

УДК [616.97/.98+616.8-009.17-008.6]-085.37-055.1:612.017.1

*Т.Ю. Химич, А.В. Аркатов, Т.И. Ермоленко*

*Харьковский национальный медицинский университет*

## ПРИМЕНЕНИЕ ИНДУКТОРОВ ЭНДОГЕННОГО ИНТЕРФЕРОНА ПРИ СИНДРОМЕ ХРОНИЧЕСКОЙ УСТАЛОСТИ, ОБУСЛОВЛЕННОМ УРОГЕНИТАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Инфекции, в том числе и урогенитальные, вызывают развитие синдрома хронической усталости, который связан с нарушением иммунных факторов. В связи с этим необходимо применение иммунокорректирующей терапии. Рассмотрен вопрос о применении индуктора эндогенного интерферона тилорон (лавомакс).

**Ключевые слова:** синдром хронической усталости, урогенитальный хламидиоз, токсоплазмоз, микоплазмоз, генитальный герпес, тилорон.

Проблема высокой заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, продолжает оставаться актуальной во всем мире [1–6]. При этом за последние 30 лет представления об этой патологии претерпели существенные изменения. Несмотря на то, что в последние 5–7 лет в США и Западной Европе отмечается стойкая тенденция к снижению распространенности урогенитальных инфекций в целом, по ряду нозологий ситуация продолжает быть близкой к эпидемии [3, 7, 8]. В первую очередь это относится к возбудителям «нового поколения» – *Chlamydia trachomatis* и *Ureaplasma urealyticum* [5], то есть возрастает роль атипичных микроорганизмов с преимущественно внутриклеточной локализацией. Огромное значение также имеет *Neisseria gonorrhoeae* и *Trichomonas vaginalis*. Так, частота урогенитального хламидиоза в некоторых регионах достигает 20 %, уреоплазмоза и микоплазмоза – 60 %, герпетической инфекции – 15 % [2, 4, 6, 9].

В последние годы отмечается рост числа больных с урогенитальной инфекцией и одновременным поражением суставов – реактивными артритом. По данным Института ревматологии РАМН (г. Москва), больные с реактивными артритом составляют около 10 % пациентов ревматологических стационаров [6, 7]. Этот факт свидетельствует о тяжелом и часто инвалидизирующем течении инфекций, передаваемых половым путем [4, 8].

В настоящее время в клинической картине многих заболеваний, передаваемых поло-

вым путем, отмечаются малосимптомность, отсутствие характерных проявлений, склонность к латентному течению [2, 7, 8]. Так, для хламидийной инфекции свойственны отсутствие патогномичных клинических симптомов, склонность к затяжному, рецидивирующему течению, сочетание с другими инфекционными агентами (микоплазмы, уреоплазмы), что зачастую обуславливает сложность установления этиологического диагноза [2, 4, 5, 7, 8].

Трихомониазу свойственна широта клинических проявлений. Пик этого заболевания приходится на лиц репродуктивного возраста. Для мужчин характерны поражения уретры, семенных пузырьков, предстательной железы, куперовых желез. Клиническая картина трихомониаза зависит как от вирулентности возбудителя, так и от реактивности организма человека. Различают заболевания с острым, подострым и торпидным течением, а также хронический и асимптомный трихомониаз [5, 7, 9].

Уреоплазмоз, микоплазмоз и генитальный герпес часто ассоциированы с дефицитом местного или системного иммунитета [10–14]. Клиническая картина и эффективность терапии также часто связаны с различной степенью выраженности иммунных нарушений у индивидуума.

Следует обратить внимание на тот факт, что ряд изменений иммунологических параметров, а именно снижение функциональной активности естественных киллеров и макро-

© Т.Ю. Химич, А.В. Аркатов, Т.И. Ермоленко, 2015

фагов, снижение ответа лимфоцитов на митогены и активация CD<sup>+</sup>-лимфоцитов, являются общими для синдрома хронической усталости и различных вирусных и внутриклеточных инфекций. По оценкам специалистов, до 70 % больных с признаками синдрома хронической усталости страдают хроническими заболеваниями инфекционной природы, а изменения в системе иммунитета, обусловленные синдромом хронической усталости, отягощают течение многих заболеваний.

Синдром хронической усталости – часто встречающаяся патология нашего времени, главным клиническим признаком которой является немотивированная выраженная общая слабость, на длительное время выводящая человека из активной повседневной жизни. Известен под различными названиями: синдром поствирусной астении, синдром хронической усталости и иммунной дисфункции, мигрирующий энцефаломиелит. Как самостоятельное заболевание впервые был выделен в 1988 г. Центром по контролю заболеваний (The Centers for Disease Control, Атланта, США). Поводом для этого послужило внезапное увеличение числа больных в штате Невада в 1984 г. с жалобами на тяжелую постоянную усталость, сопровождающуюся рядом соматических и психологических симптомов без видимой причины заболевания. Синдром не ограничивается какими-либо географическими или социально-демографическими группами. В последние годы установлено, что синдром хронической усталости может развиваться на фоне вирусных инфекций, других инфекционных заболеваний [12], стресс-индуцированных состояний [15, 16]; сопровождать токсикозы [17], лекарственную терапию, нарушения питания [17, 18], аллергические реакции [19–21], сопутствовать гормональным сдвигам, в том числе аутоиммунного генеза [19], значительным физическим нагрузкам и др. В настоящее время во всем мире ведутся широкомасштабные научные исследования, посвященные решению вопросов патофизиологии, диагностики и лечения этой патологии. Суммируя эти данные, можно сказать, что синдром хронической усталости – это комплекс определенных симптомов, развивающийся на фоне ряда заболеваний и сопровождающийся нарушениями иммунных, эндокринных и нервно-психических функций. Вирус Эпш-

тейна-Барр, цитомегаловирус, вирусы простого герпеса I, II, VI типов, вирус Коксаки, гепатит С, энтеровирус, ретровирус могут служить триггерными факторами данного синдрома.

Дебют синдрома хронической усталости нередко связан с острым гриппоподобным заболеванием. Убедительными представляются также данные о высокой частоте обнаружения герпесвирусов и признаков их реактивации. Многие симптомы при этом заболевании также можно объяснить хронической вирусной инфекцией, ее иммуносупрессивным действием (прямым и опосредованным). Полностью не исключается возможность существования еще не идентифицированного вируса (вероятнее всего, из группы герпесвирусов), вызывающего синдром хронической усталости, в то время как другие известные вирусы (EBV, CMV, HHV-6) могут играть вторичную роль, реактивируясь на фоне нарушений иммунного статуса [12, 17].

Иммунная система человека – сложно организованная многоуровневая структура, имеющая свой язык передачи информации внутри и вне системы (цитокины, хемокины и др.), постоянно и одновременно реагирующая на многочисленные экзогенные и эндогенные агенты, раздражения, сигналы. Важно подчеркнуть, что иммунная система функционирует в тесной связи с нервной, эндокринной и вегетативной нервной системами, с окружающими органами и тканями (купферовские клетки печени, эпителиальные клетки сосудов, слизистых оболочек и др.). При сбоях в функционировании иммунной системы будут страдать другие внутренние органы и системы, и наоборот, расстройства или патология в нервной, эндокринной и других системах и органах приведут к нарушению функционирования иммунной системы.

Современные исследования фундаментальной и клинической иммунологии доказали участие патологии иммунной системы в развитии многих болезней человека и их осложнений. Возрастание прессинга неблагоприятных факторов внешней среды, включая социальные, накопление в популяции точечных мутаций, приводящих к ослаблению тех или иных функций ферментов, клеточных структур (рецепторов) и других факторов, имеющих отношение к функционированию

иммунной системы, приводят к значительному увеличению в популяции числа лиц с вторичной патологией иммунитета.

Данные литературы и собственный клинический опыт показывают целесообразность учета вирусного возбудителя и характера иммунологических нарушений при оценке клиники и патогенеза этого патологического состояния с целью проведения рациональной терапии.

Изменение иммунологического статуса при данных состояниях характеризуется снижением NK-активности, ростом процентного содержания в крови Т-лимфоцитов, экспрессирующих активационные маркеры, падением пролиферативной способности лимфоцитов в ответ на антигенные и митогенные стимулы, ростом продукции провоспалительных цитокинов, гипергаммаглобулинемией, повышением содержания антител и иммунных комплексов [21].

Частым иммунодиагностическим признаком синдрома хронической усталости является снижение иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 [19], что свидетельствует о дисбалансе в соотношении ведущих Т-клеточных субпопуляций.

Изучение особенностей функционирования основных механизмов противовирусного иммунитета при вторичных иммунодефицитах с вирусным синдромом и синдромом хронической усталости показало наличие нарушения индуцированной продукции ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\beta$  более чем в 90 % случаев [14, 16–18]. Падение уровня продукции g-IFN при синдроме хронической усталости как основного регулятора функций NK-клеток лежит в основе иммунной недостаточности данных клеток [22]. В основе функциональных сдвигов со стороны иммунных клеток лежит нарушение продукции цитокинов лимфоцитами и другими клетками, участвующими в иммунном ответе [14]. Снижение NK-цитотоксичности как диагностически значимого признака синдрома хронической усталости признается практически всеми исследователями [19, 22], особенно при постинфекционном синдроме вирусной природы. Рядом авторов выявлено, что при синдроме хронической усталости снижается концентрация IgG за счет прежде всего G1- и G3-классов, а также повышается уровень антивирусных антител разного типа [12]. В лите-

ратуре имеются данные о повышении уровня циркулирующих иммунных комплексов, повышении содержания интерлейкина 1, а также фактора некроза опухолей [20]. Авторы [19] изучали состояние естественной резистентности при синдроме хронической усталости, в частности функциональное состояние нейтрофилов. Особое внимание они обращали на усиление секреции нейтрофильными гранулоцитами такого провоспалительного медиатора, как TGF- $\beta$ 1, ограничивающего адгезию лимфоцитов и самих нейтрофилов, а также их миграцию через эндотелий. При этом заболевании, по многочисленным данным, резко усиливается синтез лейкоцитами различных категорий провоспалительных цитокинов, в том числе IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF-2 [12, 23].

Дисфункция иммунной системы при синдроме хронической усталости характеризуется как количественными, так и функциональными нарушениями. В основе функциональных сдвигов со стороны лимфоцитов при этом лежат нарушения на уровне ядра, митохондрий, мембранного и секреторного аппарата клеток, что приводит к нарушению продукции цитокинов лимфоцитами и другими клетками, участвующими в иммунном ответе. Таким образом, дефекты функционирования иммунной системы в виде расстройств основных механизмов противовирусной защиты как раз и приводят к возникновению клинических проявлений вирусного инфекционного синдрома в виде повторных упорно рецидивирующих респираторных и герпесвирусных инфекций, а уже на фоне последних впервые возникают, формируются и поддерживаются клинические проявления синдрома хронической усталости.

Анализ изложенных сведений позволяет предполагать гетерогенность иммунных дисфункций при синдроме хронической усталости, что может зависеть от характера течения заболевания, наличия сопутствующей патологии и других факторов. Исходя из представленных данных нетрудно сделать вывод о том, что в решении проблемы патогенетически обоснованных методов диагностики и лечения инфекций, передаваемых половым путем, актуальными являются исследования особенностей иммунных нарушений при этой патологии и выбор оптимальной иммунокорригирующей терапии.

Ассоциация синдрома хронической усталости с хроническими вирусными инфекциями и микроорганизмами с внутриклеточной локализацией нередко требует для лечения использования индукторов интерферона. Действительно, на фоне применения этих препаратов удавалось добиться восстановления иммунологической реактивности в пользу Th1-лимфоцитов. Препараты также были высокоэффективными в восстановлении функциональной активности естественных киллеров [13, 24].

При проведении лечения синдрома хронической усталости необходимо выбирать оптимальные препараты и продолжительность лечения, чтобы избежать других побочных эффектов интерферонотерапии – угнетения кроветворения, гемолитической анемии, лейкопении, тромбоцитопении [25]. При длительном введении больших концентраций ИФН формируются антиинтерфероновые антитела, которые нейтрализуют вновь вводимые препараты интерферона. Антитела к интерферону ингибируют фагоцитарную активность макрофагов [26]. Принимая участие в иммунных реакциях организма, ИФН стимулирует неспецифическую цитотоксичность иммуноцитов и, кроме того, экспрессию молекул HLA в тех популяциях клеток, которые обычно не экспрессируют эти антигены. В свою очередь, это может усугубить аутоиммунный ответ организма. Введение больших доз рекомбинантного интерферона может привести к развитию заболеваний щитовидной железы, аутоиммунному синдрому (ревматоидный артрит, волчаночный синдром, тромбоцитопеническая пурпура) [24, 26]. Применение индукторов интерферона позволяет «включить» в организме собственные системы синтеза ИФН- $\alpha$ , ИФН- $\beta$  и ИФН- $\gamma$ . В отличие от рекомбинантных интерферонов индукторы интерферона не обладают антигенностью, не вызывают гиперинтерферонемии, не стимулируют неспецифическую цитотоксичность, не усиливают аутоиммунный ответ организма [25, 27, 28].

В мозге ИФН синтезируется только в ответ на индукцию низкомолекулярными препаратами, которые способны проникать через гематоэнцефалический барьер. К таким препаратам относится лавомакс. Основным действующим веществом в препарате лавомакс является тилорон – первый из описанных пероральный эффективный низкомолекулярный

индуктор интерферона. Первые исследования тилорона на человеке (где определялись его безопасность и способность стимулировать выработку интерферона) провели авторы [25]. Последующими исследованиями обнаружен широкий спектр фармакологической активности тилорона: кроме способности индуцировать образование эндогенного интерферона и оказывать иммуномодулирующее действие, уже в 1977 г. P. Chandra et G.J. Wright выявили противоопухолевую и антивирусную активность данного соединения [24, 25]. Дальнейшие исследования определили еще более широкий спектр его активности. Несмотря на достаточно длинную историю применения, данный препарат и в наше время сохраняет свою актуальность и перспективность и поэтому, безусловно, заслуживает пристального внимания.

### **Основные фармакологические эффекты тилорона**

#### *1. Индукция ИФН*

Обнаружили и впервые описали индукцию синтеза ИФН после введения тилорона G.D. Mayer et R.F. Krueger [25] на опытах с сывороткой мышей. В последующем досконально были изучены особенности его влияния на синтез ИФН *in vivo* и *in vitro* [25, 13, 24]. Выявлено, что однократная доза тилорона вызывает образование у животных ИФН I типа, титры которого в определенных пределах пропорциональны концентрации тилорона [25]. После однократного введения тилорона ИФН определяется в сыворотке в течение 48–72 ч, в связи с чем тилорон относят к индукторам «позднего» ИФН [24]. Лавомакс также индуцирует синтез ИФН- $\gamma$  Т-лимфоцитами и НК-клетками. В культуре лимфоцитов периферической крови человека тилорон активирует синтез ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$  в соотношении 3:1.

Исследования, проведенные на группе здоровых добровольцев, показали, что уже через сутки после первого приема тилорона уровень ИФН в сыворотке возрастает более чем втрое, а через 3 недели – примерно в 10 раз [27].

#### *2. Другие иммуномодулирующие свойства*

Тилорон оказывает стимулирующее действие на первичный и вторичный гуморальный ответ, повышая продукцию иммуноглобулинов разных классов (M, G, A), даже после однократного введения накануне или одновременно с иммунизацией [13]. Важно, что при

иммунодепрессивных состояниях различного генеза (вызванных введением иммунодепрессантов и канцерогенов, стрессами, облучением, оперативным вмешательством, чрезмерными физическими нагрузками и т. п.) иммуномодулирующая активность тилорона (лавомакса) наиболее выражена [25, 27, 28]. При этом тилорон подавляет реакции клеточного иммунитета туберкулинового типа, то есть имеет избирательное влияние на гуморальный и клеточный иммунный ответ. Кроме того, тилорон оказывает стимулирующее действие на неспецифические иммунные реакции, в частности, повышает синтез фактора, подавляющего миграцию макрофагов, а также активирует сами макрофаги. При этом увеличивается не только их поглотительная способность, но и выработка активных форм кислорода, оказывающих бактерицидный эффект [13, 19, 27].

### 3. Противовирусная активность

Одним из основных механизмов противовирусной эффективности тилорона (лавомакса) считается способность индуцировать выработку эндогенного ИФН, поскольку во многих случаях вирусостатическое действие данного вещества коррелирует с титрами ИФН в сыворотке. Однако такая зависимость наблюдается не всегда. Уже в ранних исследованиях была обнаружена способность низких доз тилорона, не обеспечивавших появления интерферона в сыворотке, защищать мышей, зараженных ММ-вирусом [25, 28], а также его прямое инактивирующее действие в отношении вируса герпеса при местном нанесении препарата на поврежденную кожу и конъюнктиву [13, 24, 26].

### 4. Антимикробная активность

Кроме антимикробной активности, обусловленной иммуномодулирующими эффектами тилорона (лавомакса), имеются данные и о его прямых бактериостатических свойствах в отношении некоторых микроорганизмов. Так, известно, что в концентрации 100 мкг/мл тилорон предотвращает спорообразование у клеток *Bacillus subtilis*, блокируя образование полифосфорилированных нуклеотидов [27]. В экспериментах с *Salmonella typhimurium* обнаружена способность тилорона элиминировать из бактерий различные плазмиды, в том числе и плазмиды, определяющие резистентность к антимикробным препаратам [28].

В исследованиях С.В. Медтец с соавт. [26] показано, что тилорон снижал интенсивность роста *Salmonella enteritidis* var. *Isatchenko* в концентрациях 100 и 200 мкг/мл. В концентрации 50 мкг/мл он не влиял на рост сальмонелл, но увеличивал их чувствительность к левомицетину.

### 5. Противоопухолевые свойства

В исследованиях *in vitro* и *in vivo* показана способность тилорона ингибировать метастазирование и рост опухолей различного генеза (индуцированных канцерогенами, вирусами и ультрафиолетом, а также перевиваемых) [24, 25]. Во всех случаях применения тилорона было зарегистрировано повышение активности макрофагов и натуральных киллеров, которые играют ведущую роль в противоопухолевой защите организма. Противоопухолевое действие тилорона в отношении вирус-индуцированных опухолей связывают со способностью ингибировать вирусные ДНК-полимеразы [25, 28]. Увеличение средней продолжительности жизни животных с привитой асцитной карциносаркомой в 8 раз под влиянием тилорона (лавомакса) связывают с уменьшением поступления в опухолевые клетки глюкозы из-за снижения числа соответствующих переносчиков в плазматической мембране [20, 28].

### 6. Противовоспалительная активность

Противовоспалительная активность тилорона (лавомакса) проявляется независимо от стимуляции выработки ИФН [25, 27]. Он способен подавлять синтез провоспалительных цитокинов за счет активации холинергического противовоспалительного каскада [28]. Кроме того, тилорон оказывает и антипиретическую активность в дозе 10 мг/кг перорально, эффективно предотвращая подъем температуры после введения пирогенов, по-видимому, за счет ингибирования синтеза простагландинов в головном мозге [28].

Таким образом, широкий спектр фармакологической активности тилорона объясняется не только множественностью эффектов ИФН, индуктором которого является препарат, но и некоторыми другими особенностями его фармакокинетики и механизмов действия.

### Применение тилорона при хламидийной инфекции

Хламидийная инфекция представляет собой разнообразную группу болезней (более 20), вызванных представителями *Chlamydiales*.

По некоторым данным, хламидиоз является вторым по распространенности заболеванием после гриппа, легко переходит в хроническую форму, которая далеко не всегда поддается современной антибактериальной терапии. Это обусловлено не только увеличением количества микроорганизмов, устойчивых к антибактериальным препаратам, но и патологическими изменениями в иммунной системе, индуцируемыми хламидиями и касающимися как клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета. Поэтому при лечении хронического урогенитального хламидиоза так важно применение иммуномодуляторов, оказывающих действие на нейтрофильно-фагоцитарное и Т-клеточное звенья иммунитета, а также индукторов ИФН обоих типов.

В ФГУ «НИИ урологии Росздрава» под руководством акад. РАМН Н.А. Лопаткина в 2006 г. было проведено открытое сравнительное рандомизированное клиническое исследование эффективности и безопасности тилорона в комплексной терапии хронического урогенитального хламидиоза (в сочетании с антибактериальными препаратами) на 60 пациентах. Показано, что применение тилорона у данной категории пациентов способствует статистически достоверной на 30 % более эффективной по сравнению с только антибактериальной терапией элиминации возбудителя (*Chlamydia trachomatis*) из организма пациента. Элиминация возбудителя подтверждалась данными мазка из уретры на наличие *Chlamydia trachomatis* методом ПЦР и динамикой титра специфических антител к хламидиям (IgA и IgG) в сыворотке крови. Кроме того, применение тилорона оказало достоверное положительное влияние на ключевые параметры показателей гуморального и клеточного звеньев иммунитета: увеличилось число В-клеток (CD20<sup>+</sup>), естественных киллеров (CD16<sup>+</sup>) (что говорит о нарастании неспецифической резистентности организма), хелперов-индукторов (CD4<sup>+</sup>), а также содержание цитотоксических лимфоцитов (CD8<sup>+</sup>). На фоне терапии тилороном достоверно возрастали уровни индуцированной продукции ИФН- $\alpha$ , - $\beta$  и - $\gamma$  с тенденцией к нормализации, причем их положительные изменения сохранялись спустя некоторое время после окончания приема препарата. В целом, сочетанная терапия хронического урогенитального

хламидиоза, включающая тилорон и антибактериальные препараты, приводила к более выраженному и раннему положительному клиническому эффекту, нежели монотерапия антибактериальными препаратами, являющимися препаратами выбора при данной патологии.

По данным другого открытого сравнительного рандомизированного клинического исследования, проведенного в 2006 г. на базе научно-поликлинического отделения ГУ НЦ АГиП РАМН под руководством академика РАМН В.И. Кулакова на 30 пациентках, применение тилорона в составе комплексной терапии приводило к выраженному положительному клиническому эффекту и способствовало более быстрому исчезновению клинических признаков урогенитального хламидиоза, нежели стандартная терапия антибактериальными препаратами. Применение тилорона достоверно увеличивало уровень ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$  в крови, который сохранялся еще 23 дня после завершения лечения, что может обеспечивать защиту от возможности рецидивирования урогенитального хламидиоза. Во всех перечисленных исследованиях тилорона при данном хламидиозе препарат обладал хорошей переносимостью [13].

#### **Применение лавомакса при герпетической инфекции**

Было выявлено, что тилорон обладает выраженным противовирусным действием по отношению к вирусу простого герпеса I и II типов и хорошо переносится пациентами с герпесвирусной инфекцией. Так, в 2007 г. на базе ООО НПП «ИБС» под руководством чл.-кор. РАЕН С.А. Селькова проводилось открытое сравнительное исследование эффективности и безопасности тилорона в составе базисной терапии генитального герпеса. В данное исследование было включено 60 пациентов с проявлениями хронической генитальной герпетической инфекции. Время наблюдения за пациентами составило 6 месяцев. У пациентов основной группы отмечалась отчетливая тенденция к нормализации интерферонового статуса. Индексы стимуляции ИФН- $\alpha$ /- $\beta$  и ИФН- $\gamma$  существенно отличались от аналогичного показателя больных, находившихся на монотерапии ацикловиром. Отмечалось также стимулирующее влияние тилорона на показатели окислительной способности фагоцитирующих клеток, что свидетельствовало об их

вовлечении в механизмы противогерпетической эффективности. Таким образом, сочетанная терапия ацикловиром (или его аналогами) и тилороном в период обострения герпетической инфекции существенно быстрее купировала рецидив по сравнению с монотерапией ацикловиром: снижение интенсивности рецидивов наблюдалось у 15,4 % пациентов контрольной группы и у 96,8 % пациентов опытной группы. Было показано, что комбинированная терапия с использованием тилорона является эффективным способом профилактики рецидивов заболевания, решая, таким образом, основную проблему генитальной герпетической инфекции. В процессе исследования зарегистрирована более выраженная статистически достоверная положительная клиническая эффективность комбинированной терапии с использованием тилорона, оцениваемая по уменьшению частоты и длительности рецидивов, их интенсивности (у 90,3 % пациентов основной группы по сравнению с 11,5 % пациентов контрольной группы). Авторами было сделано заключение, что использование тилорона показано и в межрецидивный период заболевания с профилактической целью при возможности контроля интерферонового статуса.

В следующем исследовании, проведенном на базе ГОУ ВПО РГМУ им. Н.И. Пирогова в 2009 г. на 58 пациентах (мужчинах) с генитальным герпесом, среднее значение интенсивности клинических проявлений генитального герпеса у больных, получавших ацикловир и тилорон, на 10-й день терапии уменьшилось более чем в 12 раз, в то время как у больных, пролеченных только ацикловиром, – лишь в 4,5 раза. На протяжении последующих шести месяцев ни у одного больного основной группы рецидивов заболевания отмечено не было, в то время как в контрольной группе в ближайшие два месяца наблюдались рецидивы заболевания, при этом частота рецидива у некоторых пациентов достигала трех.

#### **Тилорон в терапии инфекций различной этиологии**

В исследованиях *in vivo* показана эффективность тилорона не только при хламидиозе, инфекционно-аллергических и вирусных энцефаломиелитах, но и при других различных бактериальных и грибковых инфекциях. Так, его введение защищало мышей от летальных

доз *Francisella tularensis*, повышало выживаемость при инфицировании сублетальными дозами *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium lepre* и *Salmonella enteritidis* [26]. Доказана на животных эффективность тилорона при системных микозах, вызванных дрожжевыми (*Candida albicans*) и плесневыми (*Aspergillus*) грибами [12, 25, 28]. Препарат повышал резистентность мышей к инфекции *Trypanosoma cruzi*. На модели экспериментальной хронической инфекции мышей, вызванной *Salmonella enteritidis var. Isatchenko*, была показана способность препарата снижать летальность и ускорять очищение паренхиматозных органов животных от возбудителя [12, 24].

К настоящему времени накоплен клинический опыт применения тилорона при папилломавирусной инфекции и уреоплазмозе, а также при неспецифических воспалительных заболеваниях гениталий.

Приведенные данные свидетельствуют о возможной перспективности дальнейших клинических исследований тилорона (лавомакса) при различных заболеваниях инфекционной природы, особенно при вирусных, грибковых и бактериальных инфекциях, сопровождающихся иммунодефицитными состояниями [28].

Таким образом, тилорон является перспективным препаратом для использования в широкой клинической практике. Данный препарат в настоящее время имеет достаточно обширную целевую аудиторию и при этом не исчерпал возможности развития показаний. Правильное применение иммунокорректирующей терапии позволяет минимизировать побочные эффекты и добиться максимальной терапевтической эффективности.

Если не проводится адекватная иммунокорректирующая терапия на фоне рецидивирующих хронических вирусных инфекций, у больных могут развиваться различные осложнения. Повышается риск развития опухолей (особенно на фоне длительной вирусной репликации), аутоиммунной патологии. Кроме того, у таких пациентов нередко возникают соматогенно обусловленная депрессия и другие расстройства психики.

Проблема диагностики и лечения синдрома хронической усталости и иммунной дисфункции у лиц с рецидивирующей вирусной

внутриклеточной инфекцией на сегодняшний день является актуальной и требует поиска эффективных при данном синдроме лекар-

ственных средств, дополнительных клинических исследований лечебных возможностей индукторов интерферона.

### Литература

1. *Адаскевич В.Н.* Инфекции, передаваемые половым путем (руководство для врачей) / В.Н. Адаскевич. – М.: Мед. книга, 2004. – 415 с.
2. Амиксин в комплексной терапии уrogenитального хламидиоза и рецидивирующего генитального герпеса / Э.А. Баткаев, А.В. Гаврилова, А.В. Тышкевич и др. – М.: РМАПО, 2000. – 46 с.
3. *Лобзин Ю.В.* Хламидийные инфекции / Ю.В. Лобзин, Ю.И. Ляшенко, А.Л. Позняк. – СПб.: Фолиант, 2003. – 312 с.
4. *Мавров И.* Половые болезни / И. Мавров. – М.: Аст-пресс книга, 2002. – 751 с.
5. *Рюмин Д.В.* К вопросу о лечении смешанной хламидийно-мико-уреаплазменной уrogenитальной инфекции / Д.В. Рюмин, Т.А. Шашлова // Вестник последипл. мед. образования. – 2009. – № 3–4. – С. 49–50.
6. Clinical consequences of immune responses to Chlamydia in men / S. Mazzoli, F. Meacci, E. Cosco, et al. // *Inf. Dis. Obstet. Gynecol.* – 1996. – Vol. 4. – P. 136–142.
7. *Прилепская В.Н.* Уреаплазменная инфекция: клиника, диагностика, лечение. Патология шейки матки / В.Н. Прилепская, О.В. Быковская // Генитальные инфекции. – 2006. – № 1. – С. 46–52.
8. Хламидийная инфекция уrogenитального тракта / А.П. Стрельников, С.В. Гольцов, Е.В. Бушин и др. – М.: Мед. книга, 2005. – 152 с.
9. Особенности диагностики мочеполового трихомониаза / И.Н. Теличко, А.М. Иванов, Н.В. Раздольская, Р.А. Раводин // Клиническая дерматология и венерология. – 2006. – № 3. – С. 17–20.
10. Инфекции, передаваемые половым путем / под ред. В.А. Молочкова, О.Л. Иванова, В.В. Чеботарева. – М.: Медицина, 2006. – 632 с.
11. *Луцок А.Г.* Полиморфизм генов интерлейкинов при инфекциях, передаваемых половым путем, у мужчин Кемеровской области / А.Г. Луцок, А.В. Шабалдин, Г.В. Лисаченко // Российский иммунологический журнал. – 2008. – Т. 2, № 2–3. – С. 265–266.
12. Синдром хронической усталости и иммунной дисфункции у лиц с рецидивирующими вирусными инфекциями: клинико-иммунологические черты и особенности серотонинергической регуляции / И.В. Нестерова, И.П. Балмасова, В.А. Козлов и др. // Цитокины и воспаление. – 2006. – Т. 5, № 2. – С. 3–14.
13. Интерфероно- и иммунотерапия в практике лечения часто и длительно болеющих детей и взрослых / И.В. Нестерова, В.В. Малиновская, В.А. Тараканов, С.В. Ковалева // USA–UK–Moscow, Carpicorn Publishing, Inc., 2004. – 160 с.
14. *Сухих Г.Т.* Иммунитет и генитальный герпес / Г.Т. Сухих, Л.В. Ванько, В.И. Кулаков. – Н. Новгород – Москва, 1997. – 221 с.
15. *Арцимович Н.Г.* Синдром хронической усталости / Н.Г. Арцимович, Т.С. Галушкина. – М.: Научный мир, 2002. – 220 с.
16. *Корнеев А.В.* Синдром хронической усталости и иммунной дисфункции / А.В. Корнеев, Н.Г. Арцимович // Лечащий врач. – 1998. – № 3. – С. 25–32.
17. CFIDS Association of America. Immunologic aspects of chronic fatigue syndrome. Report on a Research Symposium convened by the CFIDS Association of America and co-sponsored by the US Centers for Disease Control and Prevention and the National Institutes of Health / T.R. Gerrity, D.A. Papanicolaou, I.D. Amsterdam, et al. // *New roimmunomodulation.* – 2004. – Vol. 11. – P. 351–357.
18. Psychosocial characteristics and immunological functions in patients with postinfectious chronic fatigue syndrome and noninfectious chronic fatigue syndrome / A. Masuda, T. Munemoto, T. Yamanaka, et al. // *J. Behavioral Medicine.* – 2002. – Vol. 5. – P. 477–485.
19. Prevalence of atopy in chronic fatigue syndrome / K.L. Ferre, D.V. Cardona, G.A. Cadahia, et al. // *Allerg. Immunopathol. (Madr.).* – 2005. – Vol. 33. – P. 42–47.
20. *Gallowitsch-Puerta M.* Neuroimmune interactions via the cholinergic anti-inflammatory pathway / M. Gallowitsch-Puerta, V.A. Pavlov // *Life Sci.* – 2007. – Vol. 80 (24–25). – P. 2325–2329.



21. Prevalence of allergen – specific IE among patients with chronic fatigue syndrome / K. Kowal, R.S. Schacterele, P.H. Schur, et al. // *Allergy Asthma Proc.* – 2002. – Vol. 23. – P. 35–39.
22. Risk factor for CFS: a case control study / M. Reyes, I.G. Dobbins, A.C. Mawle, et al. // *J. Chronic Fatigue Syndr.* – 1996. – Vol. 2. – P. 17–33.
23. *Patarca R.* Cytokines and chronic fatigue syndrome / R. Patarca // *Ann N.Y. Acad. Sci.* – 2001. – Vol. 933. – P. 152-200.
24. Interferon-alpha-induced modulation of glucocorticoid and serotonin receptors as a mechanism of depression / W. Cai, V.I. Khaoustov, Q. Xie, et al. // *J. Hepatol.* – 2005. – Vol. 42. – P. 880.
25. Тилорон как индуктор интерферона / З.В. Ермольева, Л.Е. Корнеева, Т.И. Балезина и др. // *Антибиотики.* – 1973. – Т. 18, № 6. – С. 517–520.
26. *Медтець С.В.* Чутливість штаму *Salmonella enteritidis* var. *Isatchenko* до антибіотиків, інтерферону та аміксину // *Вісник Одеськ. нац. ун-ту.* – 2003. – Т. 8, Вип. 2. – С. 167–172.
27. *Кузнецова Ю.Н.* Сравнительная эффективность противорецидивной терапии женщин, страдающих генитальным герпесом, препаратами лавомакс и ацикловир / Ю.Н. Кузнецова, Н.М. Герасимова // *Материалы межрегиональной научно-практической конференции дерматовенерологов и врачей смежных специальностей «Современные проблемы дерматовенерологии. Пути совершенствования организации специализированной помощи населению».* – Екатеринбург, 2009. – С. 67–68.
28. ЛАВОМАКС в клинической практике: сб. ст. – М.: МДВ, 2007. – 176 с.

**Т.Ю. Хімич, А.В. Аркатов, Т.І. Єрмоленко**

**ЗАСТОСУВАННЯ ІНДУКТОРІВ ЕНДОГЕННОГО ІНТЕРФЕРОНУ ПРИ СИНДРОМІ ХРОНІЧНОЇ ВТОМИ, ЗУМОВЛЕНОЇ УРОГЕНІТАЛЬНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ**

Інфекції, в тому числі і урогенітальні, викликають розвиток синдрому хронічної втоми, що пов'язаний з порушенням імунних факторів. У зв'язку з цим необхідно застосовувати імуноткоригуючу терапію. Розглянуто питання про застосування індуктора ендogenous інтерферону Тилорон (Лавомаксу).

**Ключові слова:** синдром хронічної втоми, урогенітальний хламідіоз, токсоплазмоз, мікоплазмоз, генітальний герпес, тилорон.

**T.Yu. Khimich, A.V. Arkatov, T.I. Yermolenko**

**USING OF INDUCERS OF ENDOGENIC INTERFERON IN CHRONIC FATIGUE SYNDROME CAUSED BY UROGENITAL INFECTION**

Infections (including urogenital) cause development of chronic fatigue syndrome, which is associated with dysfunction of immune factors. In this connection we should use immunotherapy. We discussed a question about using inducers of endogenous interferon Tilorone (Lavomax).

**Key words:** chronic fatigue syndrome, urogenital chlamydiosis, toxoplasmosis, mycoplasmosis, genital herpes, Tilorone.

*Поступила 03.02.15*