

Министерство здравоохранения Российской Федерации  
НИИ физико-химической медицины

**ПАНАВИР®**  
**ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ В ЛЕЧЕБНОЙ ПРАКТИКЕ**

**РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИЕЙ**  
*(Результаты рандомизированного открытого контролируемого исследования)*

Москва 2007

Издание содержит клинические сведения о противовирусных и иммуномодулирующих свойствах препарата ПАНАВИР, а также его эффективности и безопасности в терапии ревматоидного артрита, осложненного герпетической инфекцией.

Издание предназначено для инфекционистов, терапевтов, дерматовенерологов и других специалистов.

***Составители:***

Академик РАМН, проф. Сергиенко В.И., проф., д.м.н. Балабанова Р.М., к.м.н. Егорова О.Н., д.ф.н. Сокольская Т.А., д.м.н. Колхир В.К., к. ф.-м. н. Литвин А.А., к.б.н. Калинина Т.С., к. ф.-м. н. Стовбун С.В.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

1.	Предисловие	4
2.	Доклинические исследования на моделях вирусных инфекций	5
3.	БАЛАБАНОВА Р.М., ЕГОРОВА О.Н. Эффективность и переносимость препарата ПАНАВИР в терапии ревматоидного артрита, сочетанного с герпетической инфекцией	5
4.	СОКОЛЬСКАЯ Т.А., КОЛХИР В.К. Информационная справка об исследовании иммуномодулирующих свойств противовирусного средства ПАНАВИР в эксперименте и клинике	16
5.	Рекомендации к применению противовирусного препарата ПАНАВИР	19

## ПРЕДИСЛОВИЕ

Среди наиболее интенсивно разрабатываемых в последние годы лекарственных средств противовирусные препараты заняли одно из первых мест. И это не случайно. Вирусные инфекции являются причиной наиболее частых, повсеместно распространенных заболеваний. По разным оценкам в России каждый человек подвергается вирусной атаке с явными клиническими проявлениями в среднем 4-6 раз в год. Мировая статистика вирусных заболеваний не менее, если не более, удручающая. Если учесть, что вирусные заболевания зачастую приводят к тяжелым осложнениям на сердечно-сосудистую систему, легкие, нервную систему, как правило, являются спусковым механизмом для запуска аутоиммунных заболеваний и, нередко, – онкологических, то нетрудно понять, какой громадный ущерб, исчисляемый сотнями миллиардов долларов в год, они приносят человечеству. И, что представляется самым удивительным, несмотря на, казалось бы, фундаментальные открытия и достижения современной медицины и микробиологии, с каждым годом статистика вирусных заболеваний в целом неуклонно ухудшается. Рост вирусных заболеваний – индикатор глобального ухудшения иммунного статуса населения.

За последние 20 лет было открыто около 20 ранее неизвестных вирусов, вызывающих подчас смертельно опасные заболевания: ВИЧ, лихорадка Эбола, вирусные гепатиты С, D, E, G. Мировая пресса пестрит угрозами новых, невиданных пандемий гриппа, атипичной пневмонии и прочими неизлечимыми инфекциями, связанными с мутациями известных вирусов. С другой стороны, и такие старые вирусные заболевания, как клещевой энцефалит, геморрагическая лихорадка, бешенство, все заболевания, связанные с семейством вирусов герпеса и вирусов папилломы человека, – до сих пор представляют трудную, подчас неразрешимую проблему для практической медицины. Серьезным обстоятельством является и то, что многие вирусные заболевания достаточно сложно контролировать существующими способами специфической и неспецифической профилактики и терапии.

Однако имеющийся опыт применения противовирусных препаратов свидетельствует об их клинической эффективности, что обуславливает актуальность разработки и создания новых препаратов данной фармакологической группы.

Противовирусные препараты по химическому составу, механизму действия, спектру активности и длительности клинического эффекта можно разделить на 3 большие группы: 1) химиопрепараты; 2) интерфероны и их индукторы; 3) иммуномодуляторы. Лекарственные средства первой группы, как правило, обладают специфической противовирусной активностью, представители второй и третьей групп не специфически защищают клетки организма от вирусной атаки.

Сложность терапии вирусных инфекций обуславливается и такими факторами как: вариативность чувствительности больных к используемым препаратам; развитие резистентности вируса к лекарственным средствам; необходимость использования подчас непростых схем комбинированной терапии из 3-4 препаратов; выработка вирусами в процессе эволюции механизмов модификации (снижения) эффективности иммунного ответа хозяина. Все большее значение приобретают смешанные инфекции, при которых часто наблюдается взаимная стимуляция инфекционных агентов.

Таким образом, наибольшую эффективность терапии инфекционных заболеваний следует ожидать от противовирусных препаратов, сочетающих этиотропный и иммуномодулирующий эффекты. Также весьма желательным свойством препарата должна быть его поливалентность, поскольку применение противовирусных химиопрепаратов сопровождается появлением ингибитор-резистентных штаммов вирусов. Наряду с поиском новых противовирусных лекарственных средств в ряду производных аминокислот, модифицированных пиримидиновых и пуриновых оснований, фосфорорганических синтетических соединений, полианионов, интенсивный поиск идет среди соединений растительного происхождения.

Результатом более чем десятилетних усилий ученых (НИИ физико-химической медицины РАМН) и врачей явился новый отечественный противовирусный препарат ПАНАВИР. В основу его разработки были положены идеи лауреата Нобелевской премии академика Николая Николаевича Семенова о биологически активных веществах, которые содержатся в быстро делящихся клетках растений (как эволюционного аналога эмбриональных и стволовых клеток млекопитающих) и обладают уникальными регуляторными свойствами. Активной субстанцией препарата ПАНАВИР является растительный биологически активный полисахарид, относящийся к классу гексозных гликозидов и состоящий из глюкозы (38,5%), галактозы (14,5%), рамнозы (9,0%), маннозы (2,5%), ксилозы (1,5%), уроновых кислот (3,5%).

Препарат был успешно апробирован во многих лечебно-профилактических учреждениях и научно-исследовательских институтах РФ. В настоящее время для клинического применения ПАНАВИРа зарегистрирована лекарственная форма в виде 0,004% раствора для инфузий геля для наружного применения.

Препарат не обладает мутагенными, эмбриотоксическими, тератогенными, пирогенными и гемолитическими свойствами. По-видимому, единственным противопоказанием к применению являются аллергические реакции организма на сахара. Несомненным достоинством препарата является низкая токсичность, что обеспечивает большую терапевтическую широту. Проявления токсичности ПАНАВИРа в эксперименте наблюдались в дозах, превышающих терапевтические для мелких лабораторных животных (мыши, крысы) в 140-580 раз, для крупных животных (собаки) – в 4500 раз. При клиническом применении токсические свойства препарата можно прогнозировать только при сильных передозировках.

В медицинской практике ПАНАВИР рекомендован для лечения герпесвирусных инфекций, в том числе генитального рецидивирующего герпеса и клещевого энцефалита. К настоящему моменту получен достаточно обширный клинический опыт применения этого препарата как по рекомендованным нозологиям (герпетическая

инфекция и клещевой энцефалит), так и по широкому кругу других инфекционных заболеваний – цитомегаловирус, вирус папилломы человека, вирус Эпштейна-Барра.

академик РАМН, профессор  
В. И. Сергиенко

### **Доклинические исследования на моделях вирусных инфекций**

Доклинические исследования на моделях вирусных инфекций на протяжении ряда лет проходили в основном в НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского и в НИИ физико-химической медицины РАМН.

В экспериментах *in vitro* было показано, что ПАНАВИР обладает относительно низким цитотоксическим и антипролиферативным действием в отношении целого ряда клеточных культур (перевиваемые клетки линии Vero, диплоидные клетки фибробластов эмбрионов человека, клетки SW-13). В ходе токсикологических исследований было выявлено, что ЛД<sub>50</sub> в несколько тысяч раз выше оптимальной терапевтической дозы, показано, что препарат не обладает тератогенными, мутагенными свойствами, не изменяет реологические показатели крови. Доклинические исследования *in vitro* и *in vivo* выявили поливалентную противовирусную эффективность препарата при лечении ряда экспериментальных вирусных инфекций.

Так, под руководством проф. А.А.Куц в лаборатории клеточной инженерии ГН НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН была показана высокая противовирусная активность ПАНАВИРа в отношении вирусов простого герпеса (ВПГ) типов 1 и 2 и цитомегаловируса (ЦМВ). Препарат в определенном диапазоне доз полностью предотвращал вирус-индуцированное цитопатическое действие (ЦПД) в культурах клеток, обладал способностью тормозить развитие ЦПД в клетках, повышал жизнеспособность клеток в присутствии вирусов, полностью подавлял экспрессию поздних белков ВПГ-2 через 72 ч после заражения, полностью подавлял экспрессию сверхранных, ранних и поздних белков ВПГ-2 в течение 48 ч после заражения. В эксперименте на животных ПАНАВИР значительно увеличивал выживаемость зараженных ВПГ-1 мышей при внутривенном введении препарата и при применении в форме ректальных суппозиториях.

Интересные результаты были получены при исследовании противовирусной активности препарата в условиях экспериментально вызванной вирусом гепатита С (ВГС) инфекции, модель которой была разработана проф. П.Г. Дерябиным. Было установлено, что ПАНАВИР обладает способностью тормозить репликацию ВГС, существенно снижать инфекционную активность вируса, повышать жизнеспособность инфицированных клеток в дозах, в которых препарат не обладает цитотоксическим эффектом. По мнению автора, это свидетельствует о высокой противовирусной активности ПАНАВИРа в отношении инфекции, вызванной ВГС в культурах клеток. Ряд экспериментальных работ подтвердил наличие выраженного, в той или иной степени, антивирусного эффекта ПАНАВИРа в отношении инфекций, вызываемых самыми разными вирусами: клещевого энцефалита, кори, бешенства, гриппа А и В, аденовирусами и т.д.

Таким образом, экспериментальные данные позволили сделать вывод о поливалентном характере противовирусной активности нового препарата, а отмечаемое при этом повышение жизнеспособности клеток – предположить наличие в механизме его действия иммуностропного компонента. Это предположение полностью подтвердилось в последующих исследованиях.

Во-первых, в НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского была доказана митогенная активность ПАНАВИРа в отношении иммунокомпетентных клеток.

Во-вторых, в первой фазе клинических исследований на здоровых добровольцах было обнаружено, что ПАНАВИР увеличивает способность лейкоцитов к продукции  $\alpha$ - и  $\gamma$ -интерферонов, т. е. является индуктором интерферонов.

В третьих, уже в процессе клинических исследований при различных вирусных инфекциях было показано, что лечение ПАНАВИРОм приводит к нормализации всех основных показателей иммунитета, т.е. те показатели, которые выше нормы, – ПАНАВИР понижает, а те показатели, которые ниже нормы, – ПАНАВИР повышает.

Последнее обстоятельство открывает перспективы использования ПАНАВИРа не только при лечении вирусных заболеваний, но и других, связанных со сбоями в работе иммунной системы (например, аутоиммунных).

### **Эффективность и переносимость препарата ПАНАВИР в терапии ревматоидного артрита, сочетанного с герпетической инфекцией.**

**Институт ревматологии РАМН  
Балабанова Р.М., Егорова О.Н.**

Несмотря на фундаментальные открытия и достижения современной медицины и микробиологии, с каждым годом статистика вирусных заболеваний неуклонно ухудшается. Рост вирусных заболеваний – индикатор глобального ухудшения иммунного статуса населения.

Одним из основных факторов, способствующих проявлению и рецидивированию герпетической инфекции, является снижение иммунологической реактивности организма. Нормальное функционирование иммунной и противовирусной систем после первого контакта с герпесвирусами обеспечивает мощный иммунитет к таким инфекциям как цитомегаловирус (CMV), вирус Эпштейна-Барра (EBV), ветряная оспа и т.д. В то же время у лиц с измененным иммунным ответом, к которым, в первую очередь, относятся больные ревматического профиля, длительное время находящиеся на иммуносупрессивной терапии, герпесвирусные заболевания имеют склонность к длительному персистированию с реактивацией вируса после повторного инфицирования, стресса,

охлаждения и т.д.

В основе противовирусного иммунодефицита лежит уникальная способность вирусов вырабатывать белки, блокирующие рецепторы главного комплекса гистосовместимости I и II класса и, таким образом, прерывающие передачу сигнала от антигенпрезентирующих клеток клеткам иммунной системы с последующим угнетением выработки цитокинов, участвующих в иммунном ответе. В создавшейся иммунологической блокаде герпесвирусы не только персистируют, но и репродуцируются в клетках иммунной системы, обуславливая гибель или снижение функциональной активности этих клеток, что способствует развитию вторичных иммунодефицитных состояний, поддерживающих длительную персистенцию вирусов. Таким образом, возникает своеобразный порочный круг. Следует отметить, что выявленные нарушения в иммунной и ИФН системах сохраняются как в фазе рецидива, так и в фазе ремиссии, что необходимо учитывать при лечении больных герпетической инфекцией.

Причинами роста заболеваемости в значительной мере является разнообразие клинических форм герпесвирусной инфекции, рецидивирующее течение, невозможность полной элиминации вируса из организма при использовании известных противовирусных препаратов. Лечение больных с герпесвирусной инфекцией направлено на снижение тяжести текущих эпизодов обострения, удлинение межрецидивного периода, предотвращение новых рецидивов заболевания, прекращение вирусывыделения и распространения инфекции. По мнению ряда авторов, большую роль играет в лечении герпесвирусной инфекции патогенетическая терапия, назначенная по результатам выявленных нарушений в иммунном статусе больного и направленная на коррекцию дефектов иммунного ответа, так как периодическое применение виростатика не защищает от развития последующих рецидивов.

Изложенные выше общие принципы противовирусной терапии предопределяют комплексный системный подход к лечению герпесвирусной инфекции, причем в случае хронического рецидивирующего характера инфекции необходимым условием борьбы с этим заболеванием является проведение комплексной противовирусной терапии. Длительность, интенсивность и объем терапевтических вмешательств определяются клинической формой заболевания и тяжестью его течения, а также периодом болезни, возрастом больного, наличием осложнений и сопутствующей патологии.

Несмотря на то, что ревматические заболевания (РЗ) часто осложняются развитием или обострением хронической вирусной инфекции, вопрос о необходимости включения противовирусной терапии в комплексное лечение находится в стадии обсуждения.

В связи с вышеизложенным целью настоящей работы явилось изучение клинической эффективности ПАНАВИРа у больных ревматоидным артритом с сопутствующей герпетической инфекцией, что было проведено в Институте ревматологии РАМН на основании решения ФГУ (протокол № 13 заседания Бюро ФГУ НП НЦ ГСМП от 07.07.05).

#### **Материалы и методы исследования**

Рандомизированное открытое контролируемое исследование эффективности и переносимости 5,0 мл – 0,004% раствора ПАНАВИРа проведено на больных ревматоидным артритом (РА) с сопутствующей герпетической инфекцией, находившихся на стационарном лечении в клинике ИР РАМН с последующим их наблюдением в амбулаторных условиях.

Методы исследования, этические нормы, критерии отбора и исключения пациентов из исследования, а также другие обязательные критерии протокола исследования выполнены в соответствии с утвержденным Протоколом клинических испытаний.

На основании данных подробного клинического обследования пациентов были проанализированы сопутствующие заболевания.

*Критериями включения пациентов в исследование служили:*

- Достоверность диагноза РА;
- Больные в возрасте 16 -70 лет;
- Клинические признаки активной или хронической вирусной инфекции (более 3-х рецидивов в год);
- Письменное согласие больного на участие в исследовании.

*Критериями исключения были:*

- Период беременности и лактации;
- Аллергия на медикаменты и пищевые продукты;
- Склонность к астмоидным приступам;
- Необходимость внутрисуставных инъекций;
- Тяжелые заболевания печени;
- Тяжелые сердечно-сосудистые заболевания;
- Тяжелые заболевания почек;
- Фенилкетонурия;
- Гематологические заболевания;
- Язва желудка или 12-перстной кишки в течение последних 12 месяцев;
- Непереносимость НПВП;
- Сахарный диабет 1 типа;
- Участие в клиническом испытании других лекарственных средств;
- Отсутствие письменного согласия на участие больного в исследовании.

Рандомизация проводилась по принципу разделения на группы I, II, III при поступлении в стационар 90 пациентов с РА, с выявленными у них антителами семейства Herpesviridae. **I группа** была пролечена

ПАНАВИРОм внутривенно по 5,0 мл – 0,004% через день №3 и через 2 дня №2, повторный курс – через 2 мес. Во **II группе** пациенты получали лечение АЦИКЛОВИРОм по 1 таблетке (200 мг) 5 раз в день в течение 7 дней с повторными курсами через каждые 3 недели в течение 6 мес. Больным **III группы** проводили внутримышечное введение цитостатического препарата - метотрексата в дозе 7,5 мг еженедельно. Введение глюкокортикоидных гормонов внутрисуставно, внутримышечно или в виде пульс-терапии исключалось. Таким образом, ПАНАВИР и АЦИКЛОВИР на этот период времени применяли в качестве базисных препаратов. В период исследования все пациенты принимали рег os нестероидные противовоспалительные препараты – диклофенак в дозе 100-150 мг/сутки, кортикостероидный препарат метипред в дозе по 5-10 мг/сутки, цитостатический препарат метотрексат в дозе 7,5 мг еженедельно.

Длительность исследования составила 12 месяцев (6 месяцев лечения и 6 месяцев наблюдения).

Клиническую эффективность ПАНАВИРа оценивали по суставному синдрому, системным проявлениям и рецидивированию вирусной инфекции в динамике: до лечения, через 1 мес. (после первого курса ПАНАВИРа), 3 мес. (до второго курса ПАНАВИРа), 4 мес. (после второго курса ПАНАВИРа) и через 6 мес. (отдаленные результаты). Анализ лабораторно-иммунологического исследования (клинический анализ крови, острофазовые белки, белковые фракции, креатинин, ревматоидный фактор) проводился в эти же сроки.

Серологическое обследование (определение титра антивирусных антител IgM и IgG ) и оценка показателей интерферонового статуса (сывороточный интерферон,  $\alpha$ -интерферон и  $\gamma$ -интерферон ) проводили до лечения, через 1 мес. и 4 мес. наблюдения. Лабораторное обследование больных было проведено в ГУ Институте ревматологии (проф. Сперанский А.И. и к.м.н. Кашникова Л.В.). Серологическое исследование и определение интерферонового статуса – в Медбиоспектре (к.м.н. Чувилов Г.Н. ).

Суммарный эффект лечения оценивался врачом и пациентом.

### Результаты исследования

#### Характеристика пациентов

В исследование вошли пациенты в возрасте от 31 до 69 лет с длительностью болезни от 1 года до 5 лет с умеренной активностью заболевания (2 степень), серопозитивные по ревматоидному фактору, преимущественно с системными проявлениями болезни (табл. 1). По основным показателям группы были сопоставимы. У всех больных была рецидивирующая герпетическая инфекция, преимущественно CMV (60,0%) и EBV (48,8%), у 3/4 больных инфекция носила смешанный характер (табл. 2).

Практически все пациенты до лечения противовирусными препаратами в течение 6 месяцев находились на иммуносупрессивной терапии цитостатиками, кортикостероидами, что, вероятно, способствовало активации хронической вирусной инфекции. В анамнезе у 3/4 пациентов отмечали рецидивирование респираторно-вирусных и других коморбидных вирусных инфекций.

**Таблица 1. Общая характеристика больных РА с коморбидной герпетической инфекцией**

Признак	I группа (n=30)	II группа (n=30)	III группа (n=30)
Пол:			
мужчины	3	2	3
женщины	27	28	27
Возраст, лет M+m	39,4±9,7	41,6±10,1	40,8 ±9,9
Длительность болезни, мес. M+m	33,7± 18,7	32,6±19,1	34,1± 19,2
Активность:			
1	4	3	3
2	17	19	19
3	9	8	8
Стадия:			
1	1	1	-
2	20	18	19
3	9	11	11
4	-	-	-
Функциональная недостаточность:			
0	6	4	5
1	22	25	22
2	1	1	2
3	1	-	1
Ревматоидный фактор, +	30	30	30
Внесуставные проявления: ревматоидные узлы			

полинейропатия	-	1	1
кожный васкулит	9	8	9
анемия	6	5	5
субфебрилитет	9	8	9
асептические некрозы костей	12	15	15
лимфаденопатия	1	-	1
	16	16	17

**Таблица 2. Частота выявления методом ИФА антител к семейству Herpesviridae у больных РЗ с коморбидной вирусной инфекцией**

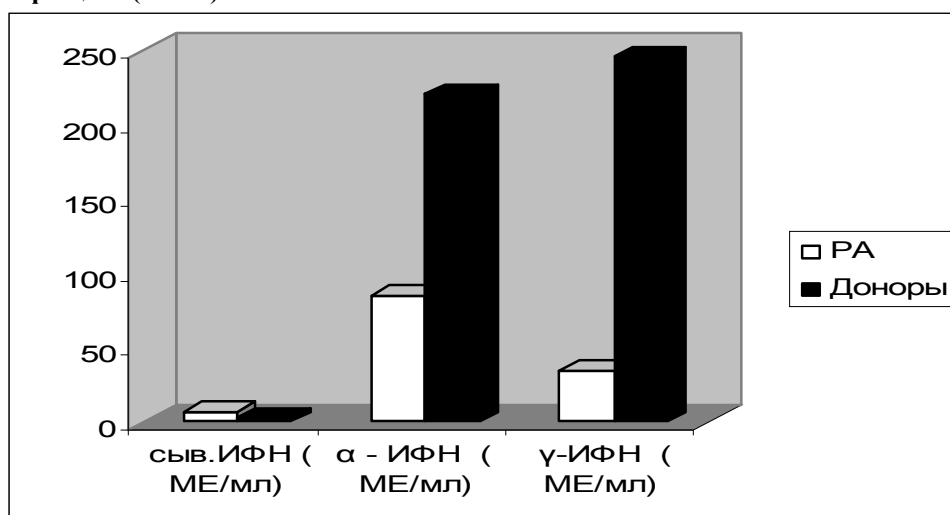
Антитела к Herpesviridae	I группа (n=30) n /%	II группа (n=30) n /%	III группа (n=30) n /%
<b>EBV</b>			
IgG к VCA	13/43,3	15/50,0	13/43,3
IgG к EA	7/23,3	8/26,6	8/26,6
<b>CMV</b>			
IgM	8/26,6	7/23,3	8/26,6
IgG	19/63,3	20/66,6	18/60,0
<b>HSV 1</b>			
IgM	3/10,0	3/10,0	4/13,3
IgG	8/26,6	10/33,3	8/26,6
<b>HSV 2</b>			
IgM	1/3,3	2/6,6	-
IgG	4/13,3	4/13,3	3/10,0

До начала исследования отмена базисной терапии цитостатиками осуществлялась по причине рецидивирующей (1-2 раза в месяц) вирусной инфекции у 53 больных, снижение на 5,25 мг в сутки дозы кортикостероидов – у 27 (30%), другие препараты применялись в стандартных дозах и схемах.

Исследование уровня антител к вирусам в зависимости от проводимой терапии выявило повышение титров антител к CMV и EBV у больных как на фоне терапии иммунодепрессантами (57,7%), так и кортикостероидами (40,3%) и НПВП (27,1%) .

Параллельно клинико-лабораторным и серологическим исследованиям был проведен анализ показателей интерферонового статуса у данной группы пациентов. В целом по группе выявлено снижение продукции  $\alpha$  - и  $\gamma$ - интерферона на фоне умеренного повышения циркулирующего интерферона по сравнению с донорами ( $p < 0,5$ ) (рис.1).

**Рисунок 1. Показатели интерферонового статуса у пациентов с РА с сопутствующей герпетической инфекцией (n= 90 )**



### Результаты терапии

В исследование были включены 90 пациентов, соответствовавшие критериям включения. Как уже приводилось выше (табл. 2, рис. 1), у больных с диагнозом РА выявлялись признаки активной и/или хронической репликации вирусов EBV, CMV, HSV 1-2 на фоне интерферонового дефицита. Клинически это проявлялось частым субфебрилитетом, общим недомоганием, миалгиями, артралгиями и артритом, лимфаденопатией, сыпью на лице и теле, болью в горле и рядом других симптомов. Таким образом, наличие коморбидной вирусной инфекции при РА свидетельствовало о необходимости включения в комплексную терапию противовирусных препаратов.

Через месяц после первого курса терапии выбывших из исследования не было. Обострения основного заболевания в I и II группах не выявлено. Переносимость препарата ПАНАВИР была хорошей: аллергических реакций у пациентов не наблюдалось.

Лечение противовирусными препаратами улучшило ответ на противовоспалительную терапию: уменьшились боли и утренняя скованность в суставах, не отмечено вовлечения новых суставов в воспалительный процесс, появилась положительная динамика лабораторных показателей (тенденция к снижению СОЭ, РФ, ЦИК) (табл. 3,4,6,7). Однако следует отметить, что у 5 пациентов после 2-3 введения ПАНАВИРа отмечалось выраженное клиническое обострение HSV 1, которое быстро купировалось к окончанию первого курса лечения. У пациентов III группы на фоне приема метотрексата в дозе 7,5 мг в неделю существенных изменений в клинической картине выявлено не было (табл. 7,8).

Второй курс ПАНАВИРа, который был проведен через 2 мес., у 27 пациентов способствовал дальнейшей стабилизации клинической симптоматики: выраженность боли уменьшилась на 1-2 балла у 23 пациентов, длительность утренней скованности сократилась практически у всех больных от 45 до 30 минут. Число воспаленных или болезненных суставов сократилось от 11 до 6, индекс Ричи – от 14 до 7 пунктов, что сопровождалось снижением СОЭ у 15 пациентов. В меньшей степени отмечена динамика острофазовых белков: серомукоид снизился лишь у 10 больных, С-реактивный белок – у 6 пациентов. Содержание гемоглобина, число тромбоцитов колебались в пределах нормальных величин. Это касается и уровня печеночных трансаминаз, что свидетельствует об отсутствии токсического эффекта ПАНАВИРа на функцию печени и кроветворных органов. Показатели, характеризующие состояние гуморального иммунитета, такие как титр РФ, криоглобулины, ЦИК, иммуноглобулины, имели тенденцию к нормализации у половины пациентов.

На фоне второго курса терапии ПАНАВИРОм было отмечено обострение герпетической инфекции у 3 пациентов. У одной пациентки развился распространенный herpes Zoster, что, вероятно, способствовало обострению основного заболевания, и потребовало проведения пульс-терапии кортикостероидами и увеличения дозы преднизолона с 5 мг /сутки до 15 мг/сутки.

**Таблица 3. Динамика клинических показателей на фоне ПАНАВИРа через 1 месяц наблюдения (n=30)**

Показатель	До лечения	Через 1 мес. лечения	P
Боль в покое по ВАШ (см )	3,4±1,7	3,1±1,4	0,46
Боль в покое (балл)	1,6±1,0	1,0±0,9	0,2
Боль при движении по ВАШ (см)	4,3±1,0	3,5±1,1	0,008
Боль при движении (балл)	2,2±0,7	1,6±0,6	0,004
Утренняя скованность (мин)	89±42,1	47±30,9	0,001*
Число воспаленных суставов	14,4±5,4	8,7±4,3	0,02*
Число болезненных суставов	15,8±5,4	9,3±4,1	0,03
Индекс Ричи	20,3±9,39	12,6±7,6	0,04*
DAS 28	<3,7	≤2,4	
ПВА	70	20	

\* – статистическая достоверность

**Таблица 4. Динамика клинических показателей на фоне приема АЦИКЛОВИРа через 1 месяц наблюдения (n=30)**

Показатель	До лечения	Через 1 мес. лечения	P
Боль в покое по ВАШ (см )	3,6±1,4	2,9±1,0	0,34
Боль в покое (балл)	1,5±1,0	0,9±0,9	0,2
Боль при движении по ВАШ (см)	4,5±1,1	3,0±1,2	0,06
Боль при движении (балл)	2,4±0,6	1,0±0,4	0,004
Утренняя скованность	85±39,8	42±32,9	0,002*

(мин)			
Число воспаленных суставов	15,3±6,1	9,1±3,7	0,05*
Число болезненных суставов	16,0±6,9	8,8±4,0	0,001*
Индекс Ричи	22,3±10,7	14,3±7,6	0,04*
DAS 28	<3,7	<2,4	
ПВА	75	40	

\* – статистическая достоверность

**Таблица 5. Динамика клинических показателей на фоне приема МЕТОТРЕКСАТа через 1 месяц наблюдения (n=30)**

Показатель	До лечения	Через 1 мес. лечения	P
Боль в покое по ВАШ (см)	3,5±1,6	3,4±1,4	0,57
Боль в покое (балл)	1,7±1,02	1,5±1,0	0,34
Боль при движении по ВАШ (см)	4,3±1,0	4,2±1,1	0,81
Боль при движении (балл)	2,5±0,9	2,3±0,8	0,4
Утренняя скованность (мин)	76±39,7	72±37,4	0,02*
Число воспаленных суставов	14,9±6,0	12,6±4,3	0,5
Число болезненных суставов	16,0±6,7	14,3±6,0	0,03
Индекс Ричи	21,6±9,4	19,1±8,6	0,07
DAS 28	<3,7	<2,4	
ПВА	65	60	

\* – статистическая достоверность

**Таблица 6. Динамика лабораторных показателей через 1 месяц терапии ПАНАВИРОм (n=30)**

Показатель	До лечения	Через 1 мес. лечения	P
Гемоглобин (г/л)	119±13,4	120±13,9	0,17
СОЭ (мм/ч)	28±17,7	25,6±16,4	0,3
Серомукоид (ед./л)	0,9±0,4	0,3±0,5	0,01*
СРБ (мг%)	0,8±0,3	0,3±0,4	0,03
РФ (титр)	1/180±52,1	1/110±39,6	0,04*
ЦИК (%)	276±38,1	227±35,5	0,05*

\* – статистическая достоверность

**Таблица 7. Динамика лабораторных показателей через 1 месяц терапии АЦИКЛОВИРОм (n=30)**

Показатель	До лечения	Через 1 мес. лечения	P
Гемоглобин (г/л)	120±12,8	122±13,6	0,5
СОЭ (мм/ч)	28,5±17,9	25,0±17,8	0,05
Серомукоид (ед./л)	0,8±0,4	0,5±0,2	0,01*
СРБ (мг%)	0,7±0,2	0,3±0,4	0,2*
РФ (титр)	1/180±52,1	1/96±32,4	0,001*
ЦИК (%)	255±37,4	180±29,1	0,05*

\* – статистическая достоверность

**Таблица 8. Динамика лабораторных показателей через 1 месяц терапии МЕТОТРЕКСАТом (n=30)**

Показатель	До лечения	Через 1 мес. лечения	P
Гемоглобин (г/л)	117±13,0	119±13,9	0,11
СОЭ (мм/ч)	27,2±16,7	26,3±16,7	0,23
Серомукоид (Ед/л)	0,9±0,5	0,6±0,5	0,09
СРБ (мг%)	0,7±0,3	0,5±0,4	0,34
РФ (титр)	1/160±47,2	1/130±38,5	0,04*
ЦИК (%)	281±39,4	276±38,1	0,81

\* – статистическая достоверность

Во II группе больных на фоне ежемесячного приема АЦИКЛОВИРа по 1 г в сутки в течение 7 дней побочных реакций отмечено не было, переносимость препарата была хорошая. У 3/4 пациентов отмечали стабильную положительную клиническую динамику. Следует отметить, что после второго курса приема противовирусной терапии был выявлен эффект синергии в отношении базисного препарата МЕТОТРЕКСАТа, который ранее отсутствовал, у 15 (25%) из 60 больных.

В III группе к 4 мес. наблюдения также был отмечен удовлетворительный клинический эффект. Однако у 14 (46,6%) пациентов рецидивировала вирусная инфекция, что потребовало временно отменить или снизить дозу метотрексата у 11 больных.

Отдаленные результаты, полученные через 6 мес. после терапии, обнадежили в правильности нашего подхода к лечению больных РА, течение которого было осложнено рецидивирующей или латентно-протекающей вирусной инфекцией. Практически все показатели в I группе, отражающие суставной статус, улучшились в 2 и более раза по сравнению с группой, находившейся на лечении только базисными препаратами. При сравнении лабораторных показателей до начала исследования и в конце шестимесячного исследования статистически достоверно снизился титр РФ ( $p < 0,05$ , t-тест), уровень серомукоида ( $p < 0,02$ ).

К 12 мес. после проведенного лечения под наблюдением находился 71 пациент, 19 человек выбыли из исследования по семейным обстоятельствам. В данный период у 29 больных была отмечена ремиссия основного заболевания : 9 из I группы, 15 – II и 5 – III.

Рецидивирование вирусной инфекции наблюдали у 31 пациента (43,6%), из этого числа – у 15 человек из III группы, получающих только базисную терапию; у 10 – из I и 6 – из II группы. В связи с этим им было проведено 4 курса АЦИКЛОВИРа по 1 г в сутки в течение 7 дней, что способствовало значительному снижению персистенции вирусной инфекции и стабилизации основного заболевания.

Лабораторную диагностику Herpesviridae осуществляли методом ИФА, который является одним из наиболее распространенных методов, позволяющих определить наличие антигена с помощью выявления антител классов IgG, IgA, IgM, меченных ферментами. Таким образом, ИФА позволяет определить стадию вирусного заболевания, что бывает крайне необходимо для назначения противовирусной терапии.

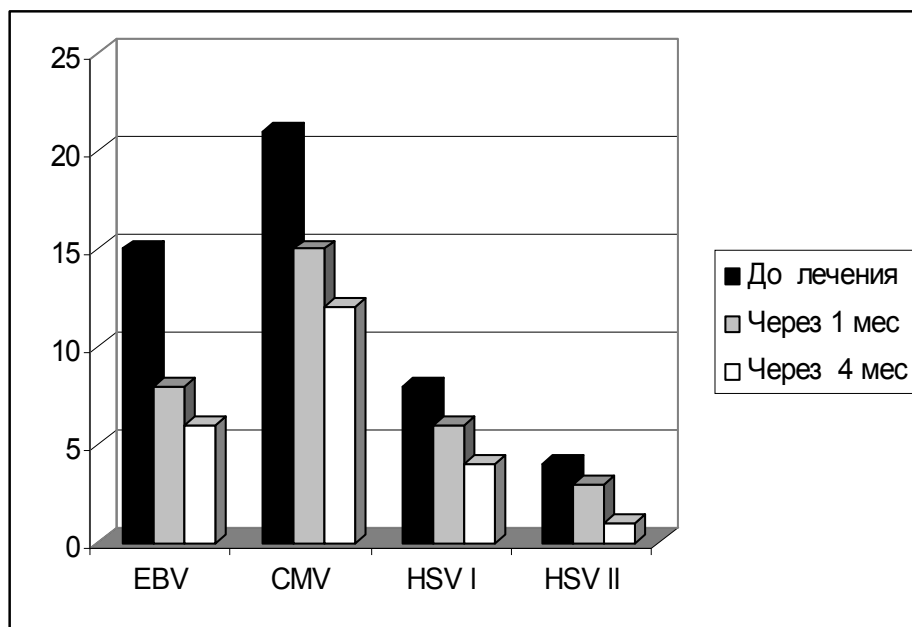
В результате серологического обследования во всех группах у пациентов с РА, сочетанной с коморбидной вирусной инфекцией, было выявлено повышение титров антител IgM и IgG к CMV и EBV (табл. 2).

Через месяц после проведенной противовирусной терапии у 29 (48,3% ) из 60 пациентов было зафиксировано отсутствие выработки антител IgM и IgG к Herpesviridae, в том числе у 16 (53,3%) пациентов на фоне парентерального введения ПАНАВИРа ( $p < 0,02$ ) (рис.2). У 4 больных был отмечен рецидив Herpes labialis через 3-4 нед. после курса ПАНАВИРа и у 3 – признаки ОРВИ. Второй курс ПАНАВИРа способствовал снижению титров антител Herpesviridae у 18 (60,0%) больных (рис. 2, табл. 9).

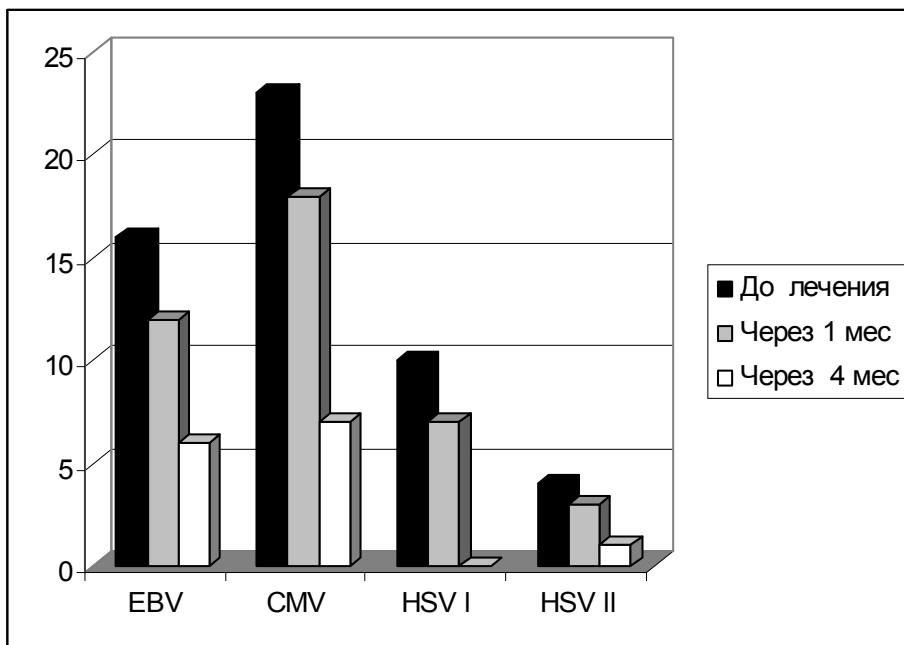
Во II группе показатели серологического исследования методично регрессировали через месяц лечения у 13 (43,3%) ( $p < 0,5$  ), а к 4 мес. приема АЦИКЛОВИРа у 3/4 пациентов отмечена стабильная положительная серологическая динамика (рис. 3, табл. 10).

В III группе, на фоне месячного приема 7,5 мг в неделю МЕТОТРЕКСАТа, существенных изменений при серологическом обследовании не выявлено (рис. 4). К 4 мес. наблюдения у 11 (36,6%) пациентов было зафиксировано увеличение титров антител IgM и IgG к Herpesviridae, и у 6 пациентов (20%) впервые выявлены антитела IgG к ВПГ 1-2 (4) и к CMV (1), а также IgM к ВПГ 2 (1) (рис. 4, табл. 11).

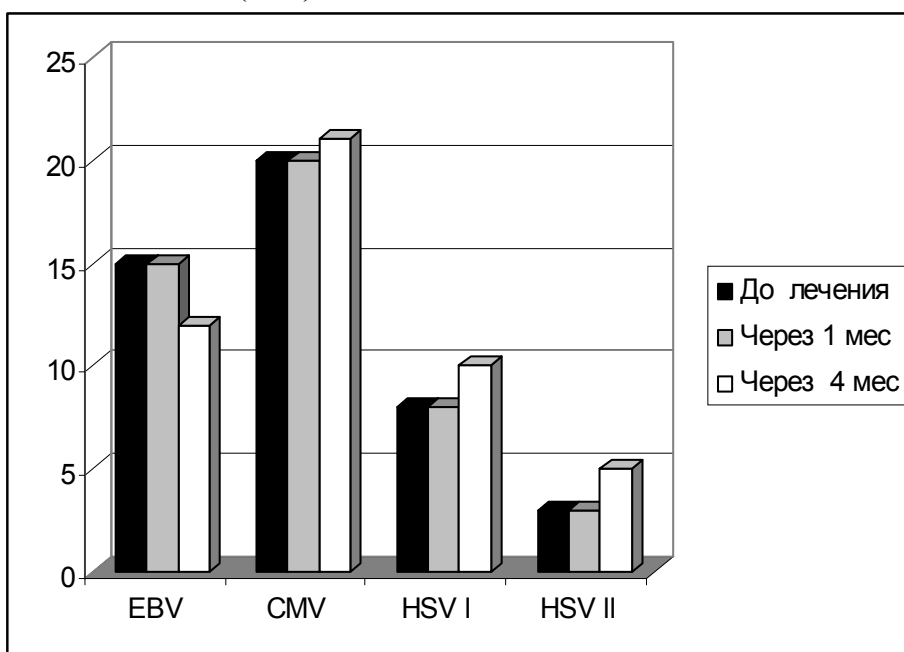
**Рисунок 2. Динамика числа больных РА с наличием антител IgM и IgG к Herpesviridae на фоне терапии ПАНАВИРОм (n=30)**



**Рисунок 3. Динамика числа больных РА с наличием антител IgM и IgG к Herpesviridae на фоне терапии АЦИКЛОВИРОм (n=30)**



**Рисунок 4. Динамика числа больных РА с наличием антител IgM и IgG к Herpesviridae на фоне терапии МЕТОТРЕКСАТОм (n=30)**



**Таблица 9. Динамика частоты выявления антител к семейству Herpesviridae методом ИФА у больных РА с сопутствующей герпетической инфекцией через 4 месяца терапии ПАНАВИРОм (n=30)**

Показатель	До лечения титр / n	Через 4 мес. лечения, титр / n	P
IgG к VCA (EBV) (1:160)	360/13	160/6	0,02*
IgG к EA (EBV) (1: 20)	70/7	40/3	0,15
IgM к CMV (1:2700)	3600/8	2700/4	0,01
IgG к CMV (1:8100)	40600/19	24300/8	0,01*
IgM к HSV1 (1:2700)	3200/3	0	0,02*
IgG к HSV1 (1:8100)	12150/8	8100/4	0,22
IgM к HSV2 (1:2700)	2700/1	900/1	0,50
IgG к HSV2 (1:8100)	16400/4	2250/1	0,34

\* – статистическая достоверность

n – число больных с выявленным титром антител IgM и IgG

**Таблица 10. Динамика частоты выявления антител к семейству Herpesviridae методом ИФА у больных РА с сопутствующей герпетической инфекцией через 4 месяца терапии АЦИКЛОВИРОМ (n=30)**

Показатель	До лечения титр / n	Через 4 мес. лечения, титр / n	P
IgG к VCA (EBV) (1:160)	360/13	160/6	0,02*
IgG к EA (EBV) (1: 20)	70/7	40/3	0,15
IgM к CMV (1:2700)	3600/8	2700/4	0,01*
IgG к CMV (1:8100)	40600/19	24300/8	0,1*
IgM к HSV1 (1:2700)	3200/3	0	0,02
IgG к HSV1 (1:8100)	12150/8	8100/4	0,22*
IgM к HSV2 (1:2700)	2700/1	900/1	0,50
IgG к HSV2 (1:8100)	16400/4	2250/1	0,34

\* – статистическая достоверность

n – число больных с выявленным титром антител IgM и IgG

**Таблица 11. Динамика частоты выявления антител к семейству Herpesviridae методом ИФА у больных РА с сопутствующей герпетической инфекцией через 4 месяца терапии МЕТОТРКАТОМ (n=30)**

Показатель	До лечения титр / n	Через 4 мес. лечения, титр / n	P
IgG к VCA (EBV) (1:160)	360/13	290/12	0,08
IgG к EA (EBV) (1: 20)	70/8	65/8	0,5
IgM к CMV (1:2700)	3600/8	2700/8	0,0001*
IgG к CMV (1:8100)	38600/18	32400/19	0,8
IgM к HSV1 (1:2700)	3200/4	2700/4	0,05*
IgG к HSV1 (1:8100)	8100/8	8100/10	0,2
IgM к HSV2 (1:2700)	0	2700/1	0,001*
IgG к HSV2 (1:8100)	16400/3	22500/5	0,4

\* – статистическая достоверность

n – число больных с выявленным титром антител IgM и IgG

Большое значение в противовирусной защите организма имеет система интерферонов. В результате определения исходного уровня показателей интерферонового статуса мы констатировали у 72 (80,0%) пациентов синдром интерферонового дефицита: резкое снижение индуцированной продукции лейкоцитами  $\alpha$ - и  $\gamma$ -интерферонов (у 69 и 72 больных соответственно) на фоне умеренного повышения сывороточного интерферона (рис. 1).

После первого парентерального курса ПАНАВИРА у 56,6% пациентов была отмечена тенденция к нормализации показателей интерферонового статуса (табл. 12, рис. 5-7). Среди пациентов II группы, принимавших по 1 г в сутки АЦИКЛОВИР в течение 7 дней, положительная динамика со стороны показателей интерферонового статуса была отмечена у 46,6% больных (табл. 13, рис. 5-7). В III группе исследуемых существенных изменений показателей интерферонового статуса выявлено не было (табл. 14, рис. 5-7).

Второй курс ПАНАВИРА способствовал повышению индуцированной продукции лейкоцитами  $\alpha$ - и  $\gamma$ -интерферонов у 19 и 10 больных соответственно (табл. 12, рис. 5-7). Во II группе повышение показателей интерферонового статуса было отмечено у 3/4 пациентов (табл. 13, рис. 5-7). Среди пациентов III группы, получавшей только базисную терапию, выраженной стабилизации показателей интерферонового статуса не выявлено (табл. 14, рис. 5-7).

**Таблица 12. Динамика показателей интерферонового статуса на фоне терапии ПАНАВИРОм в течение 4 месяцев (n=30)**

Показатель	До лечения	Через 1 мес. лечения	Через 4 мес. лечения	Р
	1	2	3	1-2 1-3 2-3
Сывороточный интерферон МЕ/мл	7,2±2,3	4,8±1,9	3,4±1,9	0,08 0,4 0,06
α - интерферон МЕ/мл	85±24	120±37	130±39	0,5* 0,03* 0,07
γ - интерферон МЕ/мл	34,6±7,2	37±6,9	48,9±7,2	0,52 0,04* 0,34

\* – статистическая достоверность

**Таблица 13. Динамика показателей интерферонового статуса на фоне терапии АЦИКЛОВИРОм в течение 4 месяцев (n=30)**

Показатель	До лечения	Через 1 мес. лечения	Через 4 мес. лечения	Р
	1	2	3	1-2 1-3 2-3
Сывороточный интерферон МЕ/мл	7,9±2,7	5,0±1,7	3,8±1,7	0,34 0,5* 0,02*
α - интерферон МЕ/мл	90±18	110±26	139±29	0,24 0,03* 0,04
γ - интерферон МЕ/мл	35±7,2	39±6,2	60±6,7	0,53 0,01* 0,11

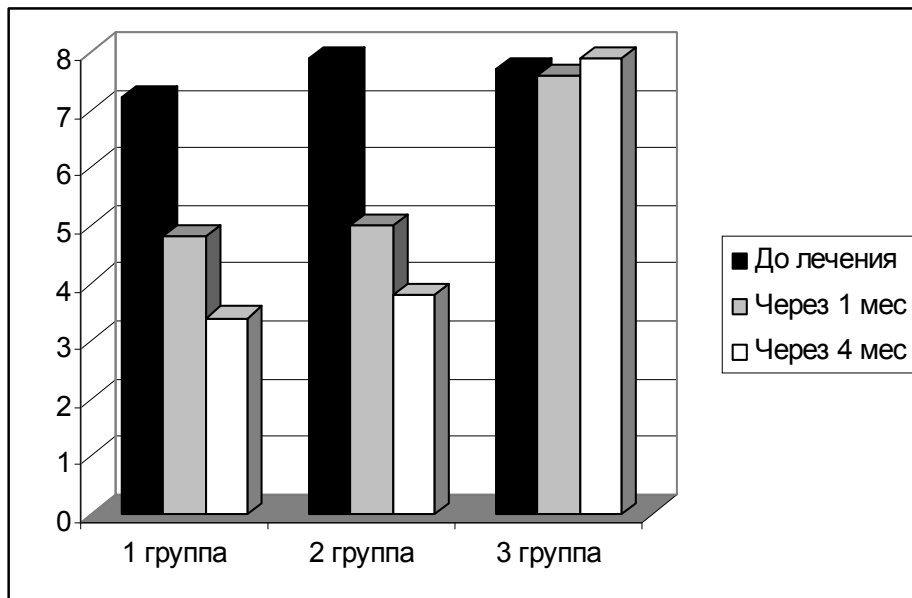
\* – статистическая достоверность

**Таблица 14. Динамика показателей интерферонового статуса на фоне терапии МЕТОТРЕКСАТОм в течение 4 месяцев (n=30)**

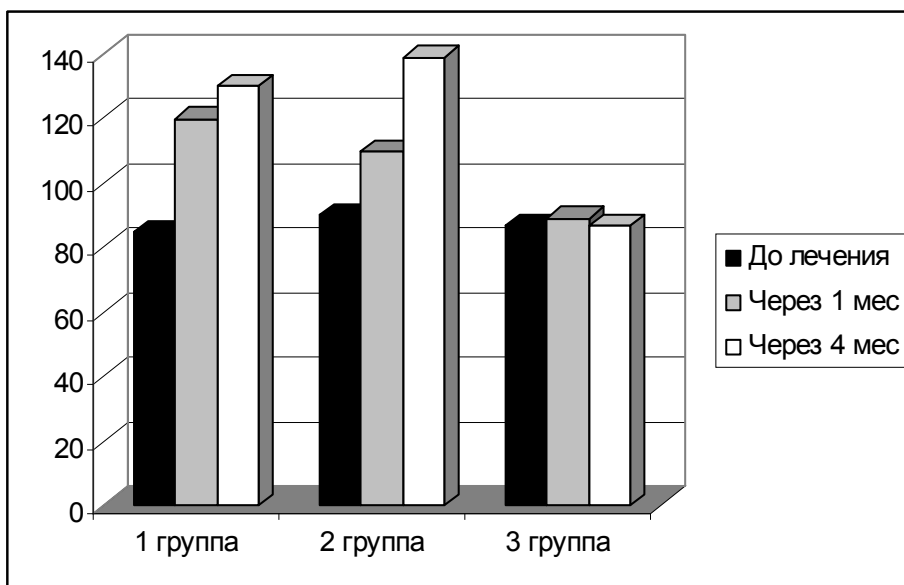
Показатель	До лечения	Через 1 мес. лечения	Через 4 мес. лечения	Р
	1	2	3	1-2 1-3 2-3
Сывороточный интерферон МЕ/мл	7,7±2,3	7,6±2,0	7,9±2,3	0,8 0,4 0,57
α - интерферон МЕ/мл	87±29	89±28	87±29	0,73 1,0 0,62
γ - интерферон МЕ/мл	35±7,6	35±7,5	34±7,2	1,0 0,8 0,8

\* – статистическая достоверность

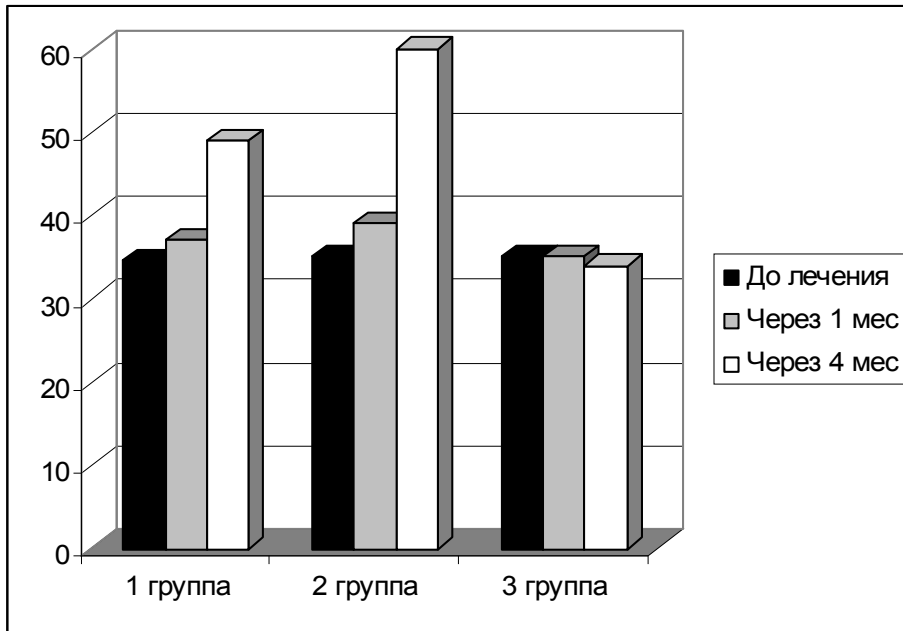
**Рисунок 5. Динамика сывороточного интерферона (МЕ/мл) на фоне 4 месяцев наблюдения (n= 90)**



**Рисунок 6. Динамика альфа-интерферона (МЕ/мл) на фоне 4 месяцев наблюдения (n= 90)**



**Рисунок 7. Динамика гамма-интерферона (МЕ/мл) на фоне 4 месяцев наблюдения (n= 90)**



Субъективная оценка эффективности проведенного лечения представлена в таблице 15.

**Таблица 15. Субъективная оценка эффективности терапии у больных РА с сопутствующей герпетической инфекцией (n= 90)**

Признак	I группа ПАНАВИР (n=30) n /%	II группа АЦИКЛОВИР (n=30) n /%	III группа МЕТОТРЕКСАТ (n=30) n /%
Улучшение	21 / 70	26 / 86,6	6 / 20
Без существенного Улучшения	8 / 26,6	4 / 13,3	15 / 50
Ухудшение	1 / 3,3	0	9 / 30

Переносимость препарата ПАНАВИР была хорошей у всех 30 пациентов. У 5 пациентов на фоне терапии рецидивировала герпетическая инфекция, которая, однако, быстро купировалась на фоне дальнейшего введения препарата. У 1 пациентки после второго курса ПАНАВИРа развернулась выраженная распространенная картина herpes Zoster с последующей активацией основного заболевания, что потребовало проведения пульс-терапии кортикостероидами и увеличения их дозы per os.

Полученные результаты в целом свидетельствуют о том, что включение препарата ПАНАВИР в комплексную терапию ревматоидного артрита, осложненного коморбидной вирусной инфекцией, потенцирует противовоспалительный эффект базисной терапии, способствует нормализации уровня  $\alpha$ - и  $\gamma$ -интерферона.

#### **Заключение**

Проведенное исследование показало, что лечение больных ревматоидным артритом с сопутствующей герпетической инфекцией препаратом ПАНАВИР способствует положительной клинико-лабораторной динамике у 21 больного (70%). Препарат ПАНАВИР может использоваться для клинического применения при ревматоидном артрите с сопутствующей герпетической инфекцией.

### **ИНФОРМАЦИОННАЯ СПРАВКА ОБ ИССЛЕДОВАНИИ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИХ СВОЙСТВ ПРОТИВОВИРУСНОГО СРЕДСТВА ПАНАВИР В ЭКСПЕРИМЕНТЕ И КЛИНИКЕ**

**Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений  
Сокольская Т.А., Колхир В.К.**

В настоящее время при выборе фармакотерапии различных, в том числе хронических инфекционно-воспалительных заболеваний отдается предпочтение фитопрепаратам, поскольку при этом более широкий спектр фармакологической эффективности фитопрепарата, как правило, сочетается с отсутствием побочных эффектов, возможностью применения у пациентов всех возрастных групп.

Учитывая многообразие клинических проявлений хронических инфекционных заболеваний, частоту и степень тяжести обострений, тактика лечения во многом определяется состоянием иммунного статуса пациента.

В связи с этим особый интерес для лечения хронических инфекционно-воспалительных заболеваний представляют фитопрепараты, фармакологическая эффективность которых сочетает в себе как ингибирующее воздействие на инфекционный агент (вирусы, патогенные бактерии, грибы и т.д.), так и благоприятное воздействие на иммунную систему организма. Среди таких препаратов можно выделить противовирусные

средства алпизарин, хелепин Д и гипорамин. Все эти препараты показаны не только для лечения, но и для профилактики обострений целого ряда хронических инфекционно-воспалительных заболеваний, благодаря наличию не только высокой активности в отношении патогенных микроорганизмов, но и выраженных иммуностимулирующих свойств.

Иммуномодуляторы растительного происхождения, благодаря наличию различных биологически активных веществ, мягко воздействуют на организм и восстанавливают нарушенные функции иммунного ответа, мобилизуют резервные механизмы защиты. Среди препаратов растительного происхождения, обладающих иммуностимулирующими свойствами, широко известны препараты из эхинацеи пурпурной, содержащие полисахаридные фракции, с которыми многие ученые связывают способность эхинацеи стимулировать иммунитет (настойка эхинацеи, эстифан, эхинацея-Вилар, иммунал, иммунопрет и др.). Среди основных действующих веществ эхинацеи значительное место занимают полисахариды, особенно в надземной части эхинацеи. Из эхинацеи пурпурной были выделены простые сахара (арабиноза, галактоза, глюкоза, ксилоза, манноза, рамноза, пентозаны, фруктоза), олигосахариды (сахароза) и полисахариды (крахмал, целлюлоза, гемицеллюлоза, инулин, пектин). В корнях эхинацеи пурпурной, узколистной и бледной найден фруктозан инулин. Полисахариды, в зависимости от состава сахаров, молекулярной массы, обладают разной активностью: стимулируют фагоцитоз, угнетают активность стрептококковой гиалуронидазы, индуцируют продукцию интерферона макрофагами, стимулируют секрецию фактора некроза опухолей (TNF), проявляют иммуномодулирующую и противоотечную активность, оказывают ингибирующее влияние на белую кандиду, некоторые виды бактерий родов *Listeria* и *Leishmania*. Гликопротеин и гликопротеино-полисахаридный комплекс из эхинацеи пурпурной и узколистной стимулируют В-лимфоциты, вызывают секрецию макрофагами интерлейкина-1 (IL-1), TNF и интерферонов альфа и бета. Недавно было установлено, что очищенные экстракты из корней трех видов эхинацеи, содержащие полисахариды и гликопротеиды, обладают как прямой противовирусной активностью (в отношении вирусов гриппа и герпеса), так и непрямым противовирусным действием, опосредованным через стимулирующее влияние на выработку интерферонов альфа и бета.

Разработка новых фитопрепаратов, обладающих влиянием на иммунную систему, в настоящее время является весьма актуальной.

Лекарственное средство ПАНАВИР представляет собой очищенный экстракт из побегов растения *Solanum tuberosum*. Основным действующим веществом препарата является высокомолекулярный полисахарид, относящийся к классу гексозных гликозидов, состоящий из ксилозы, рамнозы, арабинозы, глюкозы, галактозы, маннозы, а также уроновых кислот.

Препарат эффективен в отношении ДНК- и РНК-содержащих вирусов. При доклиническом исследовании была показана высокая противовирусная активность ПАНАВИРа в отношении вирусов бешенства, клещевого энцефалита, гриппа (тип А и В), герпеса, аденовирусов и др.

Клиническая эффективность и безопасность ПАНАВИРа доказана в целом ряде клинических исследований, проведенных в соответствии с утвержденным протоколом и требованиями доказательной медицины. ПАНАВИР разрешен к медицинскому применению (Рег. уд. №000299/02-2001) в качестве противовирусного средства в виде раствора для внутривенных инъекций (0,004% в изотоническом растворе натрия хлорида). Препарат рекомендован для лечения рецидивирующего генитального герпеса и вирусносительства вируса клещевого энцефалита (хронический клещевой энцефалит).

Вместе с тем, ПАНАВИР вызывает большой интерес как средство, обладающее выраженными иммуномодулирующими свойствами.

При доклиническом экспериментальном исследовании одним из лабораторных критериев иммуномодуляторного действия веществ является исследование их митогенного действия *in vitro* в реакции бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ), называемой также реакцией стимуляции пролиферативной активности лимфоцитов.

Исследование митогенной активности ПАНАВИРа проведено в НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского с использованием классического метода РБТЛ. Во всех экспериментах (проведено свыше 10 исследований) показано, что ПАНАВИР в опытах *in vitro* оказывает четкий и воспроизводимый эффект выраженного митогенного действия и в диапазоне использованных доз (до 40 мкг/мл) не оказывает токсического действия на лимфоциты.

В дальнейшем, при клиническом исследовании ПАНАВИРа, были подтверждены полученные при экспериментальном исследовании данные о наличии иммуномодулирующего действия.

Так, в рамках первой фазы клинических исследований, проведенных в НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского с участием 30 здоровых добровольцев в возрасте 18-21 года, была изучена динамика индукции лейкоцитарного интерферона при однократном и повторном применении ПАНАВИРа. При исследовании оценивали интерфероновый статус по уровню сывороточного интерферона (ИНФ) и способности лейкоцитов периферической крови синтезировать ИНФ ( $\alpha$ - и  $\gamma$ -ИНФ) в ответ на индукцию *in vitro* соответствующими индукторами ИНФ (ВБН и ФГА) до введения препарата и через 2, 5, и 24 часа после внутривенных инъекций ПАНАВИРа (0,004% раствор в ампулах по 5 мл). ПАНАВИР применяли в соответствии с двумя режимами введения: 1) внутривенно однократно; 2) внутривенно двукратно, с интервалом 48 часов. Разовая (суточная) доза составила 5 мл, курсовая доза – 15 мл. В результате исследования показано, что ПАНАВИР при однократном применении не изменял исходный уровень сывороточного ИНФ. Динамика лейкоцитарного ИНФ характеризовалась определенными колебаниями. Так, через 5 часов после однократного введения препарата регистрировали трехкратное снижение уровня  $\alpha$ -ИНФ, а через 24 часа наблюдали трехкратное повышение контрольного уровня  $\alpha$ -ИНФ. Увеличение продукции  $\gamma$ -ИНФ в 2,7 раза обнаруживалось уже через 2 часа после

однократного введения ПАНАВИРа. Через 5 часов после однократной инъекции препарата уровень концентрации  $\gamma$ -ИНФ возвращался к исходным показателям, а через 24 часа опять возрастал в 2,8 раза. Таким образом, особенностями ИНФ-индуцирующей активности ПАНАВИРа при однократном введении являются увеличение концентрации ИНФ в 2,7-3 раза по сравнению с фоновым уровнем, что соответствует терапевтическим дозам препаратов ИНФ. Повышенный уровень ИНФ сохраняется через 24 часа после инъекции. При повторном применении препарата отмечали наличие периода рефрактерности в отношении его ИНФ-индуцирующей активности, что является характерным, в целом, для индукторов ИНФ.

При клиническом исследовании ПАНАВИРа в Уральском НИИ дерматовенерологии и иммунопатологии МЗ РФ у пациентов, страдающих рецидивирующей генитальной герпесвирусной инфекцией (РГГ), показано, что ПАНАВИР обладает выраженным иммунотропным эффектом. В исследовании принимали участие 45 пациентов (мужчин и женщин), из которых у 29 человек наблюдалась тяжелая форма течения (более 6 рецидивов в год), а у 16 – среднетяжелая форма заболевания (3-5 рецидивов в год). Давность заболевания – от 2 до 8 лет. Диагноз генитального герпеса был подтвержден у всех пациентов обнаружением ДНК-вируса простого герпеса 1 и/или 2 типов при обострении заболевания методом полимеразной цепной реакции. Кроме основных клинических проявлений рецидива РГГ (пузырьковые высыпания в области половых органов с дальнейшим образованием эрозивных поверхностей на месте везикулярных элементов) у пациентов наблюдалось достоверное снижение по сравнению с контрольной группой уровня лейкоцитов, повышение относительного содержания лимфоцитов, понижение относительного и абсолютного содержания CD16+, снижение уровня IgM, снижение показателя соотношения CD4+/CD8+, свидетельствующее о дисбалансе Т-клеточного звена иммунитета. Эффективность ПАНАВИРа оценивалась по влиянию на показатели иммунного статуса и продолжительность ремиссии. Результаты показали, что использование ПАНАВИРа в терапии РГГ приводит к нормализации показателей иммунного статуса ( $p < 0,05$ ) и увеличению продолжительности периода ремиссии у всех пациентов в 2-4 раза.

Данные о позитивном влиянии ПАНАВИРа на иммунные механизмы защиты получены при исследовании ПАНАВИРа в комплексной терапии клещевого энцефалита (КЭ), проведенном на кафедре инфекционных болезней Челябинской государственной медицинской академии (на базе ЧГКБ №8, отделение нейроинфекций). В исследовании принимали участие 113 пациентов в возрасте от 18 до 65 лет, из них 78 больных (40 случаев – лихорадочная форма, 38 случаев – менингеальная форма) получали традиционную терапию специфическим иммуноглобулином, а 35 пациентов (20 случаев – лихорадочная форма, 15 случаев – менингеальная форма) дополнительно получали ПАНАВИР. Исследуемый препарат вводили внутривенно по 5 мл трехкратно с интервалом 18 часов. Одним из этапов исследования было изучение популяционного состава лимфоцитов периферической крови. Полученные данные свидетельствовали о глубоком дефиците Т-клеточного звена иммунитета у больных КЭ до лечения. Как при лихорадочной, так и при менингеальной форме КЭ наблюдали: значительное снижение показателей CD3+, CD4+, CD8+. Кроме того, при менингеальной форме выявлено достоверное большее снижение субпопуляции CD16+, а при лихорадочной форме – увеличение экспрессии CD95 рецептора на мембранах иммунных клеток (13,02±1,35%,  $p < 0,05$ ). У всех больных наблюдалась гиперпродукция ИНФ-2а, увеличение в остром периоде сывороточного уровня ИНФ-гамма.

После проведенной терапии установлено, что назначение ПАНАВИРа привело при лихорадочной форме КЭ к достоверному увеличению CD3+ клеток (50,12±1,7% на фоне ПАНАВИРа и 25,32±2,1% без ПАНАВИРа,  $p < 0,001$ ), CD4+ клеток (34,35±2,0% на фоне ПАНАВИРа и 21,42±1,4% без ПАНАВИРа,  $p < 0,001$ ). Динамика клеток крови, несущих CD8+, CD16+, в рассматриваемых группах показала, что при менингеальной форме КЭ иммуномодулирующие эффекты ПАНАВИРа были выражены в большей степени по сравнению с традиционной терапией. Так, при лечении данной формы КЭ ПАНАВИРом уровни иммунокомпетентных клеток оказались следующими: CD3+ – 42,45±1,7%, CD4+ – 33,11±1,5%, CD8+ – 20,90±2,1%, CD16+ – 14,39±0,8%, в то время как при традиционной терапии они составили 24±1,8% ( $p < 0,001$ ), 20,10±1,1% ( $p < 0,001$ ), 16,12±1,3% ( $p < 0,01$ ) и 12,01±0,4% ( $p < 0,01$ ) соответственно. При изучении динамики CD95 позитивных клеток в периферической крови обследованных установлено, что при менингеальной форме при введении ПАНАВИРа наблюдается статистически достоверное снижение данного показателя (9,23±1,3% ( $p < 0,001$ ), при терапии без ПАНАВИРа – 13,12±1,3%). Увеличение количества CD95 позитивных клеток при менингеальной форме на фоне традиционной терапии может рассматриваться как запоздалый адекватный иммунный ответ на вирус КЭ, в то же время отсутствие таковых изменений у больных, получавших ПАНАВИР, вероятнее всего свидетельствует о резком снижении вирусной нагрузки на более ранних этапах инфекционного процесса. Специалистами отмечено важное значение положительной динамики показателей сывороточных интерферонов, свидетельствующей о выраженном усилении продукции цитокинов у лиц, получавших ПАНАВИР. В частности, введение ПАНАВИРа способствовало повышению средних значений ИНФ-а при лихорадочной форме на 41,4%, при менингеальной – на 26,8%, ИНФ-гамма на 33,4% и на 26,3% соответственно. Резкое снижение концентрации интерферонов на третьей неделе болезни у этих пациентов и приближение практически к нормативным значениям очевидно обусловлено отсутствием вирусных антигенов, которые могли бы индуцировать их продукцию, и сохранением таковых у лиц, получавших традиционную терапию, где индуцируется сохранение повышенного уровня интерферонов.

При применении ПАНАВИРа при лечении вирусносительства вируса КЭ (хронический клещевой энцефалит) также были получены данные, свидетельствующие об иммуномодулирующем эффекте препарата. В исследовании принимали участие 30 больных в возрасте от 20 до 55 лет. Все пациенты перенесли лихорадочную форму энцефалита и получали традиционную противовирусную терапию специфическим иммуноглобулином, специфическим иммуноглобулином и йодантипирином или специфическим

иммуноглобулином и рибонуклеазой. Через 1-8 месяцев пациенты были госпитализированы с диагнозом «последствия перенесенного клещевого энцефалита с антигенемией». Острая антигенемия (до 6 месяцев после перенесенной инфекции) наблюдалась у 19 пациентов, хроническая (более 6 месяцев) – у 11 человек. ПАНАВИР назначали внутривенно в дозе по 5,0 мл двукратно, с интервалом в 24 часа. При необходимости больным проводили симптоматическую десенсибилизирующую и дегидрационную терапию. Иммуный статус у всех пациентов оценивали до лечения, через 1 неделю и через месяц.

Через 1 неделю после проведенной терапии ПАНАВИРОм в иммунограммах отмечали увеличение абсолютного числа Т-лимфоцитов, Т-хелперов, Т-супрессоров и натуральных киллеров (CD3+, CD4+, CD8+ и CD16+), а через 1 месяц после лечения – возвращение данных показателей к исходному уровню. Кроме того, через 1 месяц после проведенного лечения зарегистрировано существенное усиление, по сравнению с исходным уровнем, фагоцитарной активности нейтрофилов, а также повышенное содержание иммуноглобулина G и комплемента в сыворотке крови. Указанные изменения несомненно способствуют связыванию антигена вируса КЭ и выведению его из организма, что косвенно подтверждается отмеченным у больных выраженным снижением к концу наблюдения концентрации иммунных комплексов в периферической крови. Снижение антигенемии вируса КЭ через месяц после лечения ПАНАВИРОм подтверждено данными ИФА и РНГА: у 70% больных достигнуто клиническое улучшение.

Таким образом, представленные данные о доклиническом и клиническом исследовании иммуномодулирующих свойств ПАНАВИРа, свидетельствующие о его выраженной митогенной активности и стимулирующем влиянии на иммунные механизмы защиты, позволяют рассматривать препарат ПАНАВИР, содержащий в качестве действующего вещества полисахаридный комплекс, как перспективный иммуномодулятор при вирусных инфекциях, сопровождающихся снижением иммунитета.

### **РЕКОМЕНДАЦИИ К ПРИМЕНЕНИЮ ПРОТИВОВИРУСНОГО ПРЕПАРАТА ПАНАВИР ®**

<b>Заболевание</b>	<b>Курсовое лечение</b>	<b>Терапевтический эффект</b>
Рецидивирующий генитальный и назолабиальный герпес (ВПГ1, ВПГ2) *	Две внутривенные инъекции 0,004% раствора ПАНАВИР по 5,0 мл с интервалом 48 часов в момент рецидива. Гель защитный ПАНАВИР наружно 3-4 раза в сутки.	Сокращение длительности рецидива в 1,5-2 раза, увеличение периода ремиссии в 2-2,5 раза. Снятие болевых ощущений, быстрое ранозаживление. Доказанная эффективность более 80%.
Опоясывающий лишай (Herpes Zoster) **	Пять инъекций 0,004% раствора ПАНАВИР по 5,0 мл с интервалом 48 часов.  Гель защитный ПАНАВИР наружно 3-4 раза в сутки.	Уменьшение развития постгерпетической невралгии, сокращение сроков заживления до 7-8 дней. Уменьшение объемов высыпаний. Снятие болевых ощущений, быстрое ранозаживление.
Вирус Эпштейна-Барра (Epstein-Barr) **	Пять инъекций 0,004% раствора ПАНАВИР по 5,0 мл по схеме: три инъекции с интервалом 48 часов, две последующие с интервалом 72 часа.	Элиминация вируса Эпштейна-Барра в 67% случаев. При повторном исследовании через 6 месяцев вирус не обнаруживался.
Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) *	Пять инъекций 0,004% раствора ПАНАВИР по 5,0 мл по схеме: три инъекции с интервалом 48 часов, две последующие – с интервалом 72 часа.	Уменьшение маркеров цитомегаловирусной инфекции. Доказанная эффективность 50%.
Вирус папилломы человека (ВПЧ) *	Пять инъекций 0,004% раствора ПАНАВИР по 5,0 мл по схеме: три инъекции с интервалом 48 часов, две последующие – с интервалом 72 часа. Гель защитный ПАНАВИР ежедневно в течение 10 дней.	Элиминация вируса папилломы человека в 85% случаев. При повторном обследовании через 6 месяцев вирус не обнаруживался. Повторных высыпаний в течение года не наблюдалось.
Вирусоносительство вируса клещевого энцефалита (хронический клещевой энцефалит) *	Две внутривенные инъекции 0,004% раствора ПАНАВИР по 5,0 мл с интервалом 48 часов.	Снятие вирусоносительства.  Доказанная эффективность более 70%.
Ревматоидный артрит с сопутствующей герпетической инфекцией***	Пять инъекций 0,004% раствора ПАНАВИР по 5,0 мл по схеме: три инъекции с интервалом 48 часов, две последующие – с интервалом 72 часа. Через месяц курс рекомендуется повторить.	Положительная клинико-лабораторная динамика - 70% . Нормализация интерферонового статуса.

\* — данные рекомендации приведены на основе клинических исследований препарата ПАНАВИР.

\*\* — данные рекомендации приведены на основе анализа применения препарата в медицинской практике при лечении указанных заболеваний, сочетанных с ВПГ1-, ВПГ2- и ВПЧ-инфекцией.

\*\*\* — в проекте инструкции к применению препарата ПАНАВИР.

При положительных результатах анализов на хламидиоз, уреаплазмоз, микоплазмоз, трихомониаз, гонорею, кандидоз, бактериальный вагиноз для повышения эффективности терапии препаратом ПАНАВИР предварительно проводится терапия данных заболеваний.