

Иммунал применяют внутрь, разбавив небольшим количеством жидкости. Взрослым и детям старше 12 лет – по 2,5 мл 3 раза в сутки. Детям от 1 года до 6 лет – по 1 мл, 6–12 лет – по 1,5 мл 3 раза в сутки. В таблетированной форме – запивая водой, взрослым и подросткам старше 12 лет – по 1 таблетке 3–4 раза в сутки, детям 6–12 лет – по 1 таблетке 1–3 раза в сутки, 4–6 лет – по 1 таблетке 1–2 раза в сутки.

Продолжительность курса – не менее 1 и не более 8 нед.

Побочные действия Иммунала в виде аллергических реакций наблюдаются редко. Противопоказаниями являются: диффузные заболевания соединительной ткани, рассеянный склероз, туберкулез, аллергические реакции, онкологические и аутоиммунные заболевания.

Подчеркнем, что в целом к выбору иммуномодуляторов следует подходить осторожно, поскольку неадекватное вмешательство в иммунную систему чревато последствиями. Так, при бесконтрольном применении ряда иммуномодуляторов есть риск развития аутоиммунных заболеваний (таких, как ревматоидный артрит, гемолитическая анемия, красная волчанка и т.д.). Использование Иммунала как иммуномодулятора с учетом его растительного происхождения эффективно и безопасно. Ведь именно о таких препаратах еще в древности целители говорили: «*Medicus curat, natura sanat*» («Врач лечит, природа излечивает»).

Литература

1. Добрица В. П., Ботерашвили Н. М., Добрица Е. В. Современные иммуномодуляторы для клинического применения: руководство для врачей. – СПб.: Политехника, 2001. – 251 с.
2. Ерофеев М.К., Максакова М.А., Шадрин А.С. и др. Оценка эффективности применения препарата «Иммунал» с целью профилактики гриппа и других острых респираторных заболеваний // *Terra medica*. – 2000; 4: 379–381.
3. Зайков С.В. Эффективность иммуномодулятора иммунал при острых респираторных заболеваниях у детей // *Здоровье ребенка*. – 2009; 4.
4. Латышева Т.В., Медунцица Е.Н. Иммунал и его применение при инфекционных заболеваниях респираторного тракта, кожи и слизистых // *Рус. мед. журн.* – 2005; 13 (21): 1383–1386.
5. Лусс Л.В. Принципы назначения иммуномодулирующей терапии в клинике // *Цитокины и воспаление*. – 2005; 3: 45–48.
6. Лусс Л.В. Вторичная иммунная недостаточность и иммунокомпromетированный пациент. В чем проблемы? // *Аллергология и иммунология в педиатрии*. – 2007; 2: 6–11.
7. Маркова Т.П. Растительный иммуностимулирующий препарат – Иммунал. Перспективы применения в медицине // *Рус. мед. журн.* – 2002; 10 (28): 1330.
8. Пинегин Б.В. Принципы применения иммуномодуляторов в комплексном лечении инфекционных процессов // *Лечащий врач*. – 2000; 8: 34–38.
9. Сенцова Т.Б. Современные иммуномодуляторы // *Consilium Medicum, Справочник поликлинического врача*. – 2004; 3 (5): 27–32.
10. Сенцова Т.Б. Иммуномодуляторы в общей врачебной практике // *Consilium Medicum*. – 2006; 8 (10): 25–30.
11. Сенцова Т.Б. Рациональное использование иммуномодуляторов при респираторных вирусных инфекциях у детей // *Consilium Provisorum*. – <http://www.consilium-medicum.com/magazines/provizor/provisorum/article/16986>
12. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Основные принципы иммуномодулирующей терапии // *Аллергия, астма и клиническая иммунология*. – 2000; 1: 9–16.
13. Хоменко А.Г. Туберкулез вчера, сегодня и завтра // *Проблемы туберкулеза*. – 1997; 6: 9–11.
14. Ушкалова Е.А. Препараты эхинацеи в профилактике и лечении респираторных инфекций: в фокусе Иммунал // *Врач*. – 2007; 8: 35–37.
15. Ерофеев М.К., Максакова М.А., Шадрин А.С. и соавт. Оценка эффективности применения препарата «Иммунал» с целью профилактики гриппа и других острых респираторных заболеваний // *Terra medica*. – 2000; 4: 379.

THE PLANT IMMUNOMODULATOR IMMUNAL: THE VIEWS OF A THERAPIST AND AN IMMUNOLOGIST

Professor V. Mineyev, MD

Acad. I.P. Pavlov Saint Petersburg State Medical University

The paper shows the efficacy and safety of the plant immunomodulator Immunal in the prevention of influenza and acute respiratory viral infections in frequently and long ill children and adults and in chronic infectious diseases accompanied by suppressed immunity.

Key words: Immunal, prevention, influenza, acute respiratory viral infections, pulmonology.

*Информацию об Иммунале можно найти на сайте www.immunal.ru

ПРИМЕНЕНИЕ ГЕПАРИНА И ПЛАЗМАФЕРЕЗА ПРИ ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВОМ ТУБЕРКУЛЕЗЕ ЛЕГКИХ

О. Комиссарова, кандидат медицинских наук,
Р. Абдуллаев, доктор медицинских наук,
В. Ерохин, член-корреспондент РАМН, профессор,
Н. Карпина, доктор медицинских наук,
Д. Файзуллин, кандидат медицинских наук
ЦНИИТ РАМН
E-mail: okriz@rambler.ru

Включение гепарина и плазмафереза повышает эффективность комплексного лечения больных туберкулезом легких с множественной и обширной лекарственной устойчивостью, способствуя прекращению бактериовыделения и закрытию полостей распада.

Ключевые слова: туберкулез, лекарственная устойчивость, плазмаферез, гепарин, плазменная система гемостаза.

В современных условиях неблагоприятному течению лекарственно-устойчивого туберкулеза легких, характеризующегося быстрым развитием распада и большой распространенностью поражения легочной ткани, сопутствует ярко выраженный синдром системного воспалительного ответа (ССВО). Важными проявлениями ССВО являются перестройка морфофункционального состояния сосудистого эндотелия и активация системы гемостаза с интенсификацией внутрисосудистого свертывания крови (ВСК) [10, 12, 13]. При туберкулезе легких происходит снижение в сыровотке крови уровня оксида азота, обладающего вазодилатирующим и антиагрегантным эффектом. Кроме того, туберкулезному процессу сопутствует повышение тромбогенного потенциала крови с микротромбозом, что неблагоприятно сказывается на течении специфического процесса [2, 6, 7, 9, 11, 14]. Неизбежно возникающие при этом в мелких сосудах микротромбы нарушают микроциркуляцию и легочный газообмен, затрудняют доставку лекарств к очагу поражения и создают опасность тромбоэмболических осложнений [3, 4]. Мы предположили, что коррекция нарушений в плазменной системе гемостаза с помощью гепарина и плазмафереза позволит повысить эффективность лечения больных с лекарственно-устойчивым туберкулезом.

Целью настоящего исследования стало изучение эффективности комплексного лечения больных туберкулезом легких с множественной (МЛУ) и обширной (ОЛУ) лекарственной устойчивостью с включением в качестве патогенетических методов гепарина и плазмафереза.

В исследование вошли 76 больных с МЛУ- и ОЛУ-туберкулезом, у которых клинико-рентгенологическая и микробиологическая динамика специфического процесса, несмотря на проведение адекватной химиотерапии, была замедленной. Пациенты были разделены на 3 группы.

Для коррекции нарушений в плазменной системе гемостаза больные 1-й группы (n=18) получали наряду с инфузией реополиглокина антикоагулянт прямого действия гепарин. Он является кофактором антитромбина III (АТ III), который служит ингибитором тромбина, а также активированных факторов свертывания крови: IXa, Xa, XIa, XIIa [1, 5]. Реополиглокин, являясь препаратом низкомолекулярного декстрана, уменьшает агрегацию форменных элементов крови и способствует перемещению жидкости из тканей в кровеносное русло. В результате снижается вязкость крови, улучшается капиллярный кровоток вследствие дезинтоксикационного эффекта, уменьшается агрегация форменных элементов крови [8]. Гепарин вводили через 6 ч после инфузии 200 мл реополиглокина в дозе 5 тыс. МЕ подкожно, через день; на курс – 5 инъекций.

У больных 2-й группы (n=24) для коррекции нарушений в плазменной системе гемостаза применяли плазмаферез,

который выполняли дискретным (центрифуга ЦЛП-3,5 с воздушным охлаждением) и непрерывным мембранным методами (аппарат «Гемафеникс» с плазмофильтром «Роса») методами. Курс включал 3–5 процедур.

Контрольную группу составили 34 пациента, в лечении которых не использовали указанные выше патогенетические методы.

Сравниваемые группы были сопоставимы по полу и возрасту больных. Преобладали мужчины. Возраст больных варьировал от 18 до 59 лет, но большинство составляли люди молодого и среднего возраста. По формам туберкулеза группы были идентичны: пациенты с инфильтративным и фиброзно-кавернозным туберкулезом легких. Достоверных различий в распространенности туберкулезного процесса в легких и массивности бактериовыделения в группах не наблюдалось. У больных всех групп отмечено выделение микобактерий туберкулеза с МЛУ и ОЛУ, выявляемыми с одинаковой частотой.

Сопоставимость групп по клинико-рентгенологическим и лабораторным данным позволила объективно оценить влияние различных патогенетических методов лечения на отдельные компоненты ССВО, а также эффективность разных вариантов комплексного лечения в сравнительном аспекте.

Состояние плазменной системы гемостаза оценивали по общепринятым показателям свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической систем крови. Состояние системы гемостаза оценивали на основании временных показателей каскада свертывания крови (активированное парциальное тромбопластиновое время – АПТВ, тромбиновое время – ТВ, протромбиновый индекс – ПИ); определения основополагающих тромбогенных белков (концентрации фибриногена – Ф, активности фибринстабилизирующего фактора – ФСФ); изменения уровня тромбинемии (по показателям растворимых комплексов фибрин-мономеров – РКФМ) и адекватности фибринолиза (по времени лизиса – ВЛ – эуглобулинового сгустка). АПТВ, ТВ, ПИ и Ф определяли автоматизированными методами на коагулометре Sysmex SA-560 с наборами реактивов фирмы Behring; ФСФ, ВЛ и РКФМ – унифицированными мануальными методами [5].

Указанные выше патогенетические методы включали

Таблица 1

Динамика показателей плазменной системы гемостаза при сочетании ХТ с гепарином (M±m)

Показатель	Здоровые	ХТ в сочетании с гепарином		ХТ без гепарина	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
АПТВ, с	37,0±0,33	37,9±0,4	46,2±0,5* **	38,8±1,4	39,8±1,8
ТВ, с	20,2±0,89	18,6±0,7	21,0±0,3**	18,2±0,2	17,9±0,3
ПИ, %	104,0±2,7	95,3±3,7	86,3±4,7*	96,9±2,5	100,6±1,8
Ф, г/л	3,15±0,13	4,0±0,1*	2,8±0,2**	4,1±0,3*	4,0±0,2*
ФСФ, %	89,0±4,5	110,6±3,2*	78,6±2,7**	115,6±2,1*	107,8±2,8***
АТ III, %	100,0±0,83	95,9±2,2	88,6±1,3* **	91,4±2,3*	89,8±1,7*
ВЛ, мин	169±12,0	263±8,9*	180±7,6**	273±8,3*	303±7,2* **
РКФМ, мг/л	36,5±0,12	192,5±7,2*	127,0±5,2* **	194,4±6,3*	184,0±8,9*

Примечание. При сравнении показателей после лечения при ХТ с гепарином и без него во всех случаях $p < 0,01$ (кроме показателя АТ III). Здесь и в табл. 2: * различия достоверны по сравнению с нормой; ** при сравнении до и после лечения.

Таблица 2

Динамика показателей плазменной системы гемостаза при сочетании ХТ с плазмаферезом (M±m)

Показатель	Здоровые	ХТ в сочетании с плазмаферезом		ХТ без плазмафереза	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
АПТВ, с	37,0±0,33	37,5±0,9	44,8±1,6* **	38,8±1,4	39,8±1,8; <0,02
ТВ, с	20,2±0,89	18,7±0,9	21,0±0,7**	18,2±0,2	17,9±0,3
ПИ, %	104,0±2,7	97,2±5,2	91,6±6,5	96,9±2,5	100,6±1,8
Ф, г/л	3,15±0,13	3,8±0,2*	2,2±0,2* **	4,1±0,3*	4,0±0,2*; <0,01
ФСФ, %	89,0±4,5	112,3±2,9*	76,4±3,1* **	115,6±2,1*	107,8±2,8* **; <0,01
АТ III, %	100,0±0,83	94,0±3,4	88,0±4,2*	91,4±2,3*	89,8±1,7*
ВЛ, мин	169,0±12,0	255,0±8,9*	230,0±7,0* **	273±8,3*	303±7,2* **; <0,01
РКФМ, мг/л	36,5±0,12	188,0±5,9*	85,0±4,3* **	194,4±6,3*	184,0±8,9*; <0,01

Примечание. Достоверность различий ($p < 0,02$ и $p < 0,01$) указана при сравнении показателей после лечения при ХТ с плазмаферезом и без него.

в комплексное лечение через 1,5–2 мес от начала химиотерапии (ХТ). Их влияние на отдельные компоненты ССВО оценивали через 3 мес комплексной терапии, а эффективность лечения больных — через 3 и 6 мес лечения.

Исходно у больных отмечался выраженный гиперкоагуляционный сдвиг в системе гемостаза с признаками внутрисосудистого свертывания крови (ВСК). Поскольку это является осложняющим обстоятельством в течении и лечении туберкулеза легких, мы попытались скорректировать его 2 методами. Первый из них базировался на попытке снижения коагуляционного потенциала крови путем прямого подавления активности тромбогенных белков крови с применением гепарина, второй — путем гемодилюции и извлечения из крови факторов свертывания крови путем плазмафереза. Динамика показателей плазменной системы гемостаза у больных МЛУ- и ОЛУ-туберкулезом легких через 3 мес ХТ при включении в комплексное лечение пациентов гепарина представлена в табл. 1. До начала лечения показатели плазменной системы гемостаза в группах существенно не различались. У больных 2 основных групп до начала лечения выявлен гиперкоагуляционный сдвиг, что подтверждено повышенными значениями Φ и $\Phi\text{С}\Phi$, удлинением ВЛ и высокими концентрациями РКФМ. Рост РКФМ являлся маркером латентно протекающего ВСК. Через 3 мес комплексного лечения у больных, получавших гепарин, отмечено достоверное удлинение АПТВ и ТВ, т.е. замедление процесса свертывания крови. Происходило это на фоне снижения ПИ и нормализации Φ и $\Phi\text{С}\Phi$, т.е. достоверного снижения тромбогенного потенциала. При этом одновременно уменьшалась и активность АТ III, т.е. сдвиги были сбалансированными. Картина дополнялась нормализацией ВЛ, отражавшей адекватность фибринолитической активности крови ее коагуляционному статусу. Несмотря на все эти позитивные изменения, показатель РКФМ, существенно снизившись (на 34%), оставался значительно увеличенным (признак гипертромбинемии). В сложившейся ситуации гипертромбинемия, очевидно, была обусловлена наличием обширной зоны тканевых повреждений, высвобождающих в циркуляцию большое количество тканевого фактора (тромбопластина). У больных, не получивших гепарин, к аналогичному сроку лечения показатели АПТВ, ТВ, ПИ, Φ , АТ III и РКФМ не изменились, активность $\Phi\text{С}\Phi$ несколько понизилась, но показатель ВЛ увеличился; в целом можно было констатировать отсутствие существенных сдвигов в состоянии плазменной системы гемостаза к концу 3-го месяца лечения. К этому времени (в отличие от исходных данных) все исследованные показатели, за исключением АТ III, в сравниваемых группах достоверно различались.

Аналогичные данные мы получили при включении в комплексную терапию плазмафереза (табл. 2). Основным отличием от группы, получавшей гепарин, было гораздо более значительное снижение РКФМ, потенциально опасного в плане возможности микротромбообразования. Отчетливое позитивное влияние курса плазмафереза на состояние системы гемостаза имеет очень большое значение при лечении больных с МЛУ и ОЛУ МБТ, поскольку создает альтернативу для коррекции гиперкоагуляционных сдвигов при наличии противопоказаний гепаринотерапии и наоборот.

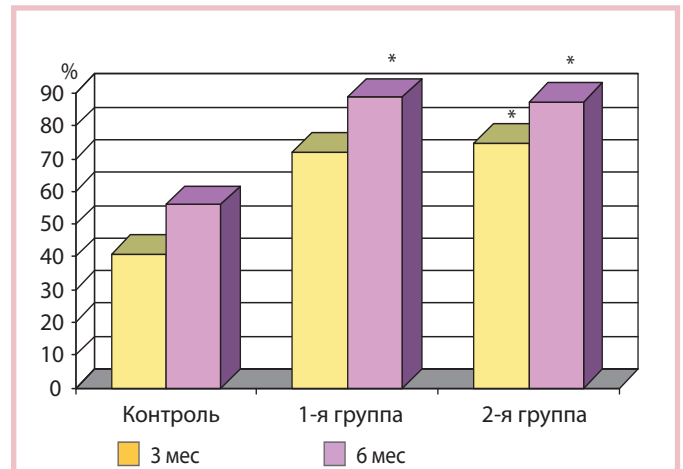


Рис. 1. Частота прекращения бактериовыделения по посеву мокроты; * различия по сравнению с контролем достоверны (здесь и на рис. 2)

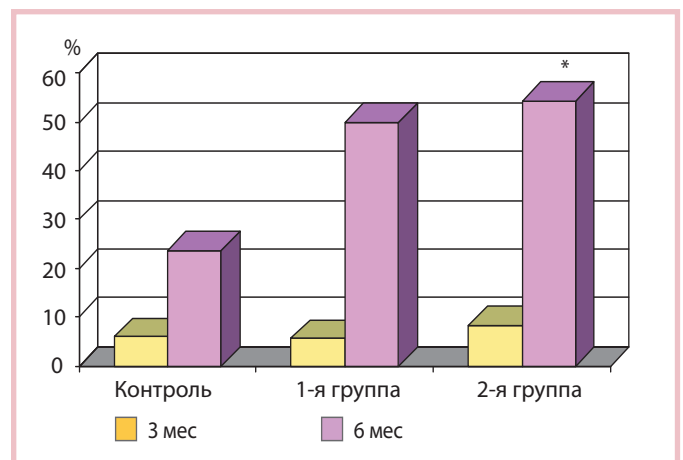


Рис. 2. Частота закрытия полостей распада в легких

Было проанализировано влияние примененных патогенетических методов на эффективность лечения больных с МЛУ- и ОЛУ-туберкулезом по общепринятым критериям — частоте и срокам прекращения бактериовыделения (рис. 1) и закрытию полостей распада (рис. 2). Видно, что у больных, получавших наряду с индивидуальными режимами ХТ гепарин или плазмаферез, частота негативации мокроты в изученные сроки (3 и 6 мес) была достоверно выше, чем в контроле. Что касается закрытия полостей распада в легочной ткани, то через 3 мес комплексного лечения достоверных различий между группами не было (см. рис. 2), а через 6 мес у больных, получавших патогенетическую терапию плазмаферезом, частота закрытия полостей распада достоверно превышала аналогичный показатель в контроле. У пациентов, получавших гепарин, обнаружена аналогичная тенденция ($p < 0,1$).

Таким образом, проведенные исследования показали, что включение в комплексное лечение больных с МЛУ- и ОЛУ-туберкулезом легких прямого антикоагулянта гепарина и плазмафереза в качестве патогенетических методов лечения повышает эффективность последнего; это находит отражение как в прекращении бактериовыделения, так и в частоте закрытия полостей распада.

Литература

1. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. – М.: Ньюдиамед-АО, 2001. – С. 187–190.
2. Каминская Г.О., Серебряная Б.А., Мартынова и др. Внутрисосудистая коагуляция крови как характерный спутник активного туберкулеза легких // Пробл. туб. – 1997; 3: 42–46.
3. Карпина Н.Л., Каминская Г.О., Серебряная Б.А. и др. Опыт применения малообъемного плазмафереза в коррекции гемостаза у больных прогрессирующим деструктивным туберкулезом легких // Пробл. туб. и бол. легких. – 2007; 6: 33–36.
4. Кибрик Б.С., Челнокова О.Г. Экстракорпоральная фармакотерапия с антиагрегантом в лечении остро прогрессирующих форм туберкулеза // Пробл. туб. и бол. легких. – 2007; 11: 14–19.
5. Кишкун А.А. Руководство по лабораторным методам диагностики. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – С. 302–340.
6. Макарова В.В. Нарушения в системе гемостаза и их клиническое значение при туберкулезе легких: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 1995. – 23 с.
7. Мартынова Е.В. Клиническое значение изменений функционального статуса тромбоцитов у больных туберкулезом легких: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2000. – 20 с.
8. Машковский М.Д. Лекарственные средства: пособие для врачей. – М., 2001. – Т. 2. – С. 101–131.
9. Ambrosetti M., Sarassi A., Viggiani P. et al. Frequency of venous thromboembolism among patients with tuberculosis // Eur. Respir. – 2005; 26 (49): 711.
10. Bone R. Towards a theory regarding the pathogenesis of systemic inflammatory response syndrome: what we do and do not know about cytokine regulation // Crit. Care Med. – 1996; 24: 163–172.
11. Kunter E., Turken O., Sezer M. et al. Hemostatic changes in active pulmonary tuberculosis // Eur. Respir. J. – 2002; 20 (38): 610.
12. Nystrom P. The systemic inflammatory response syndrome, definitions and aetiology // J. Antimicrob. Chemother. – 1998; 41 (A): 1–7.
13. Robertson C., Coopersmith C. The systemic inflammatory response syndrome // Microbes Infect. – 2006; 8: 1382–1389.
14. Robson S., White N., Aronson I. et al. Acute-phase response and the hypercoagulable state in pulmonary tuberculosis // Br. J. Haematol. – 1996; 93: 943–949.

THE USE OF HEPARIN AND PLASMAPHERESIS IN DRUG-RESISTANT PULMONARY TUBERCULOSIS

O. Komissarova, Candidate of Medical Sciences; **R. Abdullayev**, MD; Professor **V. Erokhin**, Corresponding Member of the Russian Academy of Medical Sciences; **N. Karpina**, MD; **D. Faizullin**, Candidate of Medical Sciences
Central Research Institute of Tuberculosis, Russian Academy of Medical Sciences

Incorporation of heparin and plasmapheresis into combination treatment enhances its efficiency in patients with multiple and extended drug-resistant pulmonary tuberculosis, by promoting the cessation of bacterial excretion and the closure of decay cavities.

Key words: tuberculosis, drug resistance, plasmapheresis, heparin, plasma hemostatic system.

ПАНИТУМУМАБ И РЕЗЕКЦИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ

М. Секачева, кандидат медицинских наук
РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского РАМН
E-mail: msekatcheva@mail.ru

Резекция печени – единственно возможный вариант полного излечения при метастатическом колоректальном раке с поражением печени. Представлен обзор данных, касающихся теоретической возможности применения панитумумаба в предоперационном лечении метастатического колоректального рака.

Ключевые слова: колоректальный рак, резекция печени, панитумумаб, объективный ответ.

У 30% пациентов с метастатическим колоректальным раком выявляют метастазы в печень, причем примерно у 85% из них на момент диагностики метастазы нерезектабельны, что связано с техническими сложностями (например, инфильтрацией печеночных вен), недостаточностью остаточного объема в печени и т.д. Поскольку резекция печени – единственно возможный вариант полного излечения при данной патологии, предоперационная лекарственная терапия должна быть направлена на создание условий для успешного выполнения радикальной операции.

Задача предоперационной терапии – уменьшить размеры очагов до достижения резектабельности метастазов, но, с другой стороны, токсические реакции лечения не должны стать препятствием для выполнения операции. На сегодняшний день практически любые схемы и препараты для лечения метастатического колоректального рака нужно рассматривать с точки зрения возможности их применения в рамках предоперационной химиотерапии. Суррогатным параметром эффективности лекарственной терапии служит частота объективного ответа опухоли по критериям RECIST (рис. 1) [1].

Настоящая статья представляет собой обзор данных, касающихся теоретической возможности применения панитумумаба в рамках предоперационного лечения метастатического колоректального рака.

ПАНИТУМУМАБ: МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Панитумумаб – моноклональное антитело, практически идентичное человеческому иммуноглобулину (Ig) G2, специфично связывающееся с рецептором фактора эпидермального роста (EGFR). Панитумумаб получают по технологии рекомбинантной ДНК на клетках яичников китайского хомячка с использованием генно-инженерных методов.

EGFR – из состава семейства трансмембранных рецепторов HER, в которое также входят her-2/neu, EGFR3 и EGFR4. Факторами (лигандами), активирующими EGFR, являются трансформирующий фактор роста- α , эпидермальный фактор роста, амфигулин и эпирегулин. После