72 ⁺	5-7	8	4
CD4 ⁺	19-21	20	5
CD8 ⁺	13-16	19	11
CD16 ⁺	8-10	26	11
CD0 ⁺	54-57	39	59
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,2-1,5	1,1	0,5

Документирована нормализация числа Т-лимфоцитов с хелперной и супрессорной направленностью и соответственно иммунорегуляторного индекса, а также усиление выработки CD3⁺ лимфоцитов и нарастание CD16⁺ лимфоцитов. При этом наблюдалось уменьшение в 1,5 раза количества некоммутированных предшественников Т-лимфоцитов (0 - клеток) у больных с четким клиническим эффектом.

Эффективность терапии циклофероном серозных менингитов

Схема лечения: по 250 мг в/м 12,5% раствор в 1, 2, 4, 6, 8-й день.

Показатели крови и цереброспинальной жидкости больных серозными менингитами

Группы обследованных лиц	Сроки наблюдения (дни)	Показатели крови и ЦСЖ*		
		Лейкоциты ПК** (x 10 ⁹ /л)	Число клеток в 1 мкл ЦСЖ	Содержание белка ЦСЖ г/л
Здоровые (норма)		5,00 - 7,40	до 5	0,16 - 0,33
Получившие базисную терапию	1-10	8,90	890	0,50
	11-20	6,46	324	0,50
	21-30	6,13	120	0,38
Леченные циклофероном n=35	1-10	8,60	687	0,49
	11-20	8,25	189	0,36
	21-30	6,17	64	0,27

Примечание. * ЦСЖ - цереброспинальная жидкость; ** ПК - периферическая кровь.

Продолжительность основных клинических симптомов у больных серозными менингитами, леченных циклофероном

Продолжительность симптомов (в днях)

Симптомы болезни	у больных, получавших	
	циклоферон	базисную терапию
Интоксикация	11,7	13,2
Лихорадка	9,7	11,6
Головная боль	9,7	23,0*
Менингеальный синдром	10,6	11,4
Сроки санации ЦСЖ	45,0	49,2*

Примечание. * P<0,05.

Показана эффективность отечественного индуктора интерферонов циклоферона в комплексной терапии серозных менингитов с отчетливой положительной динамикой клинико-иммунологических показателей.

Эффективность циклоферона при хламидиозах, %

Заболевание	Клиническая эффективность	Клиническое улучшение	Без изменений
Хламидиозы урогенитальные	62	32	6

- Хламидиозы урогенитальные (n=450).
- Базовый курс 10 инъекций в сочетании с антибиотиком.
- Обязательно применение 2-3 базовых курсов со сменой антибиотика.

Эффективность циклоферона при ревматических заболеваниях, %

Заболевание	Количество больных	Клиническая эффективность	Клиническое улучшение	Без изменений
Ревматоидный артрит	47	70	25	5
Реактивный артрит	30	67	20	13
Хламидийный реактивный артрит (в сочетании с антибиотиками)	25	86	-	14
Деформирующий остеоартроз	32	85	15	-

- Ревматоидный артрит. Базовый курс 90 дней (4 курса по 5 инъекций).
- Реактивный артрит. Базовый курс 21 инъекция (2 курса по 4 инъекции). В сочетании с антибиотиками.
- Деформирующий остеоартроз. Базовый курс - 30 дней (2 курса по 5 инъекций).

Клинический эффект - подавление аутоиммунных процессов; противовоспалительное и обезболивающее действие.

Дегенеративно-дистрофические заболевания коленного сустава

Монотерапия. Курсовая доза 1250 мг. Стойкий эффект от лечения, сохраняющийся более 1 года, отмечен у 71,9% больных.

Показатели иммунитета у больных, получавших циклоферон

Показатель	Период обследования после лечения			
	Здоровые	I	II	III
Активированный Т-лимфоцит	59,0 -66,0	51,2	56,0	67,0
В-лимфоцит	15-17	12,3	10,2	21,0
Фагоцитарное число	2,7 -3,7	3,0	3,2	3,5

По данным рентгенологического обследования - стабилизация патологического процесса и отсутствие признаков прогрессирования.

Язвенная болезнь

Результаты лечения циклофероном язвенной болезни двенадцатиперстной кишки

Схема лечения	Средний койко-день	Средний срок рубцевания язвенного дефекта	Явление гастродуоденита, %
Циклоферон + комплексная терапия	21,3 ± 1,3*	18,4 ± 1,5*	16,7*
Стандартная терапия	29,7 ± 1,7*	25,3 ± 1,1*	56,4*

* $p < 0,01$ в сравниваемых показателях.

Показатели Т-лимфоцитов с различной фенотипической направленностью у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, получавших циклоферон

Период обследования	Показатели Т-лимфоцитов, %					
	CD72 ⁺	CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD16 ⁺	CD0 ⁺
До лечения	25,4*	36,6*	27,8*	28,4*	33,4*	38,0*
Окончание лечения	12,5*	30,0*	16,8*	16,8*	9,5*	56,5*

* $P < 0,05 - 0,01$ в сравниваемых показателях.

Базовый курс лечения по 250 мг один раз в сутки №12. На полный курс 3000 мг циклоферона.

Ишемическая болезнь сердца

Схема применения циклоферона: базовый курс №8 по 250 мг через 24, затем 48 часов.

При инструментальном обследовании зафиксированы ЭКГ признаки стабилизации коронарного кровообращения на фоне лечения циклофероном. У всех больных отмечено урежение числа сердечных сокращений, уменьшилось число предсердных экстрасистол. Нормализовался показатель ригидности ритма, который не превышал при выписке 25 единиц (норма - до 25 единиц). Значительным изменениям подвергся индекс напряжения регуляторных систем, он вырос до 320 ± 34 (при норме 191 ± 33), что свидетельствовало о включении антистрессорных гуморальных факторов в стабилизацию состояния больного.

Данные о кардиостабилизирующем действии препарата циклоферон

Показатели по индексам Баевского	Основная группа		Контрольная группа	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Число сердечных сокращений	96 ± 18	72 ± 8	98 ± 16	88 ± 14
Число предсердных экстрасистол	12 ± 6	2 ± 2	14 ± 8	12 ± 6
Показатель ригидности	48 ± 8	22 ± 3	44 ± 6	44 ± 6
Индекс напряжения	205 ± 32	320 ± 34	180 ± 30	188 ± 20

Наружный генитальный эндометриоз (НГЭ)

Введение препарата с 1-го дня менструального цикла (10 инъекций):

- 1-5 инъекций: 1, 2, 4, 6, 8-й дни цикла;

- 6-10 инъекций: 1 раз в сутки после двухнедельного перерыва.

После хирургического лечения (коагуляция очагов эндометриоза; цистэктомия) в качестве монотерапии, в сочетании с антагонистами гонадотропинов (даназол).

Нормализация показателей иммунитета (НК-ЛФ): после первого курса у 59 больных наступила иммунологическая ремиссия, 27 больным потребовался повторный курс терапии, а 10 больным был проведен третий курс лечения. Полученный положительный эффект позволяет рекомендовать этот препарат в качестве эффективного средства патогенетической терапии НГЭ.

ПУБЛИКАЦИИ ПО КЛИНИЧЕСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЦИКЛОФЕРОНА

Аникин В.Б. с соавт. Возможность применения циклоферона при лейкемических состояниях // Клиническая медицина и региональное здравоохранение. - Калининград, 1995.

Клейменов В.Н. с соавт. Циклоферон в комплексном лечении больных рассеяным склерозом // Клиническая медицина и региональное здравоохранение. - Калининград, 1995.

Фролов В.Ю. с соавт. Опыт применения циклоферона при неотложных состояниях // Клиническая медицина и региональное здравоохранение. - Калининград, 1995.

Малашкин А.Б. с соавт. Клиническая эффективность циклоферона у детей с повторными респираторными заболеваниями // Клиническая медицина и региональное здравоохранение. - Калининград, 1995.

Голубев С.Ю. с соавт. Циклоферон в лечении герпетических поражений глаз // Материалы III Российского национального конгресса "Человек и лекарство". - М., 1996.

Романцов М.Г. с соавт. Циклоферон новый индуктор интерферона: клиническое изучение // Медицинский вестник. - Калининград, 1995.

Клейменов В.Н. с соавт. Лечение генерализованной герпетической инфекции препаратами интерферона и его индукторами // Проблемы активизации научно-технической деятельности в анклавном регионе. - Калининград, 1996.

Романцов М.Г. с соавт. Циклоферон в клинической практике // Врач. 1997. №8.

Романцов М.Г. с соавт. Эффективность аэрозольного введения циклоферона у детей с респираторными заболеваниями // Материалы IV Российского национального конгресса "Человек и лекарство" - М., 1996.

МАТЕРИАЛЫ, ОПУБЛИКОВАННЫЕ НА V РОССИЙСКОМ НАЦИОНАЛЬНОМ КОНГРЕССЕ "ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО", МОСКВА, 1998

Аванян Н.Л. с соавт. Эффективность отечественного препарата циклоферона и иммунокоррекция у больных с вирусными инфекциями.

Воробьева Т.В. с соавт. Противовирусная терапия хронических вирусных гепатитов.

Голубев С.Ю. с соавт. Сочетанное применение циклоферона в комплексном лечении острых воспалительных заболеваний глаз.

Дубич И.А. с соавт. Лечение цитомегаловирусной инфекции.

Захарова Н.Г. Изучение нейродинамики и вегетативных показателей у больных острым гепатитом при лечении циклофероном.

Иванов О.Л. Ретарпен и циклоферон в лечении серорезистентного сифилиса.

Корочкина Е.А. с соавт. Острая HBV-инфекция: профилактика хронизации патологического процесса.

Новоселов К.А. с соавт. Результаты клинического применения препарата циклоферон при заболеваниях коленного сустава

Ремезов А.П. с соавт. Принципы комбинированной терапии хронической урогенитальной инфекции.

Серебряков М.Ю. с соавт. Хроническая HBV-инфекция: опыт применения циклоферона.

Змушко Е.И. с соавт. Опыт применения циклоферона у детей с ВИЧ-инфекцией.

Лупан И.Н. с соавт. Эффективность индуктора интерферона при лечении хламидиозной инфекции у детей.

Лысенко О.В. с соавт. Применение иммуностимуляторов при лечении индуцированных хламидиями артритов у детей.

Кукуй Л.М. с соавт. Эффективность применения циклоферона у больных ИБС.

Аспель Ю.В. с соавт. Роль циклоферона в терапии ВИЧ-инфекции и СПИД индикаторных заболеваний у взрослых. // Актуальные вопросы дерматовенерол. - Пенза, 1998.

Романцов М.Г. с соавт. Перспективы эндогенной интерферонизации // Актуальные вопросы дерматовенерол. - Пенза, 1998.

Рыбалкин С.Б. с соавт. Эффективность циклоферона в терапии больных с урогенитальными инфекциями // Актуальные вопросы дерматовенерол. - Пенза, 1998.

Романцов М.Г. с соавт. Индукторы интерферонов // Материалы Международной научной конференции “Дни иммунологии в Санкт-Петербурге”. - СПб., 1998.

Романцов М.Г. с соавт. Эндогенная интерферонизация циклофероном // Материалы II Всероссийской научной конференции “Гомеостаз и инфекционный процесс”. - Саратов, 1998.

Сайковская Т.В. с соавт. Циклоферон в комплексной терапии ревматоидного артрита // Южно-Российский мед. журнал. 1997. №4.

Иоаниди Е.А. с соавт. Циклоферон в лечении вирусных гепатитов // Материалы IV съезда Итало-Российского общества по инфекционным болезням “Инфекционные болезни: новое в диагностике и терапии”. - СПб., 1998.

Кацалуха В.В. с соавт. Изучение профилактической эффективности циклоферона при генерализованном хламидиозе в эксперименте // Материалы IV съезда Итало-Российского общества по инфекционным болезням “Инфекционные болезни: новое в диагностике и терапии”. - СПб., 1998.

Ратникова Л.И. с соавт. Организация терапии клещевого энцефалита циклофероном // Материалы IV съезда Итало-Российского общества по инфекционным болезням “Инфекционные болезни: новое в диагностике и терапии”. - СПб., 1998.

Серебряков М.Ю. с соавт. Применение индукторов интерферона при лечении гепатитов // Материалы IV съезда Итало-Российского общества по инфекци-

онным болезням “Инфекционные болезни: новое в диагностике и терапии”. - СПб., 1998.

НАПРАВЛЕНО В ПЕЧАТЬ

Горячева Л.Г. с соавт. Эффективность циклоферона в терапии детей с хронической HBV и HVC-инфекцией // Совр. проблемы аллергологии, клинической иммунологии и иммунофармакологии. - М., 1998.

Романцов М.Г. с соавт. Индуктор интерферона циклоферон в терапии язвенной болезни // Совр. проблемы аллергологии, клинической иммунологии и иммунофармакологии. - М., 1998.

Романцов М.Г. с соавт. Циклоферон: итоги клинического применения // Врач. 1998. №8.

ВЫПОЛНЕННЫЕ ДИССЕРТАЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ярмолинская М.И. Роль антипролиферативных компонентов иммунной системы в патогенезе и выборе терапии наружного генитального эндометриоза: Дис. ... канд. мед. наук. - СПб., 1997.

Раймуев К.В. Интерфероновый статус у больных ревматоидным и реактивным артритом и методы его коррекции: Дис. канд. мед. наук. - СПб., 1998.

Поляков И.А. Клиническое применение циклоферона у больных с различными формами нейроборрелиоза: Дис. ... канд. мед. наук. - СПб., 1998.

Козырев О.А. Клинико-иммунологические особенности ВИЧ инфекции у детей при парентеральном заражении: Дис. канд. мед. наук. - СПб., 1998.

РУКОВОДСТВА ДЛЯ ВРАЧЕЙ

Циклоферон: клиническая фармакология и терапия / Ф.И. Ершов с соавт. - М.; СПб., 1998.

Циклоферон от эксперимента в клинику / Ф.И. Ершов, М.Г. Романцов. - М.; СПб., 1997.

Индуктивная интерферонокоррекция / М.Г. Романцов с соавт. - СПб., 1998.

Опыт применения циклоферона в клинике нервных болезней / В.И. Головкин с соавт. - СПб., 1997.

Генитальный эндометриоз: новые подходы к терапии / С.А. Сельков с соавт. - СПб., 1997.

Противовирусные средства (справочник для врачей) / Под ред. М.Г. Романцова. СПб., 1996.

Иммунодефицитные состояния: коррекция циклофероном / М.Г. Романцов с соавт. - СПб., 1998.

Циклоферон: применение в клинике / Под ред. М.Г. Романцова. - М.; СПб., 1997.

HV и HIV-инфекции: варианты клинического течения, методы терапии / В.А. Исаков, М.Г. Романцов, С.Ю. Голубев. - М.; СПб., 1997.

Двуспиральные РНК

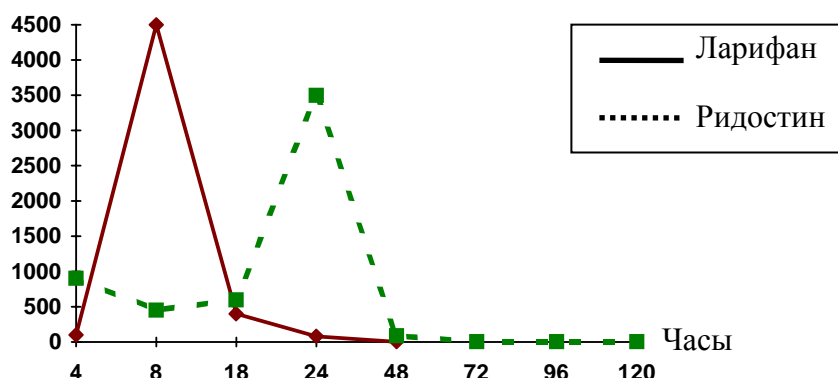


Рис. 4. Индукция ИФН в динамике под влиянием дс-РНК: Ларифана и Ридостина

Ларифан - высокомолекулярный индуктор интерферона природного происхождения, представляет собой дс-РНК фага f_2 .

Форма выпуска: ампулы, содержащие 10 мг лиофилизированного стерильного препарата; мазь 0,05% в тубах по 25г.

Уровень ИФН в сыворотке крови при системном введении в организм достигает максимальных значений через 6-8 часов, а при использовании в виде аэрозоля - через 2 часа. В сыворотке крови не определяется через 48 часов.

Накопление ИФН в организме и тканях зависит от способа введения препарата.

Основными продуцентами ИФН являются Т-клетки, гранулоциты, макрофаги.

Спектр действия: эффективен при респираторных, арбовирусных инфекциях, бешенстве, различных формах герпеса, гепатите В.

Препарат не рекомендуется к энтеральному применению, так как разрушается ферментами желудочно-кишечного тракта.

Противопоказания: болезни почек.

Побочное действие: возможно краткосрочное повышение температуры тела.

Ридостин - высокомолекулярный индуктор природного происхождения, двуспиральная РНК, полученная из лизата киллерных дрожжей *Saccharomyces cervicis*.

Выпускается в ампулах по 8 мг препарата.

Препарат стимулирует продукцию раннего ИФН - альфа и бета типов. Ридостин стимулирует два пика продукции ИФН: ранний через 4 часа, поздний - к 48 часам. Уровень ИФН снижается к 72 часам (рис. 4).

Спектр действия: препарат обладает противовирусным, антибактериальным эффектом и активен в отношении опухолей, вызванных канцерогенами и вирусной инфекцией. Обладает иммуномодулирующей активностью, стимулируя клеточный и гуморальный иммунитет, повышает уровень кортикостероидных гормонов.

Противопоказания: заболевание почек, беременность.

Побочный эффект - кратковременные изменения со стороны формулы крови, повышение уровня сахара; через 7 дней эти показатели нормализуются.

НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ПОЛИФЕНОЛЫ - ПРОИЗВОДНЫЕ ГОССИПОЛА

Кагоцел - индуцирует поздний тип ИФН, пик продукции приходится на 48-72 часа, уровень ИФН медленно снижается к 120 часам.

Рогасин - индуцирует ранний ИФН, пик продукции наступает через 4 часа, второй пик индуцированного ИФН приходится на 18-48 часов, индуцированный ИФН сохраняется в сосудистом русле более 120 часов.

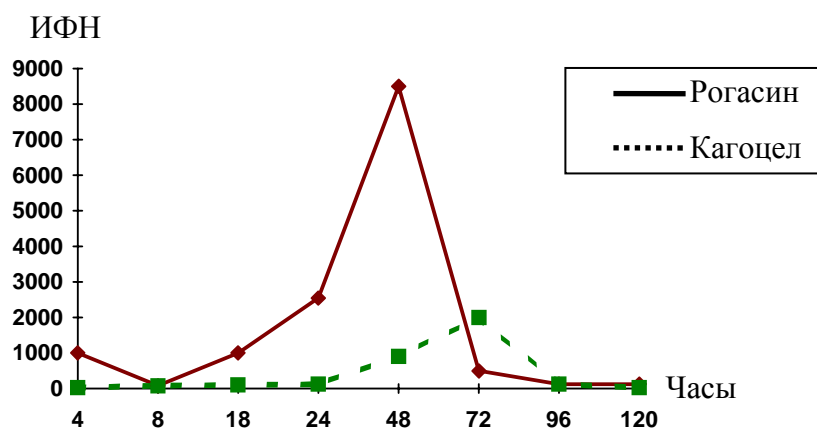


Рис. 5. Индукция эндогенного ИФН под влиянием низкомолекулярных полифенолов: Кагоцела и Рогасина

Кагоцел - высокомолекулярное соединение природного происхождения, производное госсипола, выделенного из хлопчатника.

Форма выпуска; таблетки по 0,25 г.

Препарат накапливается в печени, легких, тимусе, селезенке, почках, лимфатических узлах. Через 7 дней выводится 87,6 % препарата из организма.

Кагоцел не обладает ни острой, ни хронической токсичностью; не вызывает аллергических реакций. Индуцирует поздний α - и β -ИФН, уровень сывороточного ИФН достигает 250 - 500 МЕ/мл, циркулирует в кровотоке

в течение одной недели на терапевтическом уровне. Клетками-продуцентами ИФН в ответ на введение кагоцела являются: Т-В-лимфоциты, гранулоциты, макрофаги, фибробласты.

Спектр действия: антитуморогенное, радиопротективное, антибактериальное, иммунокорригирующее действие. Обладает широким спектром антивирусной активности.

Противопоказаний нет.

Побочных эффектов не описано.

Рогасин - производное госсипола полифенола, выделенного из хлопчатника. Выпускается в таблетках по 0,05 г.

Препарат хорошо всасывается в тонком кишечнике, накапливается в печени, селезенке, почках, лимфатических узлах, сыворотке крови. Препарат полностью выводится из организма (98,9%) с желчью.

При однократном приеме рогасин стимулирует в организме синтез ИФН в течение первой недели. Сывороточный ИФН характеризуется двумя пиками: 4 часа и 48 часов. Значительное количество ИФН накапливается в печени, кишечнике; в ответ на введение рогасина ИФН индуцируют макрофаги, гранулоциты, Т- и В-лимфоциты, фибробласты.

Спектр действия: препарат оказывает иммуномодулирующее действие, стимулируя клеточный и гуморальный иммунитет; обладает широким спектром антимикробного действия, оказывает выраженное антитуморогенное действие.

Противопоказаний и побочных эффектов нет.

Саврац - высокомолекулярное соединение природного происхождения - окисленная водорастворимая ацетилцеллюлоза и остаток оксиальдегида госсипола, выделенного из хлопчатника.

Форма выпуска - таблетки по 0,25 г.

Саврац накапливается в основном в кишечнике, крови, печени, костном мозге, легких и почках. Через 7 суток выводится 87% препарата.

Саврац не обладает аллергическим действием, не влияет на формулу крови, не обладает тератогенным и эмбриотоксическим действием.

Препарат вызывает образование позднего ИФН с пиком в сыворотке крови через 48 часов и активностью 120-150 МЕ/мл.

Спектр действия: саврац стимулирует клеточное и гуморальное звено иммунитета; обладает широким противовирусным действием (вирусы гепатита, энцефалита, активен и при хламидиозах).

Противопоказаний и побочных эффектов нет.

Таблица 8

Показания к применению индукторов интерферона

Препарат	Показания к применению
Амиксин	Энцефалиты вирусные; рассеянный склероз; вирусный гепатит А; энтеровирусные заболевания; хламидиозы; грипп и ОРЗ
Гозалидон	Вирусные гепатиты; энтеровирусные заболевания, хламидиозы; грипп и ОРВИ
Кагоцел	Вирусные гепатиты; хламидиозы; грипп и ОРВИ
Циклоферон	ВИЧ-инфекция, СПИД; вирусные гепатиты (А, В, С, D, миксты) - острые и хронические; герпетическая инфекция любой локализации; нейровирусные инфекции (серозный менингит, нейроборрелиоз); урогенитальная инфекция - хламидиоз, наружный генитальный эндометриоз, ревматоидный и реактивный артриты; дегенеративно-дистрофические заболевания суставов (деформирующий остеоартроз); язвенная болезнь; ишемическая болезнь сердца; иммунодефицитные состояния различной этиологии
Ларифан	Герпес, ОРВИ, арбо- и рабдовирусные заболевания, хламидиозы
Мегасин	Герпетическая инфекция
Ридостин	Вирусные заболевания кожи, слизистых оболочек; герпес; конъюнктивиты
Рогасин	Вирусные гепатиты; энтеровирусные инфекции, хламидиозы; грипп и ОРВИ
Саврац	Вирусный гепатит А; хламидиозы

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эффективная защита от вирусных инфекций как медико-социальная проблема решается в соответствии с возможностями современной медицины, уровнем развития современной вирусологической науки и некоторых смежных с нею областей. Как следует из результатов анализа мировой литературы, для разработки противовирусных препаратов наиболее перспективны синтетические химические соединения различных классов: рекомбинантные интерфероны и индукторы интерферона.

Противовирусные химиопрепараты конструируются на основе выбора нетоксичных соединений, ингибирующих один и/или несколько этапов репродукции вирусов и последующего направленного изменения исходной структуры с целью придания ей специфического противовирусного действия.

Процесс клинической химиотерапии вирусных инфекций в будущем должен обеспечить результаты исследований в трех основных направлениях: раскрытие молекулярно-биологических механизмов репродукции виру-

сов, направленный поиск противовирусных препаратов, разработка и усовершенствование методов экспериментальной химиотерапии.

Наряду с поисками химиотерапевтических средств в последние годы расширяется клиническое применение индукторов интерферона.

Диапазон противовирусной активности изученных индукторов совпадает с активностью интерферона, при этом стимулируются механизмы специфической и неспецифической резистентности организма.

Основной задачей ближайшего будущего является расшифровка особенностей механизма продукции эндогенного интерферона, получение доступного и дешевого сырья для массового производства активных препаратов эндогенного интерферона; поиск и отбор наиболее активных и нетоксичных индукторов интерферона, пригодных для клинического использования; разработка и обоснование рациональных схем сочетанного применения индукторов интерферона, химиопрепаратов и иммуномодуляторов для профилактики и лечения как вирусных, так и других заболеваний.

Изучение клинической эффективности отобранных интерфероногенов при различных заболеваниях позволило выявить спектр их противовирусной активности и определить пути их клинического применения (табл. 9).

Таблица 9

Клиническое применение индукторов интерферона

Препарат	Показания	Противопоказания	Побочные эффекты
Амиксин	Грипп, гепатит, бешенство, нейроинфекции, герпес, рассеянный склероз, энтеровирусные инфекции, красная волчанка	Болезни почек, аллергические заболевания	-
Циклоферон	Герпес, ВИЧ, гепатит, хламидиоз, ЦМВ, нейровирусные инфекции, ревматоидный артрит, эндометриоз, иммуно-дефицитные состояния	Нет	-
Полудан	Герпетические кератоконъюнктивиты	Нет	-
Полигуацил	Грипп, гепатит, герпес, нейроинфекции, ВИЧ, бешенство	Аутоиммунные заболевания	Повышение нуклеаз крови

Окончание табл. 9

Препарат	Показания	Противопоказания	Побочные эффекты
Ридостин	Герпес, хламидиоз, грипп, нейроинфекции, ВИЧ	Заболевания почек, печени; аллергические заболевания	Кратковременная лейкопения, снижение тромбоцитов, эритроцитов, гемоглобина, повышение нейтрофилов - нормализация в течение 7 дней
Ларифан	Герпес, хламидиоз, грипп, нейроинфекции	-	Кратковременное повышение температуры
Мегасин	Герпес	-	-
Рогасин	Гепатит, энтеровирусные инфекции, хламидиоз	-	-
Гозалидон Саврац	Гепатит, герпес, хламидиоз	-	-

В настоящее время индукторы интерферона органично дополняют препараты ИФН. Эндогенная интерферонизация имеет значительные преимущества перед введением препаратов экзогенного ИФН.

ПРЕИМУЩЕСТВА ЭНДОГЕННОГО ИФН ПЕРЕД ПРЕПАРАТАМИ ЭКЗОГЕННОГО ИФН

- Вырабатывается эндогенный ИФН при введении индукторов ИФН, не обладающий антигенностью.
- Не возникает негативных эффектов, присущих препаратам экзогенного ИФН.
- Синтез индуцированного ИФН в организме сбалансирован и подвергается контрольно-регуляторным механизмам (репрессор-трансляции), обеспечивающим защиту организма от перенасыщения ИФН.
- Однократное введение в организм индуктора ИФН обеспечивает относительно длительную циркуляцию эндогенного ИФН.
- Сочетается с различными медикаментозными средствами, традиционно применяемыми в клинике, обеспечивая при комбинированном использовании синергидный эффект.

Таким образом, есть все основания полагать, что область клинического применения интерферогенов будет значительно расширяться и эти препараты займут достойное место не только при вирусных, смешанных и медленных инфекциях, но и для профилактики вторичных осложнений, возникающих в результате применения иммунодепрессантов и цитостатических препаратов.

СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Букринская А.Г., Жданов В.М. Молекулярные основы патогенности вирусов. М., 1991. 239 с.
2. Ершов Ф.И., Чижов Н.П., Тазулахова Э.Б. Противовирусные средства. СПб., 1993. 104 с.
3. Ершов Ф.И., Борецкий Л.А. От интерференции вирусов к интерфероновому статусу человека // Проблемы инфектологии. М., 1991. С. 296-302.
4. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии. М., 1996. 240 с.
5. Лоуренс Д.Р., Беннит П.Н. Клиническая фармакология. М., 1993. Т. 1. С.443-447.
6. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Вильнюс, 1993. Т.1. С. 335-342.
7. Дейл М., Формен Д. Руководство по иммунофармакологии. М., 1998.
8. Царевский Л.П., Романцов М.Г. Индуктивная интерферонокоррекция. Калининград, 1997.
9. Романцов М.Г. Противовирусные средства. СПб., 1996.
10. Фрейдлин И.С. От иммунорегуляции к иммунокоррекции. СПб., 1995.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Вступление	3
Контрольно-регуляторные функции интерферонов	4
Современные индукторы интерферона - интерфероногены	10
Низкомолекулярные индукторы	14
Низкомолекулярные полифенолы - производные госсипола	30
Заключение	32

Новый препарат

РЕАМБЕРИН

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Реамберин - препарат, обладающий антигипоксическим, антиоксидантным, дезинтоксикационным, гепато-, нефро- и кардиопротекторным действием. Основным фармакологический эффект препарата обусловлен способностью усиливать компенсаторную активацию аэробного гликолиза, снижать степень угнетения окислительных процессов в цикле Кребса, в дыхательной цепи митохондрий клеток с увеличением внутриклеточного фонда макроэнергитических соединений аденозинтрифосфата (АТФ) и креатинфосфата (КФ).

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Шок (геморрагический, кардиогенный, ожоговый, травматический и инфекционно-токсический);

Гипоксические состояния различного генеза;

Инттоксикация различной этиологии;

Комплексная терапия лекарственных, токсических и холестатических гепатитов, желтушные затяжные формы вирусных гепатитов;

Комплексная терапия инфаркта миокарда и ишемической болезни сердца.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Реамберин применяют внутривенно (капельно и струйно) до двух литров раствора в сутки. Скорость введения препарата в зависимости от состояния больного.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Не обнаружено.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Не обнаружено.

ФОРМА ВЫПУСКА

Флаконы по 200 и 400 мл инфузионного раствора.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

При температуре от -5 до +30С.

**НТФФ “Полисан” Разработчик и производитель препарата
Тел.: (812) 2330315**