

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

УДК 615.37:616.24

ПРИМЕНЕНИЕ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-ПУЛЬМОНОЛОГА

Э.Б. Белан

Кафедра иммунологии и аллергологии ВолГМУ

В обзоре приводятся данные о принципах иммуномодулирующей терапии заболеваний дыхательной системы и анализируются особенности применения различных иммуномодуляторов.

Ключевые слова: иммуномодуляторы, пульмонология, лечение, болезни дыхательных путей.

ADMINISTRATION OF IMMUNOMODULATING DRUGS BY PULMONOLOGIST

E.B. Belan

Abstract. Principles and drugs for immunomodulation in patients with low respiratory tract diseases are surveyed in this article. Particular aspects of various immunomodulation drug administration are analysed.

Key words: immunomodulating drugs, pulmonology, treatment, respiratory diseases.

История изучения иммуностропных лекарственных средств насчитывает более 200 лет, однако открытие антибактериальных средств привело к потере интереса к данной проблеме на длительное время. Вместе с тем с конца XX в. более трети всей патологии человека протекает с клиническими признаками иммунной недостаточности, определяющей тяжесть клинических проявлений заболевания, развитие осложнений и ухудшение прогноза [11]. При заболеваниях инфекционной природы несостоятельность механизмов иммунитета влечет за собой невозможность полной санации организма только с помощью средств этиотропной терапии. Одно из наиболее уязвимых мест при этом представляет респираторный тракт, поскольку он является входными воротами для многих патогенных и условно патогенных микроорганизмов.

Вместе с тем клиническое применение иммуностропных лекарственных средств на сегодняшний день представляет собой один из наиболее дискуссионных вопросов, варьируя от полного отрицания их использования до зло-

употребления при терапии и профилактике различных заболеваний. Дополнительные сложности вносит некорректное использование терминов, используемых в иммунофармакологии, а также расхождения в русскоязычной и иностранной терминологии.

Имуностропные лекарственные средства (ИТЛС) – препараты, у которых лечебный эффект связан с их преимущественным (или селективным) действием на иммунную систему человека. Различают три основные группы ИТЛС: иммуномодуляторы (ИМ), иммуностимуляторы и иммунодепрессанты [24]. ИМ – препараты, в терапевтических дозах восстанавливающие функции иммунной системы (эффективную иммунную защиту); иммунологический эффект иммуномодуляторов зависит от исходного состояния больного. В соответствии с названием иммуностимуляторы усиливают иммунные реакции, доводя сниженные показатели до их нормальных значений [Там же]. Иммунодепрессанты – лекарственные препараты, подавляющие иммунный ответ (в данном обзоре не рассматриваются).

В этой связи представляется актуальным определение трех позиций: кого, чем и когда лечить.

Кого лечить?

В настоящее время выделяют 4 типа патологии иммунной системы: иммунологическая недостаточность (иммунодефицитные состояния, ИДС); опухоли иммунной системы; гиперчувствительность или извращенная реактивность (аллергия); иммунопатология, обусловленная аутоагрессией (аутоиммунные заболевания) [23, 27].

Средства селективной стимуляции Th1- или Th2-лимфоцитов, с дисбалансом которых связаны два последних типа патологии, на сегодняшний день отсутствуют. С другой стороны, использование препаратов с широким иммуностимулирующим спектром при аллергических и аутоиммунных заболеваниях противопоказано, поскольку в основе данных типов патологии лежит извращенный иммунный ответ, и его дополнительная стимуляция может привести к ухудшению течения заболевания.

По этой же причине не только не имеет смысла, но и противопоказано применение средств, усиливающих иммунный ответ, при лимфопролиферативных заболеваниях.

Таким образом, использование препаратов данной группы целесообразно только при ИДС. Введение ИМ в терапевтический комплекс при аллергических и аутоиммунных заболеваниях оправданно только при наличии инфекционных осложнений [24].

В первую очередь, должен быть решен вопрос: какие состояния могут трактоваться как иммунодефицит? Если снижение каких-либо параметров иммунного статуса не сопровождается клиническими проявлениями, то оснований делать заключение о наличии иммунной недостаточности нет; ситуация трактуется как вариант нормы или фактор риска по развитию ИДС в дальнейшем. Напротив, симптомы ИДС, даже не подтверждаемые снижением иммунологических показателей, свидетельствуют о несостоятельности иммунного ответа, а диагноз ИДС может быть подтвержден при расширенном иммунологическом обследовании больного [25].

Учитывая то, что одна из основных функций иммунной системы связана с протекцией от патогенных микроорганизмов, именно инфекционные проявления являются основным маркером ИДС, встречающимся у 90 % таких больных [11]. Под "инфекционным синдромом" при иммунной недостаточности понимают рекуррентные и/или оппортунистические инфекции у пациентов вне эпидемического очага [24], при этом в первую очередь регистрируется патология со стороны ЛОР-органов и респираторного тракта. Следует учитывать, что у части больных рецидивирующий характер респираторные инфекции могут приобретать не вследствие иммунных нарушений, а в ре-

зультате неадекватной предшествующей антимикробной терапии.

Когда лечить?

У иммунокомпетентных больных острый инфекционный процесс приводит к естественной активации иммунного ответа, достаточной для санации организма, поэтому иммунофармакологические интервенции для таких пациентов нецелесообразны. Использование ИМ при остром процессе показано только в тех случаях, когда он имеет тенденцию к затяжному течению, возобновляется после отмены адекватной антимикробной терапии, характеризуется сменой возбудителя в процессе заболевания или активацией оппортунистической флоры и т. д. В терапевтический комплекс при лечении хронических заболеваний ИМ могут включаться как в фазе ремиссии с целью ее пролонгации (возможно, в качестве монотерапии), так и обострения с целью сокращения его сроков, потребности в базисной и симптоматической терапии, а также профилактики осложнений.

Следует иметь в виду, что при генетических дефектах иммунной системы (первичные ИДС) назначение ИМ хотя и не приводит к восстановлению утраченного признака, однако в ряде случаев может активировать альтернативные компенсаторные механизмы, только при недостаточности которых первичный ИДС реализуется клинически [9, 28].

Один из вопросов, ответ на который может вызывать затруднения, касается критериев оценки эффективности ИМ. Очевидно, целесообразно на первое место поставить улучшение клинических показателей (сокращение количества и продолжительности обострений при хроническом инфекционном процессе, снижение потребности в антибактериальных препаратах, госпитализации при обострениях, снижение частоты развития осложнений и т. д.). Динамика иммунологических показателей у таких больных может либо отсутствовать вообще, либо иметь разнонаправленный характер, однако отсутствие тенденции к нормализации лабораторных показателей, как правило, является прогностически неблагоприятным фактором.

Чем лечить?

Особенность фармакологического действия ИМ основана на множественности межклеточных взаимодействий внутри иммунной системы, когда изменения в каком-либо одном из звеньев приводят к нарушению функционирования всей системы. Это объясняет сходство иммунобиологических эффектов всех ИМ и отсутствие на сегодняшний день селективных ИТЛС. Исходя из этого, выбор конкретного препарата должен осуществляться на основании доказательных данных о его эффективности при данном типе патологии с уче-

том сведений о дополнительных его свойствах (табл. 1).

Таблица 1

Классификация иммуномодуляторов по происхождению [24]

Группа	Подгруппа	Название	Состав
Микробные	Естественные	Рибомунил Бронхомунал Имудон ИРС-19	Рибосомы бактерий Лизаты бактерий То же – " –
	Полусинтетические	Ликопид	Глюкозаминил-мурамилдипептид
Тимические	Естественные	Тактивин Тималин Тимостиму-лин	Препараты из тимуса крупного рогатого скота
	Синтетические	Тимоген Задаксин Бестим Имунофан	Глутимил-триптофан Тимозин - α 1 γ -глутимил-триптофан Арг-асп-лиз-вал-тир-арг
Костно-мозговые	Естественные	Миелопид	Комплекс из 5 пептидов
	Синтетические	Серамил	Лей-вал-цис-тир-про-гли
Цитокины	Естественные	Лейкинферон Суперлимф	Комплекс естественных цитокинов
	Синтетические	Ронколейкин Беталейкин Лейкомакс Нейпоген	Интерлейкин-2 IL-1 β Колониестимулирующий фактор То же
Нуклеиновые кислоты	Естественные	Натрия нуклеинат Деринат	Смесь дрожжевых нуклеиновых кислот ДНК из молок осетровых рыб
	Синтетические	Полудан	Комплекс полиадениловой и полиуридиловой кислот
Растительные	–	Иммунал	Сок эхинацеи пурпурной
Химически чистые	Низкомолекулярные	Левамизол Диуцифон	Фенилимидотиазол Диаминодифенилсульфон, соединенный с метилурацилом
		Галавит Гепон Глутоксим	Производное фталгидразида Олигопептид из 14 аминокислот Бис-(γ -L-глутамил)-L-цистеин-бис-глицин-динатриевая соль
–	Высокомолекулярные	Полиоксидоний	Олигопептид из 13 аминокислот Производное полиэтиленпиперазина

Иммуномодуляторы микробного происхождения. Исторически первым ИМ явилась вакцина BCG. Несмотря на все недостатки препарата и создания целого арсенала микробных ИМ, иммунотропные свойства препарата обуславливают интерес к данному вплоть до настоящего времени [29, 31].

Несмотря на крайне ограниченный опыт ее использования как ИМ, на протяжении длительного времени препарат входит в полный адьювант Фрейнда, используемый при иммунизации животных, введение которого совместно с антигеном может увеличивать силу иммунного ответа в десятки раз.

Впоследствии было показано, что иммуностимулирующий эффект вакцины BCG связан с внутренним слоем клеточной стенки – пептидогликаном, в частности с его минимальным ком-

понентом – мурамилдипептидом (МДП). Принципиально важным является то, что МДП входит в состав пептидогликана всех известных как Грам-положительных, так и Грам-отрицательных бактерий. Однако в силу высокой пирогенности МДП оказался непригодным для клинического применения. Другим его недостатком явилось быстрое выведение из организма в силу низкой молекулярной массы.

В настоящее время из производных МДП для клинического применения разрешены только ромуртид (Япония) и ликопид (Россия). Последний в настоящее время проходит клинические испытания в США, Великобритании, Австралии и Дании [15], а на различных стадиях клинических испытаний за рубежом находится около 10 препаратов.

Многочисленные исследования показали, что

ликопид оказывает антиинфекционное, противовоспалительное, репаративное, лейкопоэтическое, противоопухолевое (в эксперименте), детоксицирующее и гепатопротекторное действие [24].

В пульмонологии эффективность препарата показана (в том числе в педиатрической практике) при коррекции иммунных нарушений, сопровождающих острые воспалительные процессы, хронических неспецифических заболеваний легких (ХНЗЛ), туберкулез, рак легкого.

У детей с неонатальной бактериальной пневмонией препарат в дозе 0,5 мг 2 р/сут. в течение 10 дней способствовал сокращению продолжительности антибактериальной пневмонии с 16,1 до 13,5 дней, исчезновению потребности в кортикостероидной терапии (в контроле у каждого четвертого ребенка), укорочению периода инфузионной терапии с 12,3 до 6,7 дней [4], снижению частоты грибковых осложнений и появлению грибково-бактериальных ассоциаций.

Введение ликопида в реабилитационный комплекс мероприятий по поводу рецидивирующего бронхита приводило к увеличению продолжительности ремиссии с 3,0 до 5,3 месяцев, а при обострении ХНЗЛ способствовало снижению продолжительности антибактериальной терапии и сроков нетрудоспособности [5].

У больных со злокачественными новообразованиями легких препарат может дополнять базисную терапию с целью профилактики и лечения инфекционных осложнений [26].

Следует отметить, что выпуск препарата в двух дозировках (1 и 10 мг) обусловлен не возрастными аспектами назначения препарата (десятикратная разница!), а изменениями биологических свойств, которые свойственны ИМ при изменении дозы и способа введения препарата. Так, увеличение дозы препарата при хроническом бронхите с 10 до 30 мг/сут. привело к исчезновению различий между исследуемой и контрольной группами [19]. Это коррелировало с динамикой ряда иммунологических показателей. Так, если в первом случае имело место стимулирующее влияние на уровни IgA и sIgA, то во втором наблюдалось ингибирующее действие [1].

Другую группу ИМ микробного происхождения представляют так называемые "бактериальные вакцины". Они разрабатываются на основе лизатов бактерий, являющихся наиболее частыми возбудителями неспецифических воспалительных заболеваний нижних отделов респираторного тракта.

Особенностью действия этих препаратов является двойной иммуностимулирующий эффект, достигаемый за счет иммуностимулирующего действия мембранных фракций (см. ликопид) и вакцинального за счет наличия специфических антигенов возбудителей. Последний развивается в результате сенсibilизации В-лимфоцитов, локализующихся в лимфоидной ткани кишечника; мигрируя, они попадают в подслизистый слой дыха-

тельных путей и обеспечивают повышенный синтез противомикробных антител.

Среди бактериальных лизатов, используемых в пульмонологии, рандомизированные плацебо-контролируемые исследования проводились только в отношении рибомунилы (Pierre Fabre, Франция), бронхомунала (Lek, Словения); ведутся исследования в отношении отечественного препарата ВП-4.

Брохомунал представляет лиофилизированный лизат бактерий *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*. Широкий спектр микроорганизмов, включенных в состав препарата, особенно важен в тех случаях, когда отсутствует возможность проведения бактериологического исследования, а также в случае микст-инфекции.

Особенностью рибомунилы является наличие высокоиммуногенной рибосомальной фракции, однако препарат имеет более узкий спектр бактериальных антигенов (*Kl. pneumoniae*, *Str. pneumoniae*, *Str. pyogenes*, протеогликаны *Kl. Pneumoniae*).

Мета-анализ 13 исследований с суммарным включением 1971 больного показал, что введение в терапевтический комплекс при хроническом бронхите и хронической обструктивной болезни легких оральных бактериальных лизатов приводит к улучшению симптомов текущего обострения [32].

По данным Р.М. Хаитова, при лечении рибомунилом больных ХНЗЛ имела место нормализация основных иммунологических показателей. При этом исходно повышенный уровень CD5+ и CD4+ был характерен для форм заболевания с преобладающими гнойно-обструктивными формами с яркими обострениями процесса, сопутствующим хроническим тонзиллитом и хорошей эффективностью антибактериальной терапии; сниженный уровень данных показателей ассоциировался с вялым, затяжным течением процесса и незначительным эффектом от антибактериальной терапии [22].

Несмотря на то, что неотягощенные IgE-зависимые заболевания дыхательных путей не являются основанием для назначения ИМ, в литературе имеются сведения об улучшении течения сопутствующих аллергического ринита и/или бронхиальной астмы при назначении бронхомунала или рибомунилы больным с сочетанием инфекционной и атопической патологией дыхательных путей [17, 29, 30 и др.]. Данный факт не является основанием использования бактериальных иммуномодуляторов в качестве противояллергических средств, однако определяет целесообразность их включения в терапевтический комплекс при наличии клинических признаков иммунодефицита.

Несмотря на то, что для назначения бакте-

(19)

риальных лизатов не требуется предварительная оценка лабораторных показателей иммунного статуса, следует иметь в виду, что у больных с исходно высоким уровнем IgA (наиболее частая ситуация в пульмонологии – бронхоэктатическая болезнь) бактериальные вакцины неэффективны. Вероятно, в этой ситуации имеет место функциональная неполноценность IgA, которая может быть связана с продукцией дефектного иммуноглобулина, не способного обеспечивать адекватную защиту.

У больных с исходно сниженным уровнем IgA деструкция эпителии слизистых, возникшая вследствие воспалительного процесса, также может препятствовать сборке полноценной молекулы IgA, которая осуществляется на поверхности эпителиальных клеток. Дополнительная антигенная нагрузка (рибомунил), вероятно, приводит к полному срыву защитных механизмов, что выражается в резком снижении уровня IgA, отсутствии четкой динамики уровней иммуноглобулинов других классов [13].

Препараты тимуса. Возможность использования тимических препаратов и их синтетических аналогов в пульмонологии изучается на протяжении нескольких десятилетий. Универсальным показанием для их назначения является дефицит Т-клеточного звена, поэтому потенциально они могут быть использованы в тех ситуациях (табл. 2), когда патология респираторного тракта развивается на фоне Т-клеточного дефицита, который может иметь лабораторное подтверждение [18].

Исследование двух препаратов тимуса (тималин и тактивин), а также дипептидного синтетического препарата (тимоген) показало однотипность индуцированных изменений в лимфоцитах [Цит. по 20], однако короткие пептиды (тимоген, бестим) обладают более широким спектром биологических эффектов [Там же] за счет реализации каскадных механизмов, в том числе неспецифических.

Действие препаратов начинается со связывания с мембранными рецепторами, причем

доза тимогена, при которой наблюдается усиление процессов дифференцировки лимфоидных клеток и экспрессии рецепторов на лимфоцитах в 10–100 раз меньше, чем природных препаратов вилочковой железы. Регуляция функционального состояния лимфоидных клеток через цАМФ-зависимые протеинкиназы (в лимфоцитах тимуса и селезенки на ранних стадиях активации) приводит к усилению экспрессии маркерных Т-рецепторов. Параллельно индуцируются изменения в хроматине лимфоцитов, вызванные освобождением ДНК от связей с белком; процесс представляет собой переход суперспиральной ДНК в более открытую, доступную для осуществления транскрипционных процессов конформацию. Таким образом, действие препаратов реализуется в виде активации и усиления пролиферации лимфоцитов [Там же].

Параллельно с изменением их количества и активности усиливаются процессы костномозгового кроветворения, активируется фагоцитарный потенциал нейтрофилов крови, происходит перераспределение лимфоцитов, нейтрофилов и моноцитов с образованием гетерогенных популяций. Дополнительным эффектом тимогена является индукция веществ с тимозиноподобной активностью [Цит. по 20].

Множественность эффектов, направленных на повышение противоинфекционной резистентности организма под действием препаратов тимуса, показана в работе [28]. Введение Т-активина в терапевтический комплекс больных с селективным дефицитом IgA не приводило к увеличению уровня последнего, однако способствовало снижению частоты и продолжительности инфекционных осложнений.

Исследования последнего десятилетия сосредоточены, в основном, на разработке синтетических аналогов тимических гормонов (тимозин- $\alpha 1$, тимогексин, тимопентин) и препаратов на основе коротких пептидов, входящих в молекулу гормона (тимоген, бестим).

Таблица 2

Основные принципы иммунокорректирующей терапии препаратами тимуса

Причина	Глубина иммунного нарушения	Терапия
<i>Острая транзиторная тимическая недостаточность (возможен переход в хроническую)</i>		
Стресс: интоксикация, острый инфекционный процесс, физические и психические перегрузки и др.	Временное снижение функции тимуса	Короткий курс для восстановления адекватного иммунного ответа
<i>Хроническая тимическая недостаточность</i>		
1. Первичная (врожденные нарушения морфологии и функции тимуса)	Стойкое снижение показателей Т-звена	Заместительная терапия тимуса с целью восстановления сниженных по-
2. Вторичная (акцидентальная инволюция: персистирую-		

щие и медленные инфекции, опухоли, аутоиммунные заболевания; приобретенные нарушения тимуса: лучевое поражение и др.)		казателей Т-звена в сочетании с традиционными методами лечения
---	--	--

Назначение тимогексина ("Имунофан", Россия) детям с острой гнойной деструктивной пневмонией способствовало сокращению сроков пребывания ребенка в стационаре на 4–5 дней. В динамике лабораторных показателей отмечены существенные сдвиги в исследовании фагоцитоза (в контрольной группе отмечена обратная динамика) при некотором повышении уровня IgG и количества Т-лимфоцитов в исследуемой группе [6, 7].

Введение тимогексина в терапевтический комплекс взрослым больным с ХОБЛ в стадии обострения способствовало нормализации количества CD3+ и CD4+-лимфоцитов, а также уровня IgG. Это сопровождалось сокращением периода обострения и пролонгации последующей ремиссии (в среднем на $3,8 \pm 0,6$ месяца дольше, чем в контрольной группе) [21].

Аналогичные результаты получены и для тимогена [20]. При острой пневмонии препарат назначается одновременно с антибиотиками по 10 мкг ежедневно внутримышечно в течение 10 дней; при ингаляционном применении, поскольку часть препарата теряется, процедуру рекомендуется проводить дважды в день. В период реабилитации целесообразны короткие курсы препарата в течение 3–5 дней.

Тимозин- $\alpha 1$ (Zadaxin, Medial AG), зарекомендовавший себя как высокоэффективный ИМ в лечении вирусных гепатитов, к использованию в пульмонологии в настоящее время разрешения не имеет.

Химически чистые иммуномодуляторы. Химически чистые ИМ представляют собой уникальную группу препаратов, полученных в результате направленного синтеза веществ с заданными свойствами (см. табл. 1).

Полиоксидоний является одним из немногих ИМ, испытания которого проводились в соответствии с требованиями GCP (good clinical practice) с использованием рандомизированного двойного слепого контроля [8].

В физиологических условиях полиоксидоний взаимодействует практически со всеми клетками иммунной системы (лимфоциты, моноциты, нейтрофилы), но проникает только в нейтрофилы и моноциты, а при температуре 20 °С взаимодействует только с ними.

Препарат представляет собой N-оксидированное производное полиэтиленпиперозина с высоким молекулярным весом. Препарат стимулирует функциональную активность трех важнейших субпопуляций фагоцитов: подвижных макрофагов тканей, циркулирующих фагоцитов крови и оседлых фагоцитов ретикуло-эндотелиальной системы. *In vitro* показано, что взаимо-

действие полиоксидония с нейтрофилами приводит к усилению их способности убивать и поглощать *St. aureus* в 2 раза, при этом эффект является дозозависимым. Другим результатом влияния полиоксидония на фагоциты является усиление синтеза провоспалительных цитокинов, однако эффект имеет место только при исходно низких или средних уровнях их продукции [14].

Препарат стимулирует также сниженную функциональную активность естественных киллеров, Т- и В-лимфоцитов, усиливая кооперативное взаимодействие между двумя важнейшими клеточными популяциями; при иммунизации животных совместно с полиоксидонием образование антител к антигену увеличивается более, чем в 10 раз. Кроме того, для препарата характерно еще одно свойство, не связанное с активацией иммунной системы, – детоксицирующее. В силу высокого молекулярного веса и наличия на поверхности молекулы большого количества различных активных группировок он активно адсорбирует как растворимые токсические субстанции, так и микрочастицы, циркулирующие в крови. Это свойство может также быть использовано с целью дезинтоксикации и/или снижения токсичности ряда лекарственных средств [Там же].

Отсутствие однозначных рекомендаций по режиму назначения препарата требует сравнительного обсуждения имеющихся результатов. Изучено влияние двух вариантов включения препарата в терапевтический комплекс больных хроническим бронхитом в стадии обострения. Назначение 5–7 внутримышечных инъекций по 6 и 12 мг на инъекцию приводило к ускорению динамики респираторных и общих симптомов, квалифицируемой как хороший эффект, у 66,7 % в первом случае и 87,5 % – во втором. В параллельной группе больных, получавших нуклеинат натрия, аналогичный результат был получен только у 54,5 % больных, а среди получавших только антибактериальную терапию как в стадии ремиссии, так и обострения, имел место только удовлетворительный эффект.

Лечение больных с ХНЗЛ в стадии ремиссии приводило к удлинению сроков ремиссии и исчезновению астенического синдрома только, соответственно, у 63,6 и 77,8 % больных при 51,4 % среди получавших нуклеинат натрия.

Полиоксидоний является одним из немногих иммуностропных препаратов, показанных к применению при некоторых первичных иммунодефицитных состояниях, в частности общей вариабельной иммунной недостаточности (ОВИН), при которой среди клинических проявлений на первом месте находятся рецидивирующие гнойные процессы в нижних отделах респираторного

тракта. Рекомендованная схема для данной категории больных заключается во внутримышечных инъекциях 12 мг препарата в 1, 2, 3, 5, 7, 9 и 11-й дни лечения, а затем переход на поддерживающий режим в виде 6 мг 1 раз в неделю на протяжении 3 месяцев. Следует иметь в виду, что в данном случае препарат не является базисным и не отменяет необходимости назначения антибактериальных препаратов и проведения заместительной терапии препаратами иммуноглобулинов, однако способствует снижению потребности в них и существенной пролонгации ремиссии [8].

Имеется сообщение об эффективности полиоксидония при другом виде первичного иммунодефицита – хронической грануломатозной болезни, в основе которой лежит генетический дефект фагоцитоза [9].

Использование препарата у детей с рецидивирующим обструктивным бронхитом (5 инъекций в дозе 0,1 мг/кг 1 р/сут. с интервалом в 2–3 дня) ассоциируется со снижением частоты обострений в 3 раза, а продолжительности обострений – на 6–9 дней [10].

Результатом разработок последних лет являются такие препараты, как гепон, глутоксим, галавит.

Уникальность галавита заключается в том, что не являясь иммуносупрессантом, он способен обратимо снижать в острый период инфекционно-воспалительных заболеваний избыточную активность моноцитов и макрофагов, продукцию ими провоспалительных цитокинов, а также генерацию реакционно-способных радикалов кислорода.

Другим достоинством препарата является возможность местного применения при доступности очага инфекции. Ежедневные ингаляции 100 мг галавита в течение 10 дней 17 больным с хроническим бронхитом способствовали как ускорению обратной динамики симптомов при обострении процесса по сравнению с контрольной группой, так и двукратному снижению частоты обострений в течение последующих 12 месяцев [2]. Динамика иммунологических показателей характеризовалась увеличением до нормы исходно сниженного уровня CD3+-лимфоцитов; динамика показателей CD4+, CD8+, CD16+ и CD20+ была незначима и у большинства больных находилась в границах нормальных значений. Основные эффекты препарата были отмечены в отношении фагоцитирующих клеток и характеризовались снижением выработки активных форм кислорода в покое со значительным приростом функционального резерва при стимуляции, что косвенно отражает увеличение микробицидной способности фагоцитов [Там же].

Глутоксим представляет новый класс тимопоэтинов. Под действием препарата индуцируется дифференцировка костно-мозговых пре-Т-лим-

фоцитов, а также пролиферация и дифференцировка CD34+-клеток нормальной гемопоэтической ткани ("стволовые клетки"). Особым свойством препарата является дифференцированное воздействие на нормальные и трансформированные клетки. Глутоксим индуцирует р53-зависимый и р53-независимый апоптоз только в трансформированных клетках, а в нормальных способствует активации внутриклеточных протеинкиназ, что приводит к ускорению процессов метаболизма, пролиферации и дифференцировки. Препарат можно классифицировать как метаболический ИМ, обладающий мультицитокин-активирующей и гемопоэтической активностью.

Место препарата в лечебной практике определяется наличием острых и хронических заболеваний, ведущим патогенетическим фактором которых являются синдромы гипоксии, цитолиза и нарушения соотношения процессов дифференцировки клеток [3].

При лечении 39 детей с хроническими и рецидивирующими бронхолегочными заболеваниями в стадии обострения введение в терапевтический комплекс глутоксима в виде ежедневных внутримышечных инъекций по 5 мг в течение 21 дня способствовало сокращению сроков клинической и лабораторной реабилитации пациентов по сравнению с контрольной группой [Там же].

Перспективным направлением в иммунофармакологии является цитокинотерапия. К настоящему времени внедрены в практику или находятся на различных стадиях клинических испытаний препараты IL-1, IL-2, IL-12, колоние-стимулирующих факторов, а также ряд антицитокиновых средств на основе моноклональных антител.

Наиболее изученными среди них являются препараты рекомбинантного IL-2 [Ронколейкин (Россия), Proleukin (Chiron/Cetus, USA), Teceleukin (F.Hoffman-La Roche, France)]. Биологические эффекты IL-2, являющегося универсальным регулятором иммунного ответа, связаны с широким спектром иммунологической активности. Препарат компенсирует недостаточность эндогенного IL-2 и восстанавливает его синтез, а также является фактором активации для Т- и В-лимфоцитов и естественных киллеров. Клинический эффект реализуется в виде стимуляции антиген-зависимого и антиген-независимого иммунного ответа, противоопухолевом и противoinфекционном действии, активации процессов репарации тканей, восстановлению взаимосвязей иммунной, эндокринной и нервной систем. Имеет разрешение для использования в качестве ИМ при пневмонии и бронхиальной астме [16].

Использование при воспалительных заболеваниях нижних отделов респираторного тракта таких препаратов, как индукторы интерферона, деринат и др., не имеет достаточных научных

оснований, так как их эффективность не подтверждена в рандомизированных контролируемых научных исследованиях.

Несмотря на их отсутствие, также и в отношении арбидола следует учитывать, что препарат обладает неспецифическим противовирусным действием и активен в отношении респираторных вирусов различных типов.

Таким образом, при определении тактики иммуноориентированной терапии целесообразно руководствоваться доказательными данными об эффективности препарата при данном типе патологии, а также следующими принципами назначения ИМ [12]: препараты назначают в комплексной терапии одновременно с антимикробными средствами; целесообразным является раннее назначение ИМ (одновременно с химиотерапевтическими средствами); ИМ, действующие на фагоцититарное звено, можно назначать больным как с выявленными, так и не выявленными нарушениями иммунитета, то есть основанием для назначения препарата являются клинические проявления патологии; при наличии в лечебно-профилактическом учреждении соответствующей материально-технической базы применение ИМ целесообразно проводить на фоне иммунологического мониторинга; ИМ можно применять в виде монотерапии при проведении реабилитационных мероприятий; наличие понижения какого-либо параметра иммунитета, выявленного при иммунологическом обследовании практически здорового человека, не является основанием для назначения ему ИМ терапии. Такие пациенты должны находиться на учете в соответствующем лечебно-профилактическом учреждении и составлять группу наблюдения по иммунному статусу.

ЛИТЕРАТУРА

1. Артемова О.П., Борисова А.П., Пинегин Б.В. и др. // Иммуномодулятор ликопид в комплексном лечении заболеваний. – М., 2002. – С. 46–53.
2. Галавит. Клиническое применение и механизм действия. – М.: Внешторгиздат, 2002. – 98 с.
3. Глутоксим. Новая идеология сопровождения антибактериальной, противовирусной и противоопухолевой терапии: метод. материалы для врачей. – Вып. 2-й. – М.: Гелла-принт, 2003. – 131 с.
4. Дегтярева М.В., Володин Н.Н., Бахтиян К.К. и др. // Медицинская иммунология. – 2000. – Т. 2 (1). – С. 69–79.
5. Ищенко Т.В., Мкртчян Р.И., Симонова А.В. и др. // Материалы 5-го конгресса "Современные проблемы аллергологии, иммунологии и иммунофармакологии". – М., 2002. – Т. 2. – С. 346.
6. Караулов А.В. // Лечащий врач. – 2000. – № 5–6. – С. 22–26.
7. Караулов А.В., Сокурченко С.И. // Лечащий врач. – 2000. – № 4. – С. 14–18.
8. Клинические аспекты применения иммуномодулятора полиоксидония: метод. пособ. для врачей. –

М., 2003. – 24 с.

9. Латышева Т.В., Пинегин Б.В. // Механизм действия и клиническое применение отечественного иммуномодулятора полиоксидония. – М., 2003. – С. 17–23.
10. Лопатина В.А., Ширшев С.В., Иванова А.С. // Механизм действия и клиническое применение отечественного иммуномодулятора полиоксидония. – М., 2003. – С. 53–55.
11. Лусс Л.В. // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4, № 3. – С. 45–48.
12. Пинегин Б.В. // Антибиотики и химиотерапия. – 2000. – № 12. – С. 3–8.
13. Пинегин Б.В. // Иммунология. – 1994. – № 5. – С. 27–30.
14. Пинегин Б.В. // Механизм действия и клиническое применение отечественного иммуномодулятора полиоксидония. – М., 2003. – С. 15–17.
15. Пинегин Б.В., Андропова Т.М., Карсонова М.И. // Ликопид в комплексном лечении и профилактике иммунодефицитных состояний. – М., 2005. – С. 19–36.
16. Попович А.М. Рекомбинантный интерлейкин-2: опыт клинического применения в России. – СПб., 2005. – 36 с.
17. Просекова Е.В., Деркач В.В., Шестовская Т.Н. и др. // Russian J. Immunol. – 2004. – № 9. – Р. 264.
18. Семенова Т.Б. // Материалы 5-го конгресса "Современные проблемы аллергологии, иммунологии и иммунофармакологии". – М., 2002. – Т. 1. – С. 31–43.
19. Сетдикова Н.Х., Борисова А.М., Андропова Т.М. и др. // Иммунология. – 1995. – № 3. – С. 59–62.
20. Смирнов В.С., Сюсюкин А.Е. Применение тимогена в клинической практике. – СПб.: ФАРМИндекс, 2003.
21. Сокурченко С.И., Караулов А.В., Бондаренко Н.Л. и др. // Материалы 5-го конгресса "Современные проблемы аллергологии, иммунологии и иммунофармакологии". – М., 2002. – Т. 2. – С. 385.
22. Хаитов Р.М., Борисова А.М., Хорошилова Н.В. и др. // Иммунология. – 1994. – № 1. – С. 36–43.
23. Хаитов Р.М., Игнатьева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология: учебник. – М.: Медицина, 2000. – 432 с.
24. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. // Иммунология. – 2003. – № 1. – С. 196–202.
25. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Истамиев Х.И. Экологическая иммунология. – М.: Изд-во ВНИРО, 1995. – 219 с.
26. Чернецова Л.Ф., Зотов П.Б., Сабиров А.Х. и др. // Иммуномодулятор ликопид в комплексном лечении заболеваний. – М., 2002. – С. 109–110.
27. Ярилин А.А. Основы иммунологии: учебник. – М.: Медицина, 1999. – 608 с.
28. Ярцев М.Н., Гомес Л.А., Комель Г.И. и др. // Педиатрия. – 1986. – № 12. – С. 28–31.
29. Barlan I.B., Bahceciler N., Akdis M., et al. // Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. – 2005. – № 5. – Р. 552–557.
30. Voccacio C. // J. Immunotherapy. – 2002. – Vol. 25. – Р. 88–96.
31. Choi I.S., Lin X.H., Koh Y.A., et al. // Ann. Allergy Asthma Immunol. – 2005. – Vol. 95 (6). – Р. 571–578.

32. *Steurer-Stey C., Bachmann L.M., Steurer J., et al. // Chest. – 2004. – Vol. 126. – P. 1645–1655.*