

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ
Первый заместитель министра

_____ Р.А. Часнойть
17 сентября 2009 г.
Регистрационный № 084-0909

**МЕТОД
КОМБИНИРОВАННОЙ ИММУНОТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ
С ХРОНИЧЕСКИМИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ,
ОСЛОЖНЕННЫМИ КАНДИДОЗОМ**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК: УО «Гродненский государственный
медицинский университет»

АВТОРЫ: О.С. Волосач, д-р мед. наук, проф. В.М. Цыркунов, профессор,
канд. мед. наук, доц. С.Б. Позняк, М.С. Дешко

Гродно 2009

Инструкция преследует цель повысить качество лечения пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями (ХВЗ), осложненными кандидозом. Предложенный способ лечения пациентов с осложненным кандидозом ХВЗ различных локализаций, вызванных условно-патогенными микроорганизмами, предусматривает применение индивидуальной аутовакцины в комбинации с иммуномодуляторами (нуклеинат натрия, тималин, рибомунил, метилурацил и др.) в возрастных дозировках.

В инструкции по применению описана методика приготовления аутовакцины из выделенных микроорганизмов, схема ее введения и представлены преимущества применения аутовакцины.

Применение оригинального метода будет полезным специалистам фундаментального и прикладного профиля: дерматовенерологам, оториноларингологам, акушерам-гинекологам, инфекционистам, другим смежным специалистам, студентам всех факультетов медицинских вузов и всем тем, кто интересуется вопросами диагностики и лечения ХВЗ, в т. ч. ассоциированных с *Candida spp.* Рекомендуется для использования в лечебно-профилактических учреждениях стационарного и амбулаторно-поликлинического типа: дерматовенерологических, инфекционных, гинекологических и других смежных отделениях городских, областных и республиканских стационаров (диспансеров), консультативных диагностических центрах, в которых проводится диагностика, лечение и профилактика ХВЗ, осложненных кандидозом.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, РЕАКТИВОВ, ПРЕПАРАТОВ, ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ

- типовая бактериологическая лаборатория;
- стерильные ватно-марлевые тампоны, пробирки, флаконы (для забора материала);
- набор питательных сред: сахарный и мясо-пептонный бульоны, среда Сабуро, среда Эндо, желточно-солевой агар (ЖСА), кровяной агар;
- дистиллированная вода, стерильные изотонический раствор натрия хлорида и 0,5% раствор новокаина;
- рыбий жир (тресковый);
- колбы емкостью 0,25 л, 0,5 л, 1,0 л;
- стерильные микробиологические пробирки 20 мл;
- стерильные микробиологические пипетки 1 мл, 5 мл, 10 мл;
- флаконы 500 мл;
- обеззоленные фильтры;
- стерильные флаконы «пенициллиновые»;
- аппарат для закрытия флаконов пробками.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

Пациенты с ХВЗ, ассоциированными с *Candida spp.* (отсутствие эффекта, высокая частота рецидивов после применения традиционных методов лечения).

Основные топические проявления ХВЗ: поражение органов дыхания (тонзиллит, ринит, ларинготрахеит, бронхит, инфекционно-аллергическая бронхиальная астма, обструктивная болезнь легких и др.), урогенитального тракта (цистит, уретрит, вульвовагинит и другие признаки ХВЗ органов малого таза и др.); кожи и слизистой оболочки (стоматит, экземы, пиодермии и др.); ЖКТ (дисбактериоз кишечника).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

Постоянные противопоказания к применению

1. Онкологические заболевания.
2. Анафилактические проявления в анамнезе.
3. Болезни крови.
4. Выраженные иммунодефицитные состояния.
5. Системные аутоиммунные заболевания.
6. ВИЧ/СПИД.
7. Хронические заболевания легких, сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, почек в стадии декомпенсации.
8. Тяжелые нарушения центральной нервной системы.
9. Непереносимость рыбьего жира, новокаина.

Временные противопоказания к применению

1. Беременность.
2. Острые инфекционные заболевания.
3. Свежие венерические заболевания.
4. Выраженное обострение основного заболевания.

Условия применения аутовакцины

- Желание больного (информированное согласие).
- Отсутствие противопоказаний.
- Наличие бактериологической лаборатории.
- Наличие процедурного кабинета.

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СПОСОБА

Первый этап — диагностический

Верификация клинического диагноза. Клинический диагноз ХВЗ, осложненных кандидозом, устанавливается по данным анамнеза, клиническим признакам болезни, заключениям профильных специалистов (пульмонолог, уролог, гинеколог, дерматолог, инфекционист и др.) и результатам лабораторного исследования (верификация кандидоза).

1. Забор и правила посева материала на питательные среды

Материалом для исследования может служить слизь из носа и зева, мокрота, отделяемое элементов кожной сыпи, кал, отделяемое половых путей, моча, кровь (в случае генерализованного процесса) и т. д., в зависимости от преимущественных клинических проявлений заболевания.

Материал, лучше всего, забирать на этапе естественного обострения процесса. Забор материала производится натошак, до применения или в

перерыве применения этиотропных средств. Местные патологические очаги перед забором материала ничем не обрабатываются. Забор материала осуществляется по классическим микробиологическим методикам с последующим высевом на соответствующие питательные среды (среда Сабуро — для выделения *Candida* spp., среда Эндо — для выделения энтеробактерий, желточно-солевой агар (ЖСА) — для стафилококков, кровяной агар — для выделения гемофилов и некоторых других микроорганизмов). После засева нативного материала на плотные питательные среды материал следует поместить в среду обогащения (1% сахарный бульон) для последующего подсева через 18–24 ч. В случае скудости патологического материала, среду обогащения рекомендуется использовать изначально (т. е. производить забор материала тампоном, смоченным сахарным бульоном). Засеянные среды помещают в термостат при 37 °С.

2. Идентификация микроорганизмов

Просмотр засеянных чашек с питательными средами производят через 1 сутки (среды Эндо и кровяной агар), через 2-е (Сабуро и ЖСА), при необходимости параллельно производят подсев со сред накопления (в данном случае требуется дополнительная инкубация в термостате в течение 18–24 ч). У выделенных микроорганизмов определяется наличие лецитиназной, гемолитической активности. Идентификацию микроорганизмов производят по общемикробиологическим методикам. После определения видовой принадлежности микроорганизмов готовят аутовакцину.

3. Приготовление аутовакцины

Из выделенных микроорганизмов готовят моно-, ди-, тривакцину и т. п. (в зависимости от отсутствия или наличия ассоциации кандиды с другими микроорганизмами). Из выделенных микроорганизмов в стерильной пробирке (20 мл) на стерильном 0,5% растворе новокаина (6–7 мл) готовят взвесь густотой 1,5 млрд микробных тел в 1 мл и затем смешивают с 5–6 мл бактерицидной жидкости (БЖ). Густота вакцины 700–800 млн клеток в 1 млн. Через 5–6 ч — 24 ч нахождения вакцины при комнатной температуре проверяют ее стерильность путем посева на соответствующие питательные среды. В случае ее стерильности вакцину разливают в стерильные пенициллиновые флаконы и запечатывают. Хранят вакцину в холодильнике при 4–8 °С. Срок годности вакцины — 1 год.

Для приготовления БЖ необходимо в колбе емкостью 0,5 л смешать 250 мл стерильного физиологического раствора натрия хлорида с 35 мл рыбьего (трескового) жира. Смесь выдерживается в термостате при t 37 °С в течение 6 недель с тщательным перемешиванием каждые 3 дня. Затем жидкость фильтруют в стерильные флаконы через стерильный обеззоленный фильтр. БЖ может храниться в стерильных флаконах при комнатной температуре в течение 1 года и более и использоваться для приготовления аутовакцины.

Второй этап — лечебный

4. Схема лечения аутовакциной

Вакцину вводят с соблюдением правил асептики комбинированным внутрикожно-подкожным способом 5–10 раз (в зависимости от возраста пациента) в возрастающих дозах от 0,1 до 1,2–1,5 мл с интервалом 72–96 ч в зависимости от выраженности местной и общей реакции. Папула на месте инъекции до 1,5 см с гиперемией вокруг последней до 5 см является показанием для введения последующей дозы через 72 ч. Более выраженная реакция, а также присоединение общих симптомов (повышение температуры тела, выраженное обострение клинических проявлений и др.) является показанием для удлинения интервала введения до 96 часов или более. Перед введением аутовакцину подогревают до температуры тела, встряхивают и вводят внутрикожно от 0,1 до 0,2 мл в среднюю треть ладонной поверхности предплечья по типу реакции Манту, с образованием в месте введения «лимонной корочки», а последующие инъекции производят подкожно в плечо (можно вводить и в подлопаточную область). Введение вакцины чередуют то в правую, то в левую руку. В день введения вакцины инъекции введения нельзя смачивать.

Рекомендуемая схема введения аутовакцины:

- 1-я инъекция — 0,1 мл внутрикожно в среднюю треть предплечья;
- 2-я инъекция — 0,2 мл внутрикожно в среднюю треть предплечья другой руки;
- 3-я инъекция — 0,3 мл подкожно в плечо;
- 4-я инъекция — 0,4 мл подкожно в плечо;
- 5-я инъекция — 0,6 мл подкожно в плечо;
- 6-я инъекция — 0,8 мл подкожно в плечо;
- 7-я инъекция — 1,0 мл подкожно в плечо;
- 8-я инъекция — 1,2 мл подкожно в плечо;
- 9-я инъекция — 1,4–1,5 мл подкожно в плечо.

После введения 0,4 мл дозу вакцины рекомендуем увеличивать не на 0,1 мл, а на 0,2 мл, так как к этому времени уже достигнут достаточный десенсибилизирующий эффект и побочных реакций у больных не отмечается, что позволяет уменьшить количество инъекций. Учитывая, что болевой раздражитель является мощным иммуносупрессивным фактором, а в результате вакцинации мы стремимся получить иммуностимулирующий эффект, поэтому сокращение количества инъекций немаловажно, особенно у детей.

Детям аутовакцину рекомендуется вводить с 1 года в дозировке до 0,5–0,6 мл. Более раннее применение аутовакцины менее эффективно в связи с несовершенством иммунной системы. До 8 лет вакцинацию заканчивают на дозе 0,5–0,6 мл, с 8 до 12 лет — на дозе 0,8–1,0 мл; с 12 до 16 лет — на дозе 1,0–1,2 мл; старше 16 лет — полная схема вакцинации. Рекомендуется совместно с использованием аутовакцины применять иммуномодуляторы (рибомунил, метилурацил, тималин и др.) в возрастных дозировках.

Использование антибиотиков, гормональных препаратов в период вакцинации снижает эффективность аутовакцины. Следует помнить, что аутовакциноterapia является строго индивидуальным методом лечения, при котором опыт и знания врача являются решающим для успешной терапии. Курс лечения составляет примерно 25 дней. Для закрепления лечебного эффекта, более выраженного иммунного ответа рекомендуется провести ревакцинацию через 6–9 месяцев (выработка вторичного иммунного ответа) в меньшей общей дозе (до 0,6–0,8 мл).

ПРЕИМУЩЕСТВА МЕТОДА

- выраженный положительный клинический, микробиологический, иммунологический ответ;
- эффективность при полиэтиологических (грибково-бактериальных) заболеваниях;
- отсутствие выраженных поствакцинальных реакций;
- индивидуальный подход;
- простота приготовления и применения;
- дешевизна;
- возможность применения в амбулаторных условиях;
- возможность использования как в виде монотерапии, так и в сочетании с традиционными методами лечения.

ПЕРЕЧЕНЬ ВОЗМОЖНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ИЛИ ОШИБОК ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ И ПУТИ ИХ УСТРАНЕНИЯ

Диагностический этап: нарушение правил забора биологического материала; несоблюдение стерильных условий на преаналитическом этапе; использование многоразового медицинского инструментария; неправильный выбор места и вида биологического материала для исследования неадекватно очагу поражения; несоблюдение условий транспортировки биологического материала; нарушение сроков хранения биологического материала; нарушение правил идентификации выделенных микроорганизмов; несоблюдение методики приготовления аутовакцины.

Лечебный этап: нарушение последовательности, сроков, доз, курса введения аутовакцины; учет мнения пациента и согласие продолжать терапию при наличии возможных побочных эффектов (чаще кратковременных и невыраженных), не приводящих к решению отменить курс лечения.

Реакция организма на введение аутовакцины

При введении возрастающих доз аутовакцины наблюдаются местные и очень редко общие реакции. При внутрикожно-подкожном введении аутовакцины наблюдаются местные реакции, через 20–30 мин на месте инъекции наблюдается покраснение и слабая инфильтрация (отечность) до 2–5 см в диаметре. Через 48–72 ч местная реакция сводится к минимуму. Хотя следы от инъекций, незначительная пигментация и просовидные уплотнения в месте введения вакцины могут сохраняться до нескольких месяцев. Специальной терапии все это не требует. В случае более выраженной

местной реакции (покраснение и отечность более 5 см) рекомендуется продлить интервал перед последующим введением еще на 24 ч и ввести повторно ту же дозу вакцины, а далее вакцинацию продолжить по схеме.

Общая реакция отмечается в виде кратковременного повышения температуры тела до субфебрильных цифр, обострения симптомов основного заболевания («провокация» воспалительного процесса). Эту реакцию следует считать физиологической. В случае повышения температуры тела более 38,5 °С применяется та же тактика, как и в случае выраженной местной реакции. Допустимо применение в этот день антигистаминных препаратов.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕТОДА

Все пациенты, проходившие курс индивидуальной терапии с использованием аутовакцинации и иммуномодуляторов, до этого неоднократно лечились традиционными методами. Однако после лечения они отмечали рецидив заболевания, а в некоторых случаях утяжеление его течения.

Применение аутовакцины дает хороший клинический эффект в 65–80% случаев (что определяется тяжестью течения заболевания и состоянием иммунитета индивида). При этом наблюдается уменьшение или полное исчезновение симптомов заболевания. В случае ревакцинации через 6–9 мес. доля положительных результатов возрастает до 90–95%. При этом наблюдалась длительная ремиссия до 3–5 лет и более.

Аутовакциноterapia у пациентов с ХВЗ наряду с положительным клиническим эффектом оказывает иммуномодулирующее действие.

За период применения аутовакцины (20–25 лет) не было отмечено ни одного осложнения.

Все препараты, используемые для приготовления аутовакцины, разрешены для применения в Республике Беларусь как для парентерального, так и для перорального приема.

Основное условие для применения аутовакцины — принцип добровольности, выполнение правил приготовления аутовакцины, ее хранения и применения с соблюдением правил асептики. Должна быть четкая ориентация как доктора, так и пациента в вопросах показаний, методики применения, возможных реакций и осложнений.

Вариант расписки пациента перед началом лечения

ФИО:

Возраст:

Диагноз:

Шифр/код (по лабораторному журналу)

Я, нижеподписавшийся, ознакомлен с аутовакцинацией как методом лечения, показаниями, противопоказаниями, условиями хранения и использования аутовакцины, возможными осложнениями. Согласен(на) на лечение.

(дата, подпись).

Примечание: при апробации предложенного способа развитие побочных эффектов, из-за которых потребовалась бы отмена курса терапии, не было; подана заявка на изобретение «Способ комбинированного лечения хронических воспалительных заболеваний, ассоциированных с Candida spp.», приоритетная справка от 18 августа 2008 г. № а 20080691.