

Л.В. ЛУСС, д.м.н., профессор, А.А. МАРТЫНОВ-РАДУШИНСКИЙ, к.м.н., ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

# РОЛЬ И МЕСТО ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ПРОТЕКАЮЩИХ НА ФОНЕ ВТОРИЧНОЙ ИММУННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

**Современные достижения иммунологии свидетельствуют о том, что практически все процессы в организме и, как следствие этого, все заболевания в той или иной степени связаны с иммунными нарушениями. Иммунная система, распознавая и элиминируя из организма чужеродные вещества антигенной природы как экзогенного, так и эндогенного происхождения, обеспечивает гомеостаз организма с помощью факторов врожденного и приобретенного иммунитета [11, 12].**

*Ключевые слова: иммунная система, иммунодефицитные состояния, аллергические заболевания, аутоиммунные заболевания, лимфопролиферативные состояния, иммуномодуляторы, Полиоксидоний*

**В**оздействие на иммунную систему даже здорового человека неблагоприятных факторов, как экзогенных, так и эндогенных, может приводить к нарушению функционирования иммунной системы и развитию иммунной недостаточности (ИН), носящей чаще обратимый характер. ИН подразумевает дефицит способности иммунной системы распознавать, элиминировать из внутренней среды и «запоминать» генетически чужеродные агенты, прежде всего микробной природы, и имеет важное значение в развитии повышенной восприимчивости к инфекциям. К наиболее распространенным патологиям, связанным с иммунной системой, относятся: иммунодефицитные состояния (ИДС), аллергические заболевания (АЗ), аутоиммунные заболевания, лимфопролиферативные заболевания.

Среди ИДС выделяют первичные ИДС (ПИДС), вторичные ИДС, или вторичную иммунную недостаточность (ВИН), и т. н. «физиологические ИДС», обусловленные возрастными дисфункциями иммунной системы [12].

Для ПИДС характерны врожденные стойкие нарушения в иммунной системе, связанные с генетическими дефектами одного или нескольких ее компонентов. Клиническая картина ПИДС характеризуется наличием повторных и хронических рецидивирующих инфекционных заболеваний. При некоторых формах ПИДС повышена частота аллергии, аутоиммунных заболеваний и развитие некоторых злокачественных опухолей.

Вторичная иммунная недостаточность (иммунодефицит) — расстройство функционирования иммунной системы, развивающееся в постнатальном периоде или у взрослых, которое характеризуется нарушением процессов дифференцировки, пролиферации и адаптации клеток иммунной системы и не является результатом генетических дефектов. ВИН, как правило, формируется у лиц с исходно нормальной функцией

иммунной системы и характеризуется снижением ее защитных функций, нарушением регуляторных взаимоотношений между системами иммунитета. ВИН может развиваться с обратимыми и необратимыми нарушениями иммунной системы.

В настоящее время достоверных данных о распространенности ВИН не существует. По нашим данным, более трети всех патологий человека протекает на фоне проявлений ВИН, что определяет тяжесть течения заболеваний, торпидность к проводимой терапии и серьезность прогноза.

Особую роль ИН играют в усилении тяжести клинического течения инфекционных заболеваний, увеличении частоты их обострений, особенно у лиц с тяжелым течением инфекций, зачастую вызванных оппортунистическими микроорганизмами. При наличии иммунодефицитного состояния либо при любом варианте иммуносупрессии значительно усиливается тяжесть уже имеющегося хронического инфекционного (или аллергического) заболевания, замедляется выздоровление и повышается вероятность развития осложнений. Такие пациенты нуждаются в назначении дополнительной терапии, нормализующей нарушенные функции (дисфункции) иммунной системы.

Лечение дисфункций иммунной системы осуществляется с помощью комплекса методов иммунотерапии, включающих специфичные и неспецифичные методы регуляции иммунного ответа: профилактическую вакцинацию, заместительную терапию, применение иммуномодуляторов и иммуностимуляторов [2].

Специфичные методы направлены на регуляцию иммунного ответа только в отношении определенного антигена или конкретных групп антигенов. К ним относят вакцинацию, введение специфичных иммуноглобулинов и сывороток, специфичную адаптивную клеточную иммунотерапию.

Одним из важных методов неспецифической коррекции дисфункций иммунной системы является иммуномодулирующая терапия с использованием иммуномодуляторов.

**Имуномодуляторы** — лекарственные препараты, в терапевтических дозах восстанавливающие нарушенные функции иммунной системы [13].

Основные цели назначения иммуномодуляторов в клинической практике:

- повышение эффективности этиотропной противoinфекционной терапии;
- увеличение длительности ремиссии и снижение частоты обострений (и госпитализаций) при хронических рецидивирующих инфекционно-воспалительных заболеваниях;
- предупреждение развития инфекционных осложнений при использовании иммуносупрессивной терапии и у лиц групп риска по ВИН;
- при исходно измененных показателях иммунной системы, при возможности мониторинга иммунного статуса нормализация его нарушенных показателей.

В настоящее время в клинической практике используются три основные группы иммуномодуляторов: экзогенные, эндогенные и химически чистые синтетические.

*Экзогенные иммуномодуляторы.* К этой группе относятся препараты микробного или растительного происхождения, нуклеиновые кислоты и др. [2, 12, 13].

К *эндогенным препаратам* относятся цитокины, иммунорегуляторные пептиды и др. В группу иммуномодуляторов цитокиновой природы входят: интерфероны, интерлейкины, фактор некроза опухоли (ФНО), колониестимулирующие факторы (КСФ), индукторы интерферонов, др. К иммунорегуляторным пептидам принадлежат иммуномодуляторы химического и костно-мозгового происхождения.

Среди *химически чистых, синтетических иммуномодуляторов* выделяют низкомолекулярные (Галавит, Гепон, Глутоксим, Аллоферон и др.) и высокомолекулярные (Полиоксидоний) соединения. В настоящее время это наиболее перспективные и эффективные иммуностропные ЛС, обладающие высокой эффективностью и высоким профилем безопасности. Один из основных представителей группы высокомолекулярных, химически чистых иммуномодуляторов, полученных с помощью направленного химического синтеза, относится препарат Полиоксидоний [7, 8].

Полиоксидоний является N-оксидированным производным полиэтиленпиперазина с молекулярной массой около 100 кДа. По своему химическому строению Полиоксидоний близок к веществам природного происхождения. N-оксидные группировки, являющиеся основой Полиоксидония, широко встречаются в организме человека, поскольку через образование N-оксидов происходит метаболизм азотистых соединений. Основные фармакологические эффекты Полиоксидония: иммуномодулирующий, антиоксидантный, антитоксический, мембранопротекторный и хелатирующий. В многочисленных клинических исследованиях доказано, что Полиоксидоний представляет собой уникальный высокоэффективный иммуномодулятор, который рекомендуется включать в комплексную терапию различных заболеваний, протекающих в сочетании с ВИН, в т. ч. и заболеваний дыхательной системы [3, 4, 10].

Кроме того, одним из требований, предъявляемых к иммуномодуляторам, является возможность применения в любом возрасте, при заболеваниях любой стадии и степени тяжести. Этим требованиям, как показали исследования, в полной мере отвечает Полиоксидоний.

Полиоксидоний обладает способностью повышать функциональную активность нейтрофилов, его введение повышает естественную резистентность организма к экспериментальным бактериальным и вирусным инфекциям, усиливает антителообразование к антигенам различной природы (Т-зависимым и Т-независимым) как животного, так и микробного происхождения. Полиоксидоний также повышает цитотоксическую активность NK-клеток (особенно их уровни исходно снижены); активизирует резидентные макрофаги ретикуло-эндотелиальной системы, что ведет к более быстрой элиминации из организма чужеродных частиц.

Как уже отмечалось, Полиоксидоний проявляет антиоксидантные свойства, необходимые больным с септическими состояниями, за счет перехвата в водной среде активных форм кислорода, супероксидного аниона, перекиси водорода, гидроксильного радикала; уменьшения концентрации каталитически активного двухвалентного железа; подавления спонтанной и индуцированной люминол- и люцегенинзависимой хемилюминесценции. Мембранопротекторные свойства Полиоксидония проявляются в защите клеток от повреждающего действия ряда токсических веществ.

**■ При наличии иммунодефицитного состояния либо при любом варианте иммуносупрессии значительно усиливается тяжесть уже имеющегося хронического инфекционного (или аллергического) заболевания, замедляется выздоровление и повышается вероятность развития осложнений**

Возвращаясь к проблеме инфекционных заболеваний, нужно отметить, что при углубленном изучении было показано, что включение Полиоксидония в комплексную терапию рецидивирующих респираторных инфекций, хронической рецидивирующей уrogenитальной и ГВИ способствует значительному снижению частоты обострений инфекции и сроков реэпитализации высыпаний, полной элиминации возбудителя из патологического материала, значительному уменьшению воспаления и интоксикации, сокращению сроков лечения, снижению частоты рецидивов и инфекционных осложнений в 2–4 раза, нормализации показателей иммунного статуса [16].

Применение Полиоксидония в составе комплексного лечения часто болеющих респираторными вирусными инфекциями детей позволило снизить в два раза и более частоту и длительность обострений рецидивирующих респираторных вирусных инфекций [1]. Положительный клинический эффект был достигнут при включении Полиоксидония в комплексную терапию хронических неспецифических заболеваний легких, туберкулеза, часто и длительно болеющих детей и взрослых [3, 4, 9].

Профилактический эффект Полиоксидония доказан для лиц пожилого и старческого возраста, страдающих частыми сезонными вирусными инфекциями. Предсезонное введение

Полиоксидония лицам пожилого и старческого возраста способствовало снижению частоты и длительности обострений и госпитализации по поводу обострений таких заболеваний, а также нормализации измененных показателей иммунного статуса, независимо от способа введения препарата: как в виде ректальных суппозиториев, так и при внутримышечном его введении [6].

**■ Полиоксидоний обладает способностью повышать функциональную активность нейтрофилов, его введение повышает естественную резистентность организма к экспериментальным бактериальным и вирусным инфекциям, усиливает антителообразование к антигенам различной природы (Т-зависимым и Т-независимым) как животного, так и микробного происхождения**

В этих исследованиях было показано, что после предсезонного проведения профилактического курса Полиоксидония длительность ремиссии увеличилась более чем в два раза и составила 4–5 мес., а частота обострений хронических очагов инфекции снизилась в два раза. Примерно в два раза сократилась длительность обострений, уменьшилась частота госпитализаций.

В последние годы возникла новая проблема — снижение эффективности стандартной фармакотерапии на фоне ВИН у больных с аллергическими заболеваниями (АЗ), в т. ч. и аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) [5, 10, 11, 15].

Если аллергические заболевания протекают на фоне клинических проявлений ВИН, целесообразно включение в комплексную терапию АЗ иммуномодуляторов. Например,

включение иммуномодуляторов показано у пациентов с atopическим дерматитом, бронхиальной астмой, аллергическим ринитом и другими АЗ, осложненными рецидивирующими инфекциями различной этиологии (бактерии, вирусы, грибы), пиодермией, хроническим гнойно-обструктивным бронхитом и т. д.

Включение иммуномодулятора приводит к значительному снижению частоты обострений инфекций, что способствует улучшению клинического течения основного заболевания и возможности проведения АСИТ. Длительность ремиссии у больных с бронхиальной астмой после включения иммуномодулирующей терапии может достигать 1-го года и более. Другое положительное действие Полиоксидония при АЗ обусловлено тем, что он способствует изменению дифференцировки лимфоцитов с Th2- на Th1 цитокиновый ответ, что приводит к снижению продукции IgE.

Резюмируя, можно отметить, что высокая клиническая эффективность Полиоксидония, его высокий профиль безопасности, возможность применения во всех возрастных группах, отсутствие взаимодействия с другими фармакологическими средствами, возможность применения в период обострения заболевания и использования у больных с аллергопатологией определяет его преимущества и приоритет при назначении в комплексной терапии заболеваний, протекающих в сочетании с признаками ВИН, относящихся к различным классам болезней по МКБ.

Тем не менее следует отметить, что все имеющиеся в медицинской литературе положения о подходах к назначению иммуномодулирующей терапии в клинической практике носят лишь рекомендательный характер и требуют обязательной коррекции для каждого конкретного пациента с учетом многих факторов (возраст, сопутствующие заболевания и их тяжесть, особенности проводимой базисной терапии по поводу основного заболевания и многие другие).



#### ЛИТЕРАТУРА

1. Дзеранова Р.Г. Особенности клинико-иммунологической характеристики детского населения Северной Осетии // Автореф. дисс. М., 2004.
2. Хаитов Р.М., Ильина Н.И., Гуцин И.С., Лусс Л.В., Латышева Т.В. [и др.] Иммунопатология и аллергология. Алгоритмы диагностики и лечения. М.: Геотар-Мед, 2003.
3. Караулов А.В., Ликов В.Ф. Иммуноterapia респираторных заболеваний. Руководство для врачей. М., 2004.
4. Латышева Т.В., Сетдикова Н.Х. Эффективность иммуномодуляторов у больных с хроническими заболеваниями легких // Применение Полиоксидония в терапевтической практике. М., 2004. С. 10–14.
5. Лусс Л.В., Михеева Г.Н., Тузлукова Е.Б., Царев С.В. Синдром вторичной иммунной недостаточности у больных с аллергическими заболеваниями и методы ее коррекции // Леч. врач. 2000. №4. С. 24–27.
6. Мастернак Ю.А., Лусс Л.В. Влияние полиоксидония на показатели иммунного статуса лиц пожилого возраста // Иммунология. 2002. Т. 23. №6. С. 343–346.
7. Некрасов А.В., Пучкова Н.Г. Полиоксидоний: основы синтеза и свойства // Иммунология. 2002. №2. С. 329–330.
8. Пинегин Б.В., Ильина Н.И. [и др.] Клинические аспекты применения иммуномодулятора Полиоксидония (методическое пособие для врачей). М., 2002.
9. Пинегин Б.В., Стаханов В.А., Аршинова С.С. Значение иммуномодуляторов в лечении больных туберкулезом легких. В чем особенность течения туберкулеза на современной этапе? Почему в схеме комплексной терапии туберкулеза необходимо использовать иммуномодуляторы? // Лечащий врач. 2001. №8. С. 14–18.
10. Сетдикова Н.Х. Иммуномодуляторы в комплексной терапии иммунокомпрометированных больных. Дисс. М., 2002.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.