

Стоимость и порядок расчетов. Цены наиболее важная часть договора. Поскольку рынок диктует нам свои условия, ясно, что фирма-поставщик продавая лекарственные средства для пополнения резерва по выгодной ей цене не будет брать эти же лекарственные средства с истекающим сроком годности по той же цене. Поэтому при освежении необходимо сделать скидку в стоимости лекарственных средств. Процент скидки оговаривается в Постановлении Правительства Российской Федерации от 1.07.1996 г. № 786 « О порядке оценки выпускаемых из мобилизационного резерва и неприкосновенного запаса лекарственных средств и медицинского имущества» и зависит от остаточного срока годности перед реализацией.

В этом же разделе договора обычно оговариваются условия платежа. Здесь может быть несколько вариантов:

1. 100% предоплата, в этом случае сроки поставки оговариваются отдельно.

2. 30–50% предоплата, т.е. часть денежных средств оплачивается заранее, а вторая часть – после поставки товара.

3. Отсрочка платежа на какой-либо срок. В этом случае оплата происходит после получения товара.

В случае освежения фирме-поставщику выгодна 100% предоплата, но у центра медицины катастроф, который является бюджетной организацией, не всегда имеются деньги, по статье «медикаменты» на оплату разницы в стоимости товара, в то же время срок годности препаратов меняется. Поэтому условия платежа могут быть индивидуальными.

Сертификационные вопросы также целесообразно обговорить в данном разделе. При закладке в резерв необходимо требовать сертификат соответствия на данный товар с указанием серии. На сертификате помимо печатей завода изготовителя должна быть отметка о проверке данной серии центром сертификации и контроля качества субъекта Российской Федерации. В противном случае при освежении резерва придется предоставлять серии образцов на анализ, который является платным.

Изменение, прекращение, расторжение договора. При исполнении любого договора между сторонами могут возникнуть разногласия в оценке тех или иных обстоятельств. Порядок их разрешения отражается в договоре следующей формулировкой: «Все спорные вопросы Стороны будут решать путем переговоров. В случае недостижения договоренности по спорному вопросу стороны имеют право обращаться в судебные органы, решение которых окончательно и обязательно для Сторон».

Обстоятельства непреодолимой силы. В некоторых случаях обязательства по договору не могут быть выполнены одной из сторон, поскольку этому мешают обстоятельства, которые не зависят от её воли (форс-мажор). Все эти обстоятельства перечислены в ст. 401 ГК РФ. Обычно в случае возникновения обстоятельств непреодолимой силы срок действия договора и выполнение его условий увеличивается на период действия таких обстоятельств. Сторона, для которой создались данные обстоятельства должна в течение 10 дней с момента наступления вышеуказанных обстоятельств уведомить об это другую Сторону.

Срок действия договора. Обычно в договоре указывается дата окончания действия договора и оговаривается, что договор считается пролонгированным, если ни одна из сторон, не заявит в письменном виде о своем желании его расторгнуть не позднее одного месяца, до истечения срока действия.

Заключительные положения (прочие условия). В этом разделе оговаривается число экземпляров договоров и их правовой статус, порядок внесения изменений в договор, перечень приложений к договору и т.п. Если обмен информацией между сторонами идет посредством телефонной, электронной или иной связи, то такой порядок также фиксируется в данном разделе.

Адреса, реквизиты, подписи сторон. Этот раздел договора, несмотря на его формальность, является одним из самых важных. Необходимо проверять достоверность и полноту указываемых реквизитов, что важно при переводе средств одной стороной договора и составления соответствующих документов другой. Договор подписывает представитель стороны, имеющий право финансовой подписи, в противном случае договор признается недействительным.

В заключение отметим, что представленный договор освежения не претендует на идеальность. Авторы пытались отразить общие концепции и применить творческие подходы к процессу освежения, насколько это возможно с юридической и экономической точки зрения. Текст договора может быть изменен, но в

целом его структура сохранится. Поскольку нигде ранее в литературе процесс освежения подробно не рассматривался, мы надеемся на то, что статья будет очень полезна провизорам – организаторам, работающим в Территориальных центрах медицины катастроф и занимающихся медицинским обеспечением.

УДК 616.516-097-08; 616.594.1-002.828

ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ У БОЛЬНЫХ КРАСНЫМ ПЛОСКИМ ЛИШАЕМ И МЕТОДЫ ЕГО КОРРЕКЦИИ РЕАФЕРОН-ЕС-ЛИПИНТОМ

Ю. В. НАЧАРОВ, О. Б. НЕМЧАНИНОВА, Е. В. ТИХОНОВА*

Красный плоский лишай (КПЛ) – один из распространенных хронических дерматозов. В общей структуре дерматологической заболеваемости он составляет до 1,5%, среди болезней слизистой оболочки рта – 35%. Среди больных преобладают лица в возрасте 30–60 лет, несколько чаще женщины [4]. Число больных этим дерматозом неуклонно растет. КПЛ является часто встречающимся острым и/или хроническим воспалительно-деструктивным процессом слизистой полости рта и кожи [9]. Несмотря на множество исследований, направленных на изучение этиопатогенеза КПЛ, причины и механизмы развития этого заболевания остаются до конца не изученными. Имеется ряд теорий его развития, основанных на клинических, генетических, биохимических, гистологических и иммунологических исследованиях. КПЛ отличается от многих других дерматозов частотой сочетания с различными соматическими болезнями (хронический гастрит, язва желудка и 12-перстной кишки, билиарный цирроз печени, сахарный диабет и др.). Описаны лихеноидные поражения пищевода, желудка, кишечника, мочевого пузыря, эндометрия, что позволяет говорить о многосистемности патологического процесса при КПЛ. Имеются данные, свидетельствующие об идентичности неспецифического язвенного колита и эрозивно-язвенной формы КПЛ [1, 8].

По данным публикаций отечественных и зарубежных авторов, КПЛ принято рассматривать как мультифакторное заболевание, при котором эндогенные и экзогенные факторы, наряду с иммунными дефектами, могут играть определенную роль в формировании и характере течения патологического процесса [7].

Цель исследования – изучение цитокинового профиля у больных с типичной и веррукозной формами КПЛ и влияние на него иммуномодулятора Реаферона-ЕС-липинта (рекомбинантный генно-инженерный альфа-2-интерферон липосомальная форма для перорального применения). Рекомбинантные интерфероны (ИНФ) α и β в настоящее время нашли широкое применение в медицинской практике. Их назначение показано при вирусных гепатитах, герпетических инфекциях, лимфопролиферативных процессах, онкологических процессах и при других состояниях. Однако лечение ИНФ при парентеральном способе применении закономерно сопровождается различными побочными реакциями (гриппоподобный синдром, головная боль, миалгии, артериальная гипертензия и т.д.). Форма препарата для перорального применения (Реаферон-ЕС-липинт) имеет ряд преимуществ: благодаря заключению действующего вещества в липосому уменьшается токсичность, препарат защищен от разрушения ферментами в ЖКТ, вдвое увеличивается время его циркуляции в крови; стимулирует продукцию собственного интерферона; практически не имеет противопоказаний и побочных эффектов; пероральная форма не уступает другим способам введения (парентерального, ректального). Этот иммуномодулятор вызывает хороший клинический эффект при лечении atopических и аллергических заболеваний. КПЛ относят к аутоиммунным процессам, в этиопатогенезе которых главная роль принадлежит ТН-1-клеткам, которые вызывают гиперчувствительность замедленного типа [9]. Главным маркерным цитокином ТН-1-клеток является γ -интерферон, который опосредует иммунологические нарушения при КПЛ. В связи с этим были предприняты попытки лечения КПЛ с помощью α -интерферона, который вызывает клиническую эффективность при ряде других ТН-1-опосредованных заболеваниях – atopический дерматит, псориаз.

* Новосибирский медицинский университет

В исследование было включено 72 пациента, страдающих КПЛ, в возрасте 19–75 лет (средний возраст 51–54 года) с классической (53 чел.) и веррукозной (гипертрофической) (19 чел.) формами. Они были разделены на группы в зависимости от клинической формы заболевания и методов лечения. Из них 33 больным (группа 1А) проводилась традиционная терапия, а 20 (группа 1Б) дополнительно назначался Реаферон-ЕС-липид за 30 минут до еды по 1 млн МЕ один раз в день в течение 10 дней ежедневно. У 19 больных диагностирована гипертрофическая (веррукозная) форма КПЛ. Из них 9 больным (группа 2А) проводилась традиционная терапия, а 10 (группа 2Б) дополнительно назначался Реаферон-ЕС-липид перорально за 30 минут до еды по 1 млн МЕ один раз в день в течение 10 дней ежедневно. У всех пациентов изучались клинико-анамнестические параметры, исследовались лабораторные и иммунологические показатели, наиболее адекватно отражающие течение болезни, а также ряд аспектов патогенеза. Результаты сравнивались с показателями, определенными у 20 практически здоровых лиц (доноров) (группа 3), явившихся группой контроля при изучении иммунологических показателей. Из групп наблюдения были исключены лица с тяжелыми сопутствующими соматическими заболеваниями в стадии обострения (сердечно-сосудистые, эндокринные, нервные, иммунные, психические, заболевания крови), которые оценивались совместно с врачами других специальностей, онкопатология, беременность, лактация. Критерием исключения являлась также стадия ремиссии КПЛ. К исследованию не допускались пациенты, получавшие иммуностимулирующую терапию в течение предшествующих 3 недель. Поражение слизистых оболочек зафиксировано у 17 (23,6%) больных, несколько чаще у мужчин – 11 (64,7%) человек, чем у женщин – 6 (35,3%) человек. Поражение ногтевых пластинок встречалось у 7 (9,7%) пациентов из общего числа обследуемых. Особое внимание обращалось на факторы, имеющие значение в этиопатогенезе КПЛ: начало и развитие заболевания, предполагаемые причины его возникновения, условия труда, в т.ч. наличие профессиональных вредностей, наследственность, сопутствующие и перенесенные заболевания, результаты обще- и параклинических исследований.

Методы иммунологического исследования. Проводилось определение концентрации интерлейкинов-1 β , -4 и ИНФ- γ , уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и коэффициента ЦИК в сыворотке крови. Исходная концентрация интерлейкина-1 β в сыворотке крови у больных обеими формами КПЛ значительно превышала показатели доноров. Этот факт может свидетельствовать, что в патогенезе данного дерматоза имеет место активация клеточного звена иммунной системы. Интерлейкин-1 β активирует Th0-лимфоциты по Т-хелперному пути, которые, в свою очередь, стимулируют активацию Т-лимфоцитов эффекторов иммунных реакций замедленного типа. Как один из основных провоспалительных цитокинов интерлейкин-1 β стимулирует образование другого провоспалительного цитокина – интерлейкина-6, который оказывает очень существенное влияние на многие органы и системы организма: кровь, печень, иммунную и эндокринную системы, а также на обмен веществ. В частности, ИЛ-6 действует как мощный активатор гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, а глюкокортикоиды регулируют его секрецию по принципу отрицательной обратной связи. При воспалении последовательно секретируются такие цитокины, как фактор некроза опухолей α (ФНО- α), интерлейкин-1 и ИЛ-6 [2, 3]. Затем ИЛ-6 начинает подавлять секрецию ФНО- α и интерлейкина-1 [15], активировать продукцию печеную белков острой фазы воспаления [13]. У лиц с обеими формами КПЛ под влиянием традиционной терапии шло снижение концентрации интерлейкина-1 β в сыворотке крови, хотя она и оставалась выше контрольного значения на протяжении всего периода наблюдения (у больных с классической формой через 6 месяцев уровень данного цитокина становился достоверно ниже исходного). Несмотря на клинический эффект традиционной терапии, она не способна повлиять на системные иммуновоспалительные процессы, происходящие при этой патологии. Высокие концентрации интерлейкина-1 β у этих больных говорят о достаточной активности иммунновоспалительного процесса и продолжающейся активации клеточного звена иммунной системы.

Использование в комплексе с традиционной терапией Реаферона-ЕС-липидов приводит к более выраженному снижению содержания интерлейкина-1 β в сыворотке крови, причем у лиц с

классической формой КПЛ это снижение более выражено по сравнению с гипертрофической формой патологии. Можно утверждать, что активация неспецифических клеточных реакций иммунитета и регуляция эффекторов в иммунном ответе, по-видимому, – основная функция ИФН в организме [6]. При взаимодействии с патогеном ИФН вырабатываются макрофагами и лимфоцитами, возникает воспалительная реакция, которая приводит к деструкции патогена в очаге при минимальном поражении нормальных тканей. В норме здоровье поддерживается, главным образом, с помощью неспецифических клеточных реакций иммунитета, осуществляемых известной триадой иммунных эффекторов: макрофагом, Т-хелперным лимфоцитом и нейтрофильным фагоцитом. Макрофаг в данном случае рассматривается как универсальная антиген-представляющая клетка (АПК), представляющая процессированный антиген Т-лимфоциту вместе с активирующими цитокинами. Роль АПК выполняют также дендритные клетки и клетки Лангерганса (кожа). Но суть явления при этом не меняется. АПК предъявляет процессированный антиген в комплексе с главным комплексом гистосовместимости (ГКГ) 2 класса (вирусные и опухолевые антигены в комплексе с ГКГ 1 класса), который должен распознаваться Т-клеточным рецептором (TCR) CD3+–лимфоцитов. Роль антигена может выполнять любой патоген, который сначала убивается с помощью перекисных киллинговых реакций, затем интернализуется. Сигналы активации от макрофагов (ИФН- α , ИЛ-1, ФНО- α , ИЛ-8, Г-КСФ и ГМ-КСФ) и Т-хелперных лимфоцитов (ИФН- γ , ИЛ-3) воспринимаются нейтрофильными фагоцитами, способствуя их дифференцировке и стимулируя фагоцитарную функцию. При этом повышаются все параметры фагоцитоза – число зрелых сегментоядерных нейтрофилов, генерация перекисей, фагоцитарный индекс и число, а также (что самое главное) завершенность фагоцитоза. На этом круг замыкается. Использование Реаферона-ЕС-липидов не оказывает иммунодепрессивного или противовоспалительного эффекта, а снижает выраженность первой фазы иммунного ответа и стимулирует вторую (гуморальную) фазу, которая является более эффективной.

В пользу этого свидетельствуют высокие концентрации интерлейкина-4 в сыворотке крови, выявленные на протяжении всего стационарного этапа лечения у больных с обеими формами КПЛ на фоне иммуномодулирующей терапии, хотя через 6 месяцев значения данного цитокина восстанавливались до контрольного уровня. У больных КПЛ, получавших только традиционную терапию, значения интерлейкина-4 оставались выше контроля (исключение составляли больные с классической формой через 6 месяцев лечения), что свидетельствует о том, что данное лечение не в полной мере восстанавливает взаимоотношение между клеточными и гуморальными иммунными реакциями организма. Более высокие значения интерлейкина-4 у больных, получавших традиционную терапию, могут говорить о большей выраженности аллергического и аутоиммунного компонента, по сравнению с больными, дополнительно, получавших Реаферон-ЕС-липид.

Интересна динамика концентрации интерферона- γ в сыворотке крови у больных КПЛ. Если исходные значения данного цитокина у больных обеими формами данной патологии были существенно выше контроля и не различались между собой, то дальнейшее его содержание зависело от формы дерматоза и от способа лечения. У больных, получавших только традиционную терапию (группы 1А и 2А) концентрация интерферона- γ в крови на протяжении всего периода наблюдения оставалась существенно выше контрольного уровня, а у больных 1А группы к моменту выписки из стационара она превышала и исходное значение. На фоне применения иммуномодулятора содержание интерферона- γ оставалось повышенным только на 10-е сутки лечения в обеих группах больных (1Б и 2Б группы). В последующие периоды оно не отличалось от контроля и становилось достоверно ниже исходного уровня и значений, определенных у соответствующих групп сравнения. ИФН- α в физиологических концентрациях активирует эффекторы цитотоксичности и В-лимфоциты, а в высоких дозах может тормозить дифференцировку и активность всех иммунных эффекторов. Этот тезис хорошо согласуется с более существенным снижением концентраций про- и противовоспалительных цитокинов у больных, получавших рекомбинированный интерферон. Баланс цитокинов определяет направление дифференцировки Т-хелперов. ИФН- γ является отрицательным сигналом для Th2, а ИЛ-10 – для Th1. В дальнейшем Th1 при участии

ИФН- γ и указанных выше цитокинов активирует цитолитические реакции, ГЗТ и фагоцитоз, а Th2 - антителообразование и продукцию медиаторов воспаления и аллергии. Поэтому на фоне снижения содержания интерферона- γ у больных КПЛ идет снижение выраженности цитотоксической иммунной реакции и активности воспалительного процесса, что проявляется в более быстром клиническом эффекте у пациентов этих групп. Неотъемлемым звеном развития гуморального иммунного ответа и утилизации антигенов различного генеза является образование ЦИК. Их уровень позволяет интегрально оценить функциональное состояние иммунной системы, так как значимое повышение ЦИК свидетельствует о наличии специфического взаимодействия антиген-антитело, т.е. развитии иммунного ответа. ЦИК являются одним из важнейших факторов приводящих к активации системы комплемента по классическому пути [14].

Вместе с тем диагностическая и прогностическая значимость отдельных показателей иммунной системы остается недостаточно изученной, и это, в первую очередь, касается ЦИК. Последние практически участвуют во всех механизмах (гуморальных, клеточных и фагоцитарных) иммунного повреждения [10], и их качественный состав существенно влияет на клинику заболевания. Патогенные свойства ЦИК определяются их физико-химическими параметрами (размеры, состав, концентрация и способность фиксировать комплемент). Молекулярная масса ЦИК определяет их размер. Это является показателем патогенности [11] и скорости элиминации из организма: крупные ЦИК быстро элиминируются и сравнительно малопатогенны; мелкие ЦИК плохо элиминируются, могут откладываться субэндотелиально, не способны активировать систему комплемента; ЦИК среднего размера обладают высокой комплементсвязывающей способностью и наиболее патогенны. Состав иммуноглобулинов влияет на размер ЦИК, их комплементсвязывающую активность, патофизиологические свойства, клиренс и т.п. [10].

Исходные значения ЦИК и содержание их на 10-е сутки лечения в сыворотке крови у больных обеими формами КПЛ не отличались от контрольного значения, а также между собой. У пациентов с обеими формами дерматоза на протяжении последующих этапов наблюдения на фоне традиционной терапии уровни ЦИК значительно повышались по сравнению с контролем, а у больных 1А группы через 6 месяцев и по сравнению с исходным значением. Дополнительное применение Реаферона-ЕС-липидина к концу стационарного этапа лечения приводило к нормализации данного показателя, а у пациентов 1Б группы значение ЦИК становилось достоверно ниже, чем в 1А. В обеих группах КПЛ, получавших только традиционную терапию, отмечалось постепенное снижение коэффициента ЦИК на протяжении всего периода наблюдения, в то время как на фоне иммуномодулятора этот показатель оставался относительно стабильным и несколько превышал таковые в группах сравнения, особенно через 6 месяцев после выписки из стационара. Это свидетельствует об относительном нарастании высокомолекулярных ЦИК по отношению к низкомолекулярным, что может привести к образованию нерастворимых иммунных комплексов и поддерживать активность иммуновоспалительного процесса у больных, получавших традиционную терапию. Появление нерастворимых иммунных комплексов может приводить к активации системы комплемента сначала по классическому, а затем по альтернативному пути [14]. В реализации системного воспалительного ответа при КПЛ основная роль принадлежит высокомолекулярным антигенам, таким как нуклеопротеиды и другие продукты клеточной деструкции. Средние молекулы в большей степени обеспечивают развитие эндотоксикоза и почти не отвечают за активацию фагоцитирующих клеток периферической крови.

На фоне иммуномодулирующей терапии снижается активность как цитотоксических, так и гуморальных иммунных реакций у больных с КПЛ, а также более быстрое купирование клинических проявлений, что позволяет рекомендовать применение рекомбинантного альфа2-интерферона в схему лечения данного дерматоза.

Литература

1. *Абрамова Е.И., Васильковская Г.П.* // Вест. дерматол.– 1973.– № 5.– С.42–45.
2. *Базарный В.А. и др.* // Клин. лаборат. диагностика.– 1999.– № 11.– С.28.

3. *Бубнова Л.Н. и др.* // Мед.иммунология.– 1999.– № 3–4.– С.50–51.
4. *Бутов Ю.С.* Кожные болезни и инфекции, передающиеся половым путем.– М., 2002.
5. *Кетлинский С.А., Калинина Н.М.* // Иммунология.– 1995.– №3.– С.30–44.
6. *Кузнецов В.П. и др.* // Ж. микробиол.– 1996.– № 5.– С.104–110.
7. *Ломоносов К.М.* // Леч.врач.– 2003.– №9.– С.30–31.
8. *Машикеллейсон А.Л.* В кн.: Заболевания слизистой оболочки полости рта и губ.– М.– 1984.– С. 190–204.
9. *Рабинович О.Ф. и др.* // Стоматол.– 2000.– №6.– С.61–66.
10. *Скрипник Ю.К. и др.* // Вестн. дерматол.– 1982.– № 8.– С.24–30.
11. *Стручков П.В.* Динамическое исследование патогенных свойств иммунных комплексов у больных с иммунокомплексными заболеваниями легких: Автореф. дис. ... канд.мед.наук.– М., 1986.– 29с.
12. *Чахкиев Р.О.* Роль клеточного и гуморального иммунитета в патогенезе красного плоского лишая: Автореф. дис... канд. мед.наук.– Киев, 1980.
13. *Heinrich P.C. et al.* // Biochem. J.– 1990.– Vol. 265.– P.621–636.
14. *Miyaike J. et al.* // Gut.– 2002.– Vol. 51.– P.591–596.
15. *Rooney M. et al.* // Rheumatol.Int.– 1990.– №10.– P.217.

PARTICULARITIES OF CYTOKINE PROFILE IN THE PATIENTS WITH LICHEN RUBER PLANUS AND METHODS OF ITS CORRECTION BY REAFERON-EC- LIPINT

Y.V. NACHAROV, O.B. NEMCHININOVA, E.V. TICHONOVA

Summary

Thus reafteron-EC- lipint together with immunomodulatory therapy decreases activity both cytotoxic and humoral immune reactions in the patients with lichen ruber planus and controls clinical manifestations. That is why one can recommend administration of recombinant α - interferon in managing of this dermatosis.

Key words: reafteron-EC- lipint, immunological efficacy

УДК 615.45.122;615.324

ИММОБИЛИЗАЦИЯ ТРИПСИНА В НЕКОТОРЫХ МАЗЕВЫХ ОСНОВАХ

В.В. ВЕРНИКОВСКИЙ¹, Э.Ф. СТЕПАНОВА*

Для очищения раневых поверхностей предложено большое количество различных форм иммобилизованных протеолитических ферментов: перевязочные материалы, гелевые повязки, присыпки, пленки и др. Однако наиболее удобными формами в терапии раневого процесса остаются мягкие лекарственные формы: мази и гели. Ранее нами изучалась осмотическая активность ряда мазевых основ, используемых для создания лекарственных форм, применяемых в первую фазу раневого процесса [0]. В результате было выбрано несколько наиболее перспективных составов. Для дальнейшего сопоставления основ была определена протеолитическая активность получаемых при введении трипсина композиций, и рассчитан % сохранения активности для каждой из основ. Композиции, полученные при смешивании нативного трипсина и носителя, растворяли в фосфатном буферном растворе с соответствующей величиной рН. От полученных растворов отбирали пробы, используемые для дальнейших исследований. Протеолитическую активность определяли по методике, описанной в [0]. Как следует из представленных в табл. 1 данных, при включении трипсина в выбранные основы наибольший % сохранения активности соответствует сплаву полиэтиленоксидов. За ним следует гель натрия альгината и наименьший % сохранения активности зафиксирован при использовании комбинированной основы карбопола с ПЭО 400. Эти результаты могут быть объяснены тем, что и натрия альгинат и карбопол представляют собой полианиониты, на поверхности молекул которых сгруппи-

¹ГОУ ВПО «Ятигорская государственная фармацевтическая академия», 357500, Ятигорск, пр. Кирова, 33. Тел.: (8793) 39-19-37.