

УДК: [616.97/.98+616.8-009.17-008.6]-085.37-055.2:612.017.1

## Синдром хронической усталости и урогенитальная патология у женщин репродуктивного возраста

Т.Ю.Химич, О.А.Белодед

*Харьковский национальный медицинский университет (Харьков, Украина)  
Харьковская медицинская академия последипломного образования (Харьков, Украина)  
tatkhimich@mail.ru*

Инфекционно-воспалительные заболевания репродуктивной сферы лидируют в структуре гинекологической заболеваемости и остаются традиционно значимыми на протяжении последних лет. Урогенитальный хламидиоз и уреоплазмоз занимают ведущее место в структуре инфекций передаваемых половым путем. Особое влияние на течение и хронизацию инфекционно-воспалительных заболеваний оказывает синдром хронической усталости. В проблеме патогенетически обоснованных методов лечения воспалительно-инфекционных заболеваний репродуктивной сферы на фоне синдрома хронической усталости актуальным является поиск иммуномодулирующей терапии. Необходимо назначение препаратов, обладающих иммуномодулирующей, противовоспалительной, противовирусной, антимикробной активностью.

**Ключевые слова:** *урогенитальный хламидиоз, уреоплазмоз, синдром хронической усталости, иммуномодулирующая терапия.*

## Синдром хронічної втоми та урогенітальна патологія у жінок репродуктивного віку

Т.Ю.Хіміч, О.А.Белодід

Інфекційно-запальні захворювання репродуктивної сфери лідирують у структурі гінекологічної захворюваності і залишаються традиційно значущими протягом останніх років. Урогенітальний хламідіоз і уреоплазмоз займають провідне місце в структурі інфекцій, які передаються статевим шляхом. Особливий вплив на перебіг і хронізацію інфекційно-запальних захворювань надає синдром хронічної втоми. У проблемі патогенетично обґрунтованих методів лікування запально-інфекційних захворювань репродуктивної сфери на тлі цього синдрому актуальним є пошук імуномодулюючої терапії. Необхідно призначення препаратів, які мають імуномодулюючу, протизапальну, протівірусну, антимікробну активність.

**Ключові слова:** *урогенітальний хламідіоз, уреоплазмоз, синдром хронічної втоми, імуномодулююча терапія.*

## Chronic fatigue syndrome and urogenital disease in women of reproductive age

T.Khimich, O.Beloded

Infectious and inflammatory diseases of the reproductive system occupy the leading position in the structure of gynecological diseases and are traditionally important in recent years. Urogenital chlamydiosis and ureaplasmosis occupy a leading place in the structure of sexually transmitted infections. Chronic fatigue syndrome has special influence on the course and chronicity of infectious and inflammatory diseases. In the problem of pathogenetic treatment of inflammatory and infectious diseases of the reproductive sphere on a background of this syndrome it is important to search immunomodulatory therapy. Prescriptions are necessary that have immunomodulatory, anti-inflammatory, antiviral and antimicrobial activity.

**Key words:** *urogenital chlamydiosis, ureaplasmosis, chronic fatigue syndrome, immunomodulatory therapy.*

Масштабність розповсюдження сексуально-трансмісивних інфекцій продовжує залишатися актуальною во всем мире. Інфекційно-воспалительные захворювання репродуктивної сфери, незважаючи на досягнення сучасної медицини, лідирують в структурі гінекологічної захворюваності і залишаються традиційно значимими на протязі останніх років. Урогенітальний хламідіоз і уреоплазмоз займають ведуче місце в структурі інфекцій, передаваних статевим шляхом.

путем. Возбудители хламидиоза и уреаплазмоза – облигатные внутриклеточные паразиты – не относятся к патогенам, представляющим особую опасность, но на фоне растущей урбанизации, ухудшения социально-демографической и экологической ситуации инфицирование ими способно приводить к формированию различных осложнений, оказывающих неблагоприятное влияние, как на общее состояние здоровья, так и на репродуктивную функцию населения. В настоящее время в клинической картине многих заболеваний, передаваемых половым путем, отмечаются малосимптомность, отсутствие характерных проявлений, склонность к латентному течению (Баткаев, Рюмин, 2002; Кисина, Канишева, 2002; Прилепская, Быковская, 2006). Для хламидийной инфекции свойственны отсутствие патогномичных клинических симптомов, склонность к затяжному, рецидивирующему течению, сочетание с другими инфекционными агентами (микоплазмы, уреаплазмы), что, зачастую, обуславливает сложность установления этиологического диагноза. Трихомониазу свойственна широта клинических проявлений. Пик этого заболевания приходится на лиц репродуктивного возраста. Клиническая картина трихомониаза зависит как от вирулентности возбудителя, так и от реактивности организма человека. Уреаплазмоз, микоплазмоз и генитальный герпес часто ассоциированы с дефицитом местного или системного иммунитета (Рюмин, Шашлова, 2009). Клиническая картина и эффективность терапии также часто связаны с различной степенью выраженности иммунных нарушений у индивидуума. Одними из ведущих медиаторов иммунной системы являются цитокины, которые регулируют как первичный, так и вторичный иммунный ответ и его напряженность. Для большинства генов интерлейкинов показан экзонный и интронный полиморфизм, обеспечивающий индивидуальные особенности синтеза этих медиаторов иммунной системы. Возможно, что все этапы инфекционного процесса от момента заражения детерминированы по этим генам.

Особое влияние на течение и хронизацию инфекционно-воспалительных заболеваний оказывает синдром хронической усталости (СХУ) (Арцимович, Галушкина, 2002; Нестерова, Балмасова, 2006). В различных странах СХУ известен под различными названиями: синдром поствирусной астении, синдром хронической усталости и иммунной дисфункции, миалгический энцефаломиелит, однако в последние годы именно термин «СХУ» стал общеупотребительным. Данный синдром представляет собой гетерогенное патологическое состояние с большим количеством симптомов, часто связанных с предшествующей вирусной инфекцией или стрессовыми факторами. В последние годы он определен в качестве отдельной нозологической единицы (код МКБ10 D86.9). СХУ проявляется у взрослых пациентов хронической (рецидивирующей, но всегда изнуряющей) усталостью, длящейся более 6 месяцев и вызывающей нарушения физических и психических функций. В дополнение к усталости пациенты с СХУ также часто предъявляют жалобы на мышечно-скелетную боль, нарушение сна, ухудшение кратковременной памяти и концентрации, головную боль. Однако при этом нередко никаких видимых патологических изменений при обследовании пациента выявить не удается.

В настоящее время распространенность СХУ варьирует от 0,2 до 2,6% общей популяции населения в зависимости от используемых для исследования критериев (Turnbull et al., 2007). В последние годы установлено, что СХУ не ограничивается какими-либо географическими или социально-демографическими группами населения. Большинство авторов в настоящее время разделяют мнение о том, что СХУ чаще развивается у женщин (около 70% всех клинических описаний и данных эпидемиологических исследований) в возрасте 25–49 лет. Чаще СХУ диагностируется в экономически развитых странах, что, возможно, связано с географией проводимых по этому поводу исследований (Niblett et al., 2007).

Таким образом, СХУ является достаточно распространенной патологией, развитие которой связано с особенностями современной жизни населения крупных городов, типом жизни в развитых странах и неблагоприятной санитарно-экологической обстановкой, а также чрезмерной эмоционально-психической нагрузкой на современного человека.

Этиология СХУ до настоящего времени остается до конца не установленной и вызывает разногласия среди исследователей и врачей разных специальностей (терапевтов, психиатров, невропатологов, иммунологов). По мнению ряда исследователей, большая роль в его развитии отводится дефициту макро- и микронутриентов, пищевой аллергии, чрезмерным физическим и психическим нагрузкам, вирусной инфекции. Наиболее убедительной остается инфекционная или вирусная теория. Вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирус (CMV), вирусы простого герпеса 1, 2, 6-го типов (HHV1, HHV2, HHV6), вирус Коксаки, гепатита С, энтеровирус, ретровирус могут служить

триггерними факторами СХУ (Нестерова, Балмасова, 2006). Другую точку зрення отстаивают психиатры, считающие первичным психическое заболевание с последующим нарушением функции эндокринной, иммунной и других систем (Арцимович, Галушкина, 2002).

Дебют СХУ нередко связан с острым гриппоподобным заболеванием. Кроме того, критерии СХУ включают в себя симптомы хронической инфекции, чаще герпесвирусной. Многие симптомы неинфекционного характера при этом заболевании также можно объяснить хронической вирусной инфекцией, ее иммуносупрессивным действием (прямым и опосредованным). На данный момент существует определенный консенсус в представлении о природе, механизмах и степени иммунной дисфункции при этой патологии. При СХУ отмечаются несколько увеличенные показатели провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин 1 (ИЛ1), ИЛ6 и фактор некроза опухоли (TNF). Представляется также очевидным и нарушение функции натуральных клеток-киллеров и изменение количества Т-лимфоцитов.

В патогенезе СХУ важное место занимает дисфункция иммунной системы. Результаты ряда исследований продемонстрировали снижение количественного содержания IgG за счет G1 и G3 классов, числа лимфоцитов с фенотипом CD3 и CD4, естественных киллеров, повышение уровня циркулирующих комплексов и антивирусных антител различного типа, повышение эндорфина, ИЛ1, интерферона, TNF. Также при СХУ отмечено нарушение функции Т-лимфоцитов в виде снижения их ответа на стимуляцию митогенами *in vitro* или на растворимые антигены. Имеются сообщения об увеличении спонтанной супрессорной активности лимфоцитов при СХУ, а также Т-клеточной супрессии синтеза иммуноглобулинов аллогенными В-лимфоцитами *in vitro* и уменьшении антителозависимой клеточной цитотоксичности. У большинства больных СХУ обнаружено уменьшение числа и/или снижение функции естественных киллеров. В настоящее время наибольшая роль в патогенезе СХУ отводится нарушениям в системе цитокинов. Последние, являясь медиаторами иммунной системы, не только оказывают иммуотропное действие, но и влияют на многие функции организма, участвуя в процессах кроветворения, репарации, гемостаза, деятельности эндокринной и центральной нервной системы (ЦНС). При сбоях в функционировании цитокиновой сети ИЛ могут оказывать местное и системное повреждающее действие, поддерживая патологические процессы при ряде острых и хронических заболеваний. В большинстве исследований у больных СХУ обнаружено увеличение содержания отдельных провоспалительных цитокинов, несколько реже отмечалось увеличение количества противовоспалительных ИЛ (ИЛ4, ИЛ6). Дисбаланс в содержании отдельных цитокинов может играть роль в патогенезе СХУ, в развитии иммунной и нейроэндокринной дисфункций, характерных для этого заболевания. При этом полагают, что слабость при СХУ возникает вследствие действия цитокинов на ЦНС. Подтверждению этого служат следующие данные. Во-первых, инфузии цитокинов пациентам без СХУ вызывают ряд симптомов, характерных для этого синдрома, включая слабость и недомогание. Во-вторых, инъекции цитокинов лабораторным животным вызывают выраженные расстройства их поведения. Причем симптомы поведенческих нарушений устраняются посредством введения антицитокиновых средств. И в третьих, у больных СХУ обнаружено увеличение продукции ряда цитокинов (Niblett et al., 2007; Turnbull et al., 2007).

Ряд исследователей считают, что СХУ связан с разбалансировкой вегетативной нервной системы. У больных СХУ в 50–75 % случаев в анамнезе наблюдались эпизоды аффективных расстройств, депрессия. В то же время, по мнению группы ведущих исследователей СХУ из Вашингтонского университета, депрессия и другие психологические проблемы, ассоциированные с хронической усталостью, являются ее результатом или иммунологическими и психологическими дисфункциями, встречающимися независимо друг от друга. Ряд авторов определяют СХУ как мультипричинное расстройство нейроиммунных механизмов, которое проявляется у генетически предрасположенных личностей в результате активации инфекционными агентами иммунной системы и дисрегуляции ЦНС, преимущественно ее височнolimбической области (Арцимович, Галушкина, 2002; Geritty et al., 2005).

Основные клинические проявления СХУ заключаются в трудности концентрации внимания, общей слабости, утомляемости, головокружении, сонливости, склонности к липотимическим состояниям и синкопе. Около 85% больных жалуются на нарушение внимания, снижение концентрации, расстройства памяти, в том числе забывчивость, раздражительность, дискомфорт в общении. При этом в большей степени страдают процессы усвоения информации, чем функции памяти. Больные СХУ, как правило, переоценивают свои способности к запоминанию, а при

выполнении заданий на повторение текстов затрачивают значительно больше времени и усилий, чем здоровые лица. Психологические исследования пациентов с СХУ подтверждают умеренное, но достоверное снижение оперативной памяти и нарушение процессов восприятия информации, что свидетельствует о нарушении у них деятельности лимбической системы. В литературе имеются данные, что подобная астения и когнитивные расстройства при СХУ могут быть связаны с хронической церебральной гипоперфузией, так как СХУ очень часто сочетается с артериальной гипотензией. Длительная гипоксия вещества мозга приводит к нарушению обмена нейротрансмиттеров и, как следствие, к депрессивным и тревожным расстройствам. Состояние церебральной гипоперфузии у больных с СХУ подтверждено данными фотонноэмиссионной томографии головного мозга.

Следует отметить, что о наличии хронической усталости – ведущего проявления СХУ – можно судить лишь через 6 месяцев после появления соответствующих симптомов. Для диагностики СХУ используются критерии Центра контроля за заболеваниями (CDC, США), которые включают в себя комплекс больших, малых и объективных критериев.

**Большими диагностическими критериями служат:**

- немотивированная усталость и снижение работоспособности, двигательной активности (не менее чем на 50%) у ранее здоровых людей, в течение последних четырех месяцев у взрослых и трех месяцев – у детей;

- исключение других причин, которые могут вызвать хроническую усталость.

**К малым (симптоматическим) критериям относятся:**

- повышение температуры тела до 38°C;  
- боли в горле, першение;  
- небольшое увеличение (до 0,3–0,5 см) и болезненность шейных, затылочных и подмышечных лимфатических узлов;  
- необъяснимая генерализованная мышечная слабость;  
- миалгии;  
- полиартралгии;  
- периодические головные боли нового, необычного для больного характера;  
- быстрая физическая утомляемость с последующей продолжительной (более 24 часов) усталостью;

- расстройства сна (гипо- или гиперсомния);  
- нейропсихологические расстройства (фотофобия, снижение памяти и невозможность концентрации внимания, повышенная раздражительность, депрессия);  
- быстрое развитие (в течение часов или дней) всего симптомокомплекса.

**Объективными (физикальными) критериями служат:**

- субфебрильная лихорадка;  
- неэкссудативный фарингит;  
- пальпируемые шейные или подмышечные лимфоузлы (до 2 см в диаметре).

Диагноз СХУ устанавливается при наличии больших критериев, а также малых симптоматических критериев: 6 (или больше) из 11 симптоматических критериев и 2 (или больше) из 3 физикальных критериев или 8 (или больше) из 11 симптоматических критериев.

**К возможным осложнениям СХУ, что делает прогноз при этом заболевании достаточно серьезным, относятся:**

- депрессия;  
- выраженные когнитивные нарушения;  
- социальная дезадаптация, потеря трудоспособности;  
- побочные эффекты и реакции вследствие медикаментозной терапии.

В ряде случаев диагностике СХУ могут помочь результаты рутинных лабораторных методов исследования. Так, в гемограмме у 20–25 % больных СХУ отмечаются лейкоцитоз и лимфоцитоз, у 50% пациентов – моноцитоз, а у трети больных – лимфопения. В 20% случаев у лиц с СХУ наблюдается повышение СОЭ и/или активности трансаминаз в сыворотке крови. Иммунограмма крови характеризуется стойким низким уровнем активности гуморального и клеточного звена иммунитета. Биохимическое исследование мочи у пациентов с СХУ выявило уменьшение экскреции аминокислот, особенно аспарагиновой, фенилаланина, янтарной кислоты при увеличении 3-метилгистидина и тирозина, что является отражением нарушения метаболизма в мышечной ткани,

имеющего место при СХУ. К сожалению, указанные результаты не являются строго специфичными для СХУ. Так, при анализе данных лабораторного обследования 579 больных СХУ, находящихся в 4 клиниках в США, не удалось получить специфический лабораторный профиль, характерный для этого заболевания (Turnbull et al., 2007).

Говоря о диагностическом поиске при СХУ, нельзя забывать, что нередко пациенты с этим заболеванием проходят долгий путь от одного специалиста к другому, подвергаясь все новым и новым обследованиям, в ходе которых нередко выявляются неспецифические изменения в функционировании различных органов и систем. В таких случаях именно профессионализм и компетентность врача позволяют вовремя остановить процесс избыточного, дорогостоящего, нередко небезопасного для больного диагностического поиска.

Поскольку у пациентов с СХУ отмечаются выраженные комбинированные нарушения функции иммунной системы, важное значение в их лечении приобретают иммуномодулирующие средства, способные также принимать участие в регуляции метаболических процессов в клетках и тканях организма.

Исходя из представленных выше данных, видно, что в проблеме патогенетически обоснованных методов лечения воспалительно-инфекционных заболеваний репродуктивной сферы на фоне СХУ актуальным является поиск иммуномодулирующей терапии с учетом особенностей иммунных нарушений при этой патологии и механизмов детерминирования иммунодепрессивных состояний. Необходимо назначение препаратов, обладающих иммуномодулирующей, противовоспалительной, противовирусной, антимикробной активностью. Вышеуказанные свойства Лавомакса делают его препаратом выбора в лечении данной категории больных. Основным действующим веществом в препарате Лавомакс® является тилорон – первый из описанных, пероральный эффективный низкомолекулярный индуктор интерферона.

Тилорон признан первым синтетическим низкомолекулярным индуктором интерферона (ИФ), эффективным при пероральном применении. Выявлено, что однократная доза тилорона вызывает образование у животных ИФ I типа, титры которого в определенных пределах пропорциональны концентрации тилорона (Андронати и др., 1999). Тилорон также индуцирует синтез  $\gamma$ -ИФ Т-лимфоцитами и NK-клетками. В культуре лимфоцитов периферической крови человека тилорон активирует синтез  $\alpha$ -ИФ и  $\gamma$ -ИФ в соотношении 3:1 (Gallowitsch-Puerta, Pavlov, 2007).

Лавомакс (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 (Андронати и др., 1999). Важно, что при иммунодепрессивных состояниях различного генеза (вызванных введением иммунодепрессантов и канцерогенов, стрессами, облучением, оперативным вмешательством, чрезмерными физическими нагрузками и т.п.) иммуномодулирующая активность Лавомакса (тилорона) наиболее выражена (Филиппова, Головенко, 2006). При этом Лавомакс (тилорон) подавляет реакции клеточного иммунитета туберкулинового типа, т.е. имеет избирательное влияние на гуморальный и клеточный иммунный ответ (Бугаков, 2015). 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 (Гончаров, 2010; Ершов, Киселев, 2005).

Одним из основных механизмов противовирусной эффективности Лавомакса (тилорона) считается способность индуцировать выработку эндогенного ИФ, поскольку во многих случаях вирусостатическое действие данного вещества коррелирует с титрами интерферона 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 (Рюмин, Шашлова, 2009), а также его прямое инактивирующее действие в отношении вируса герпеса при местном нанесении препарата на поврежденную кожу и конъюнктиву (Селькова, 2001; Корюкина, 2007). Тилорон при пероральном введении мышам в дозах 50 и 125 мг/кг обеспечивал 80-90-процентную защиту животных от 10–100 LD<sub>50</sub> вируса лихорадки долины Рифт при 100% смертности животных в контроле; титры индуцируемого интерферона при этом были сопоставимы с титрами интерферона при внутримышечном введении. Но при этом при внутримышечном введении выживаемость животных составляла всего 20% (Litvinova et al., 2000). Эти закономерности в индукции интерферона и уровнях

противовирусной защиты указывают на наличие нескольких не связанных между собой механизмов реализации противовирусного действия тилорона. В частности, противовирусное действие тилорона обеспечивается прямым подавлением трансляции вирус-специфических белков в инфицированной клетке, вследствие чего угнетается репродукция вирусов (Kneyber et al., 2000; Karpov et al., 2001). Кроме антимикробной активности, обусловленной иммуномодулирующими эффектами Лавомакса (тилорона), 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 (Ершов, Киселев, 2005). В экспериментах с *Salmonella typhimurium* обнаружена способность тилорона элиминировать из бактерий различные плазмиды, в том числе и плазмиды, определяющие резистентность к антимикробным препаратам (Macfarlane et al., 2001). Показано, что тилорон снижал интенсивность роста *Salmonella enteritidis* var. Isatchenko в концентрациях 100 и 200 мкг/мл. В концентрации 50 мкг/мл тилорон не влиял на рост сальмонелл, но увеличивал их чувствительность к левомецетину (Медтець, 2003; Mayer, Krueger, 2000).

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). 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 вирусиндуцированных опухолей связывают со способностью ингибировать вирусные ДНК-полимеразы. Увеличение средней продолжительности жизни животных с привитой асцитной карциносаркомой в 8 раз под влиянием тилорона связывают с уменьшением поступления в опухолевые клетки глюкозы за счет снижения числа соответствующих переносчиков в плазматической мембране (Ершов, Киселев, 2005).

Противовоспалительная активность Лавомакса (тилорона) проявляется независимо от стимуляции выработки интерферона (Филиппова, Головенко, 2006; Селькова, 2001). По-видимому, тилорон способен подавлять синтез провоспалительных цитокинов за счет активации холинергического противовоспалительного каскада. 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. *In vitro* и *in vivo* (на крысах) установлено, что в дозе 100 мг/кг тилорон ингибирует вторую фазу агрегации тромбоцитов, по величине эффекта, не уступая аспирину, а по длительности – превосходя его (Корюкина, 2007).

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

#### **Некоторые возможности применения Лавомакса (тилорона) в практике**

##### **Применение при хламидийной инфекции**

Хламидийная инфекция представляет собой весьма 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 (УГХ) так важно применение иммуномодуляторов, оказывающих действие на нейтрофильно-фагоцитарное и Т-клеточное звенья иммунитета, а также индукторов интерферонов обоих типов.

В 2006 году было проведено открытое сравнительное рандомизированное клиническое исследование эффективности и безопасности Лавомакса (тилорона) в комплексной терапии хронического УГХ (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

АТ к хламидиям (IgA и G) 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+), естественных киллеров (CD 16+) (что говорит о нарастании неспецифической резистентности организма), хелперов-индукторов (CD4+), а также содержание цитотоксических лимфоцитов (CD8+). На фоне терапии тилороном достоверно возрастали уровни индуцированной продукции ИФН- $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\gamma$  с тенденцией к нормализации, причём их положительные изменения сохранялись спустя некоторое время после окончания приёма препарата. В целом, сочетанная терапия хронического УГХ, включающая тилорон и антибактериальные препараты, приводила к более выраженному и раннему положительному клиническому эффекту, нежели монотерапия антибактериальными препаратами, являющимися препаратами выбора при данной патологии (Рюмин, Шашлова, 2009).

#### **Применение 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.

Проведено открытое сравнительное исследование эффективности и безопасности тилорона в составе базисной терапии генитального герпеса (ГГ). 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 отчётливая тенденция к нормализации интерферонового статуса. Индексы стимуляции  $-\alpha/\beta$  и  $\gamma$ -ИФН существенно отличались от аналогичного показателя больных, находившихся на монотерапии ацикловиром (Кузнецова, Герасимова, 2009). Отмечался также стимулирующий эффект Лавомакса (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 Лавомаксом (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 Лавомакса (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.

#### **Применение при цитомегаловирусной инфекции**

Данные многочисленных исследований эффективности тилорона у пациентов с цитомегаловирусной инфекцией весьма обнадеживающие: как правило, после 3–4 курса терапии полностью ликвидируются рецидивы болезни, а в последующем благоприятно протекает планируемая беременность.

#### **Применение в составе комплексной противоопухолевой терапии**

В первых клинических исследованиях тилорон использовали в больших дозах как средство, непосредственно подавляющее рост опухоли. Суммарное количество препарата составляло до 150–200 г на одного пациента (DiCioccio, Sahai Srivastava, 1978). Неудивительно, что у ряда пациентов отмечались достаточно серьезные побочные эффекты (жировое перерождение сетчатки), что на некоторое время ослабило интерес к тилорону. Однако, дозы тилорона, имеющие иммуномодулирующие свойства, в комбинации с противоопухолевыми препаратами также позволяют достигнуть весьма интересных результатов в отношении ряда перевиваемых и индуцированных канцерогенами и вирусами опухолей. Подобное применение тилорона способствует более значительному торможению роста новообразований, снижению частоты и степени метастазирования, иногда полностью предотвращая его (Ершов, Киселев, 2005). Кроме того, сочетанное с цитостатиками применение позволяет снизить их дозировки вдвое без изменения количественных характеристик противоопухолевого эффекта. Тилорон также уменьшает выраженность побочных эффектов лучевой терапии, а при введении больным перед оперативным вмешательством обеспечивал более быстрое

заживление ран, предотвращал метастазирование и развитие инфекций (Филиппова, Головенко, 2006).

К настоящему времени накоплен клинический опыт применения Лавомакса (тилорона) при папилломавирусной инфекции и уреоплазмозе, а также при неспецифических воспалительных заболеваниях гениталий (Brocklehurst et al., 2005). Вышеприведенные данные свидетельствуют о возможной перспективности дальнейших клинических исследований Лавомакса (тилорона) при различных заболеваниях инфекционной природы, особенно при вирусных, грибковых и бактериальных инфекциях, сопровождающихся иммунодефицитными состояниями (Филиппова, Головенко, 2006; Ершов, Киселев, 2005).

Таким образом, Лавомакс (тилорон) является перспективным препаратом для использования в широкой клинической практике. Данный препарат в настоящее время имеет достаточно обширную целевую аудиторию (насчитывается около 10 заболеваний, при которых тилорон широко используется) и при этом не исчерпал возможности развития показаний.

### Список литературы

- Андронати С.А., Литвинова Л.А., Головенко Н.Я. Пероральный индуктор эндогенного интерферона амиксин и его аналоги // Журн. АМН України. – 1999. – Т.5, №1. – С. 53–66. /Andronati S.A., Litvinova L.A., Golovenko N.Ya. Peroral'nyy induktor endogennoho interferona amiksin i yego analogi // Zhurn. AMN Ukrayiny. – 1999. – Т.5, №1. – С. 53–66./
- Арцимович Н.Г., Галушкина Т.С. Синдром хронической усталости. – М.: Научный мир, 2002. – 220с. /Artsimovich N.G., Galushkina T.S. Sindrom khronicheskoy ustalosti. – М.: Nauchnyy mir, 2002. – 220s./
- Баткаев Э.А., Рюмин Д.В. Урогенитальный трихомониаз // Лечащий врач. – 2002. – №12. – С. 64–70. /Batkaev E.A., Ryumin D.V. Urogenital'nyy trikhomoniaz // Lechashchiy vrach. – 2002. – №12. – С. 64–70./
- Бугаков А.А. Применение препарата Лавомакс во фтизиатрии // Здоровье Казахстана. – 2015. – №05/36. /Bugakov A.A. Primeneniye preparata Lavomaks vo ftiziatrii // Zdorovye Kazakhstana. – 2015. – №05/36./
- Гончаров К.А. Застосування препарату Лавомакс в комплексній терапії хворих на негоспітальну пневмонію нетяжкого перебігу // Український хіміотерапевтичний журнал. – 2010. – №1–2 (23). – С. 61–64. /Goncharov K.A. Zastosuvannya preparatu Lavomaks v kompleksniy terapiyi khvorykh na negospital'nu pnevmoniyu netyazhкого perebigu. // Ukrayins'kiy khimioterapevtichnyy zhurnal. – 2010. – №1–2 (23). – С. 61–64./
- Ершов Ф.И., Киселёв О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств) – М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2005. – 368с. /Yershov F.I., Kiselyov O.I. Interferony i ikh induktory (ot molekul do lekarstv) – М.: «GEOTAR-Media», 2005. – 368s./
- Кисина В.И., Канишева Е.Ю. Воспалительные заболевания органов малого таза у женщин и их связь с инфекциями, передаваемыми половым путем. Диагностика, лечение, профилактика. Часть II // Вестн. дерматол. и венерол. – 2002. – Т.4. – С. 16–23. /Kisina V.I., Kanisheva Ye.Yu. Vospalitel'nyye zabolevaniya organov malogo taza u zhenshchin i ikh svyaz's infektsiyami, peredavaemymi polovym putyom. Diagnostika, lecheniye, profilaktika. Chast' II // Vestn. dermatol. i venerol. – 2002. – Т.4. – С. 16–23./
- Корюкина Е.Б. Лавомакс в лечении генитального герпеса // Лавомакс в клинической практике. Сборник статей. – М.: МДВ, 2007. – С. 145–155. /Koryukina Ye.B. Lavomaks v lechenii genital'nogo gerpesa // Lavomaks v klinicheskoy praktike. Sbornik statey. – М.: MDV, 2007. – С. 145–155./
- Кузнецова Ю.Н., Герасимова Н.М. Сравнительная эффективность противорецидивной терапии женщин, страдающих генитальным герпесом, препаратами Лавомакс и Ацикловир // Тезисы МРНПК «Современные проблемы дерматовенерологии». – Екатеринбург, 2009. – С.67–68. /Kuznetsova Yu.N., Gerasimova N.M. Sravnitel'naya effektivnost' protivoretsidivnoy terapii zhenshchin, stradayushchih genital'nym gerpesom, preparatami Lavomaks i Atsiklovir // Tezisy MRNPK «Sovremennyye problemy dermatovenerologii». – Yekaterinburg, 2009. – С. 67–68./
- Медтеть С.В. Чутливість штаму *Salmonella enteritidis* var. Isatchenko до антибіотиків, інтерферону та аміксіну // Вісник Одеського нац. ун-ту. – 2003. – Т.8, вип.2. – С. 167–172. /Medtets' S.V. Chutlyvist' shtamu *Salmonella enteritidis* var. Isatchenko do antybiotyktiv, inerferonu ta amiksynu // Visnyk Odes'kogo nats. un-tu. – 2003. – Т.8, вип.2. – С. 167–172./
- Нестерова И.В., Балмасова И.П. Синдром хронической усталости и иммунной дисфункции у лиц с рецидивирующими вирусными инфекциями: клинико-иммунологические черты и особенности серотонинергической регуляции // Цитокины и воспаление. – 2006. – Т.5, №2. – С. 3–14. /Nesterova I.V., Balmasova I.P. Sindrom khronicheskoy ustalosti i immunnoy disfunktsii u lits s retsidiviruyushchimi virusnymi infektsiyami: kliniko-immunologicheskiye cherty i osobennosti serotoninergicheskoy regulyatsii // Tsitokiny i vospaleniye. – 2006. – Т.5, №2. – С. 3–14. /



- Прилепская В.Н., Быковская О.В. Уреаплазменная инфекция: клиника, диагностика, лечение // Патология шейки матки. Генитальные инфекции. – 2006. – №1. – С. 46–52. /Prilepskaya V.N., Bykovskaya O.V. Ureaplazmennaya infektsiya: klinika, diagnostika, lechenie // Patologiya sheyki matki. Genital'nye infektsii. – 2006. – №1. – S. 46–52./
- Рюмин Д.В., Шашлова Т.А. К вопросу о лечении смешанной хламидийно-мико-уреаплазменной уrogenітальной инфекции // Вестн. последипл. мед. образ. – 2009. – №3–4. – С. 49–50. /Ryumin D.V., Shashlova T.A. K voprosu o lechenii smeshannoy khlamidiyno-miko-ureaplazmennoy urogenital'noy infektsii // Vestn. posledipl. med. obraz. – 2009. – №3–4. – S. 49–50./
- Селькова Е.П. Оценка профилактического эффекта Амиксина в отношении острых респираторных вирусных инфекций // ЖМЭИ. – 2001. – №3. – С. 12–16. /Sel'kova Ye.P. Otsenka profilakticheskogo efekta Amiksina v otnoshenii ostrykh respiratornykh virusnykh infektsiy // ZhMJeI. – 2001. – №3. – S. 12–16./
- Филиппова Т.О., Головенко Н.Я. Тилорон: профиль биологической активности. Фармакологические свойства // Интерактивная Антропология. – 2006. – №1 (7). – С. 18–23. – №2(8). – С. 36–40. /Filippova T.O., Golovenko N.Ya. Tiloron: profil' biologicheskoy aktivnosti. Farmakologicheskiye svoystva // Interaktivnaya Antropologiya. – 2006. – №1 (7). – S. 18–23. – №2 (8). – S. 36–40./
- Brocklehurst P., Carney O., Ross E., Mindel A. The management of recurrent genital herpes infection in pregnancy: a postal survey of obstetric practice // Brit. J. Obstet. Gynaecol. – 2005. – Vol.102. – P. 791–794.
- DiCioccio R.A., Sahai Srivastava B.I. Inhibition of deoxynucleotide-polymerizing enzyme activities of human leukemia lymphoblasts and simian sarcoma virus by tilorone and thirteen of its analogs // J. Natl. Cancer Inst. – 1978. – Vol.60, N3. – P. 533–536.
- Gallowitsch-Puerta M., Pavlov V.A. «Neuro-immune interactions via the cholinergic anti-inflammatory pathway» // Life Sci. – 2007. – Vol.80 (24–25). – P.2325.
- Gerrity T.R., Papanicolaou D.A., Amsterdam I.D. et al. 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 // New roimmunomodulation. – 2005. – Vol.11. – P. 351–357.
- Karpov O.V., Antonenko S.V., Barbasheva O.V. et al. Effect of interferonogenic molecular complex of yeast RNA – tilorone on DNA, RNA and protein synthesis in vitro // Ukr. Biokhim. Zh. – 2001. – Vol.73, №2. – P. 33–38.
- Kneyber M.C., Moll H.A., de Groot R. Treatment and prevention of respiratory virus infection // Eur. J. Pediatr. – 2000. – Vol.159, №6. – P. 399–411.
- Litvinova L.A., Lyakhov S.A., Andronati S.A. et al. Biological activity of the liposomal form of amixin // Pharmaceutical Chemistry Journal. – 2000. – Vol.34 (12). – P. 663–665.
- Macfarlane J., Holmes W., Gard P. et al. Prospective study of the incidence, aethiology and outcome of adult lower respiratory tract in the community // Thorax. – 2001. – №56 (2). – P. 109–114.
- Mayer G.D., Krueger R.F. Tilorone hydrochloride: mode of action // Science. – 2000. – Vol.169 (951). – P. 1214–1215.
- Niblett S.H., King K.E., Dunstan R.Hugh et al. Hematologic and urinary excretion anomalies in patients with chronic fatigue syndrome // Experimental Biology and Medicine. – 2007. – Vol.232. – P. 1041–1049.
- Turnbull N., Shaw E.J., Baker R. et al. Chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy): diagnosis and management of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy) in adults and children. – London: Royal College of General Practitioners, 2007.

---

**Представлено: О.С.Більченко / Presented by: O.S.Bilchenko**

**Рецензент: Є.Е.Перський / Reviewer: Ye.E.Persky**

*Подано до редакції / Received: 26.04.2015*