

Н.Л. КУНЬСКОЯ¹, д.м.н., профессор, Г.Н. ИЗОТОВА¹, к.б.н., Ю.В. ЛУЧШЕВА¹, к.м.н., Г.Б. ШАДРИН¹, к.м.н., А.П. КРАВЧУК², д.м.н., профессор

¹ Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского Департамента здравоохранения г. Москвы

² Ижевская государственная медицинская академия Минздрава России, кафедра оториноларингологии

КОРРЕКЦИЯ МЕСТНОГО ИММУНИТЕТА В ЛОР-ПРАКТИКЕ

В последнее десятилетие практикующие ЛОР-врачи все чаще и чаще сталкиваются с нетипично затяжными, не поддающимися стандартным схемам лечения, с длительным периодом восстановления воспалительными заболеваниями ЛОР-органов. Сюда же относятся такие проблемы, как часто болеющие дети (рекуррентные респираторные инфекции у детей), а также более частая хронизация воспалительного процесса в околоносовых пазухах и полости носа («вечно сопливый нос»), глотке (хронический тонзиллит, фарингит) у взрослых.

Ключевые слова:

*воспалительные заболевания ЛОР-органов
местный иммунитет
иммуномодуляторы
Полиоксидоний*

На амбулаторном приеме теперь редко можно увидеть здоровые небные миндалины, если они не удалены. Все чаще мы констатируем факт «поломки» как системного, так и местного иммунитета. И это не удивительно в современном мире химических, радиационных, магнитных загрязнений экосферы. Сами «разумные» люди «подливают масло в огонь» – упорно отравляют и себя, и окружающих табакокурением и другими «излишествами».

С другой стороны, все актуальнее становится проблема неэффективности местной и системной противомикробной терапии за счет поливалентной антибиотикорезистентности, невозможности создания новых формул антибактериальных, противогрибковых, противовирусных препаратов. Поэтому мы вынуждены обращаться к внутренним силам организма пациента, т. е. к факторам саморегуляции иммунитета, функции покровного эпителия и др.

Инфекционное воспаление – это защитная реакция, развивающаяся в ответ на повреждение ткани, вызванное инфекцией: бактериями, вирусами, грибами или простейшими. Цель реакции – закрыть возникшее повреждение, уничтожить инфекцию, удалить разрушенные клетки, заменить поврежденную ткань новой, а если это невозможно, то хотя бы соединительной тканью. На всех стадиях воспалительной реакции решающую роль играет система иммунитета. В здоровом организме воспаление успешно завершается в течение 7–15 дней. Успех означает полную победу организма над вторгшейся инфекцией, восстановление поврежденной ткани. Такое воспаление называют острым. Оно должно завершиться выздоровлением.

С неблагоприятными вариантами течения инфекционно-воспалительного процесса можно и нужно бороться.

Для этого необходимо мобилизовать резервы иммунитета больного организма. Данные иммунологических исследований показали, что резервы иммунной системы велики. В принципе, она способна справиться практически с любым мощным и опасным врагом. Нужно лишь умело «подхлестнуть» иммунную систему, активировать ее. Активация иммунитета способствует успешному обезвреживанию инфекции и удалению токсинов. Воспалительный процесс завершается в кратчайшие сроки и с минимальными повреждениями [12].

Все актуальнее становится проблема неэффективности местной и системной противомикробной терапии за счет поливалентной антибиотикорезистентности, невозможности создания новых формул антибактериальных, противогрибковых, противовирусных препаратов

В то же время широкое внедрение различных методов иммунодиагностики, приемов восстановления, а при необходимости и подавления иммунной системы в практическую клиническую медицину привело к тому, что не всегда обоснованно специалисты различного профиля стали использовать высокоактивные фармакологические препараты, влияющие в той или иной степени на работу иммунной системы. Зачастую увлекшись звучанием слов «иммуномодуляция», «иммуностимуляция» или «иммунокоррекция», не зная ничего о клинико-иммунологических особенностях состояния своих пациентов, не контролируя состояние их иммунного статуса, не зная особенностей индивидуальной активности иммунной системы пациента, специалистами различного профиля вслепую назначаются курсы иммуностропной терапии. Некорректное применение такого вида лечения способно нанести непоправимый вред больному, например запустить тяжелый аутоиммунный процесс у лиц, часто и длительно болеющих и имевших прежде минимальные клинические и иммунологические признаки нарушения иммунитета. Есть опасность надолго «парализовать» продукцию собственных интерферонов, по существу, обезо-

ружить больного, заблокировав его противовирусную и противоопухолевую защиту [12].

Достаточно распространенный фактор риска развития рекуррентных респираторных инфекций у детей, атопии у детей и взрослых, склонности к хронизации очагов воспаления – это задержка созревания адаптивной иммунной системы в постнатальном периоде: неонатальные

Инфекционное воспаление – это защитная реакция, развивающаяся в ответ на повреждение ткани, вызванное инфекцией: бактериями, вирусами, грибами или простейшими. Цель реакции – закрыть возникшее повреждение, уничтожить инфекцию, удалить разрушенные клетки, заменить поврежденную ткань новой, а если это невозможно, то хотя бы соединительной тканью

НК-клетки отличаются аномальной продукцией цитокинов, неонатальные дендритные клетки не обладают достаточной способностью к представлению антигенов Т-клеткам, незрелые Т-клетки имеют «неразборчивые» рецепторы, отвечающие на спектр пептидных сигналов, зрелые Т-клетки несут высокоспецифичные рецепторы к антигенам, неонатальные Т-клетки вместо того, чтобы превращаться в долгоживущие клетки памяти, подвергаются апоптозу, поэтому в течение первых 2 лет жизни адаптивная иммунная система ребенка отличается преобладанием активности Th 2-го типа за счет активной супрессии Th 1-го звена. В результате высвобождаются ИЛ-4 и IgE – реализуется дефектный противoinфекционный иммунный ответ, в то время как должны высвободиться ИЛ-2 и ИФН- γ , а также IgM, IgG и IgA – при эффективном иммунитете [3].

Эпителиальный покров верхних дыхательных путей осуществляет задержку микробов и вирусов от проникновения. В условиях нормально функционирующей иммунной защиты при наличии зрелых факторов воспаления патологические изменения в эпителиальной выстилке завершаются восстановлением структурной целостности эпителия или формированием иммунной реакции и выработкой антител. При различных отклонениях в системе иммунного гомеостаза происходит формирование различных вариантов затяжного и хронического воспаления, при котором меняется структурная организация самого органа.

Важнейшим фактором неспецифической защиты в системе местного иммунитета является нормальная выработка слизи, которая механически затрудняет доступ микробов к клеткам эпителия верхних дыхательных путей. Ряд соединений, секретирующихся в составе слизи, например полисахариды, могут блокировать микробные рецепторы, ответственные за адгезию. Как известно, без адгезии микроба к эпителиальной клетке не может начаться инфекционный процесс. К неспеци-

фическим факторам естественной резистентности относится выработка серозными железами таких бактерицидных веществ, как лактоферрин, лизоцим, способные лизировать клеточные стенки микробов. В осуществлении мукоцилиарного транспорта слизи определенную роль играют клетки фагоцитарного ряда, осуществляющие фагоцитарное и контактное разрушение патогена.

Неспецифические факторы составляют первый «эшелон», который далее кооперируется со специфическими факторами защиты, а именно с антигенспецифическими реакциями лимфоидной ткани небных миндалин и лимфоидных образований на задней стенке глотки, глоточной, язычной и тубарных миндалин, что является отражением функционирования местного иммунитета. Важную роль в обеспечении неспецифической защиты играет также воспалительная реакция в месте внедрения возбудителя, сопровождающаяся миграцией воспалительных клеток в патологический очаг и образованием различных воспалительных медиаторов [6].

Ведущим звеном в реализации местного иммунитета являются секреторные антитела, т. е. специфические иммуноглобулины классов А и М, сцепленные с секреторным компонентом – гликопротеином, который секретируют клетки респираторного эпителия. Доказано, что секреторные иммуноглобулины классов А и М имеют местное происхождение и являются совокупным продуктом клеток, входящих в состав слизистой оболочки, а именно: местных эпителиальных клеток, бокаловидных клеток респираторного эпителия и плазматических клеток собственной пластинки.

Секреторный иммуноглобулин класса А отличается от циркулирующих в крови иммуноглобулинов того же класса присутствием секреторного компонента (SC) и j-пептида. Основная функция j-пептида заключается в связывании мономерных молекул IgA в димеры и полимеры. Кроме того, SC-пептид защищает молекулу иммуноглобулина А от протеолитической деградации, т. е. от литического действия местной микробной флоры.

Активация иммунитета способствует успешному обезвреживанию инфекции и удалению токсинов. Воспалительный процесс завершается в кратчайшие сроки и с минимальными повреждениями

Секреторные антитела – sIgA и sIgM образуют первую линию иммунологической защиты слизистой оболочки лимфатических скоплений, входящих в кольцо Вальдейера – Пирогова [8]. Их биологическая функция заключается в инактивировании, связывании антигенов путем блокады соответствующих поверхностных рецепторов бактерий. Другим предполагаемым механизмом, связанным с sIgA независимо от комплемента, является его способность ускорять фагоцитоз.

Экологическая ниша, какой является слизистая оболочка, покрывающая верхние дыхательные пути, имеет специфические особенности. Микроорганизмы могут

проникать сюда беспрепятственно, поэтому здесь имеются сложные ассоциации сожительствующих микробов, образующие биопленки, имеющие поливалентную устойчивость к антибактериальным, антимикотическим и противовирусным препаратам.

Существуют и естественные факторы защиты от патогенов. Таковыми являются целостные, нормально функционирующие пограничные ткани – слизистая оболочка, а также наличие представителей нормальной микрофлоры – основных антагонистов патогенной микрофлоры (колониционный иммунитет) [9].

Принимая во внимание все хитросплетения системного и местного иммунитета, крайне оправданно применение таких иммуномодуляторов, как Полиоксидоний. Полиоксидоний создан в Государственном научном центре Института иммунологии МЗ РФ Р.В. Петровым, Р.М. Хаитовым, А.В. Некрасовым, Р.И. Атауллахановым, Н.Г. Пучковой и А.С. Ивановой. Патент на препарат выдан в 1996 г. [10]. Полиоксидоний обладает выраженной иммуномодулирующей активностью, и прежде всего действует на систему врожденного иммунитета (факторы неспецифической защиты организма, доиммунные факторы резистентности к инфекциям): клетки моноцитарно-макрофагальной системы, нейтрофилы и естественные киллеры. При его воздействии регистрируется усиление продукции провоспалительных цитокинов, то есть цитокинов, продуцируемых преимущественно клетками моноцитарно-макрофагальной системы (ИЛ-1, ИЛ-6, фактора некроза опухоли- α – ФНО- α и интерферонов) [11–13, 16, 19]. Препарат активирует синтез указанных цитокинов только при исходно низких или средних уровнях, в то время как при исходно повышенных

Достаточно распространенный фактор риска развития рекуррентных респираторных инфекций у детей, атопии у детей и взрослых, склонности к хронизации очагов воспаления – это задержка созревания адаптивной иммунной системы в постнатальном периоде

уровнях не оказывает влияния или даже несколько снижает продукцию цитокинов. Наряду с активацией клеток моноцитарно-макрофагального ряда и естественных киллеров происходит усиление функциональной активности как клеточного, так и гуморального иммунитета. Одним из главных биологических свойств препарата является его способность стимулировать антиинфекционную резистентность организма. Полиоксидоний в 1,5–2 раза усиливает способность фагоцитов периферической крови нормальных доноров убивать *S. aureus*, и это усиление носит дозозависимый характер. Препарат обладает способностью активировать кислородонезависимые механизмы бактерицидности лейкоцитов [12]. Полиоксидоний подавляет образование внеклеточных, но стимулирует образование внутриклеточных активных форм кислорода, от которых

зависит гибель бактерии в клетке. Ингибирование образования внеклеточных активных форм кислорода лейкоцитами можно рассматривать как положительный эффект этого иммуномодулятора, т. к. их избыточное образование лежит в основе повреждающего действия активированных нейтрофилов на различные ткани и органы. В конечном итоге под действием Полиоксидония активируется вся иммунная система организма. Данная активация аналогична формированию иммунной реакции в ответ на антигенный (патогенный) фактор [4]. Полиоксидоний восстанавливает сниженную иммунную защиту, сокращая риск рецидивов.

Помимо иммуномодулирующего эффекта полиоксидоний обладает детоксицирующими, антиоксидантными и мембранопротекторными свойствами, обусловленными его полимерной природой и рядом особенностей его химической структуры [1, 14, 15]. Антиоксидантное действие Полиоксидония заключается в нейтрализации свободных радикалов, вызывающих деструкцию клеток, органов и тканей, что снижает остроту воспалительного процесса.

Исследования показывают, что Полиоксидоний можно назначать как после, так и перед приемом антибиотиков или противовирусных препаратов, но наиболее эффективно его назначение одновременно с этиотропными препаратами. В этом случае по возбудителю наносится двойной удар: антибиотик или другое химиотерапевтическое средство понижает функциональную активность микроба, а иммуномодулятор повышает функциональную активность фагоцитарных клеток, за счет чего достигается более эффективная элиминация возбудителя из организма [18].

Таким образом, Полиоксидоний обладает завидной универсальностью, его можно применять при любом заболевании, связанном с изменением иммунитета. Полиоксидоний можно применять в сочетании с любыми другими лекарственными средствами, начиная с 6 мес. жизни. Полиоксидоний входит в перечень ЖНВЛП, признан ВОЗ.

Р.М. Хаитов с соавт. [15] считают, что основным критерием для назначения любого иммуномодулятора является клиническая картина заболевания, проявляющаяся в наличии хронического инфекционного воспалительного процесса, трудно поддающегося адекватному антиинфекционному лечению.

Учитывая особенности строения слизистой ротоглотки, а также процессы активации и миграции лимфоцитов в организме, целесообразным является включение иммуномодуляторов местного действия, в частности сублингвальных таблеток Полиоксидония, в комплексную терапию хронических ЛОР-болезней.

При сублингвальном применении Полиоксидоний активирует лимфоидные клетки, находящиеся в бронхах, носовой полости, евстахиевых трубах, т. е. в тех областях, которые являются входными воротами для любой инфекции из окружающей среды, следствием чего является повышение устойчивости этих органов к инфекционным агентам. Попадая прямо в очаг инфекции, Полиоксидоний

активирует неспецифические факторы защиты слизистых, снижает бактериальную колонизацию и уменьшает местное воспаление.

В России проведен целый ряд исследований по топическому применению Полиоксидония в виде эндоназальных вливаний [2], сублингвального применения препарата при хроническом тонзиллите и фарингите, хроническом среднем отите [5].

Важнейшим фактором неспецифической защиты в системе местного иммунитета является нормальная выработка слизи, которая механически затрудняет доступ микробов к клеткам эпителия верхних дыхательных путей

Все исследования доказывают безопасность применения Полиоксидония и высокую его эффективность.

После проведенного лечения отмечено улучшение клинического состояния пациентов, уменьшение гипертрофии глоточной миндалины, уменьшение бактериальной колонизации слизистой оболочки верхних дыхательных путей, нормализация показателей местного гуморального иммунитета, активация неспецифических факторов защиты слизистых (лизоцима), снижение частоты ОРВИ, уменьшение тяжести их течения.

Установлено понижение в слюне практически до нормы показателей перекисного окисления липидов (липиды, перекиси), значительно уменьшилось количество метаболитов коллагена, характеризующих активность воспалительного процесса. Снизилась активность щелочной фосфатазы и фосфолипаз А и С, заметно уменьшилась активность лактатдегидрогеназы. Указанные изменения сочетались с достоверным снижением до нормы количества лактата и пирувата, а также с увеличением на 20–40% количества лизоцима и секреторного иммуноглобулина А в слюне.

Полиоксидоний®, таблетки 12 мг, применяется у взрослых и подростков старше 12 лет для лечения и профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний (вирусной, бактериальной и грибковой этиологии), не поддающихся стандартной терапии. Полиоксидоний® используется как в стадии обострения, так и в стадии ремиссии в составе комплексной терапии:

- острых и хронических рецидивирующих инфекционно-воспалительных заболеваний ротоглотки, околоносовых пазух, верхних дыхательных путей, внутреннего и среднего уха;
- аллергических заболеваний, осложненных рецидивирующей бактериальной, грибковой и вирусной инфекцией (в т. ч. поллиноза, бронхиальной астмы);
- для реабилитации часто и длительно (более 4–5 раз в год) болеющих лиц.

В виде монотерапии:

- для профилактики рецидивирующей герпетической инфекции;

ИММУНОМОДУЛЯТОР ДЕТОКСИКАНТ АНТИОКСИДАНТ

Полиоксидоний®

Азоксимера бромид

ЗДОРОВЫЙ
ИММУНИТЕТ –
СКАЖИ
БОЛЕЗНЯМ
НЕТ!



Необходимый компонент лечения инфекций ЛОР-органов

- Быстро снимает интоксикацию, воспаление и модулирует естественный иммунный ответ
- Обеспечивает длительный безрецидивный период
- Применяется в том числе у пациентов с аллерго-, аутоиммунной и онкопатологией
- Имеет оптимальную продолжительность и схему применения

РЕКОМЕНДОВАН ПРЕЗИДИУМОМ
РОССИЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ АЛЛЕРГОЛОГОВ
И КЛИНИЧЕСКИХ ИММУНОЛОГОВ (РАКИ)



www.polyoxidonium.ru
Телефон горячей линии:
8 (495) 410-6634

НПО **ПЕТРОВАКС**ФАРМ
Препараты будущего – сегодня

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВПОКАЗАНИЯ.
ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

- для сезонной профилактики обострений хронических очагов инфекций ротоглотки, околоносовых пазух, верхних дыхательных путей, внутреннего и среднего уха;
- у иммунокомпromетированных лиц для профилактики гриппа и других острых респираторных инфекций в предэпидемический период;
- для коррекции вторичных иммунодефицитов, возникающих вследствие старения или воздействия неблагоприятных факторов.

Полиоксидоний занял достойное место в арсенале отечественных лекарственных средств и среди иммуномодуляторов, бесспорно, является препаратом первого выбора

РЕКОМЕНДУЕМЫЕ СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ

Сублингвально:

- При воспалительных процессах ротоглотки (бактериальной, вирусной и грибковой природы) – по 1 таблетке 2 раза в день через 12 ч в течение 10–14 дней. При тяжелых формах герпетической и грибковой инфекции ротовой полости – по 1 таблетке 3 раза в день через 8 ч в течение 15 дней.
- При хронических заболеваниях околоносовых пазух и хронических отитах – по 1 таблетке 2 раза в день через 12 ч в течение 5–10 дней.
- При хроническом тонзиллите – по 1 таблетке 3 раза в день через 8 ч в течение 10–15 дней.
- При хронических заболеваниях верхних дыхательных путей – взрослым по 2 таблетки 2 раза в день, подросткам по 1 таблетке 12 мг 2 раза в день через 12 ч в течение 10–14 дней.
- Для профилактики гриппа и острых респираторных инфекций – иммунокомпromетированным лицам, болеющим ОРЗ более 4 раз в год, в предэпидемический период взрослым по 2 таблетки, подросткам по 1 таблетке 2 раза в день через 12 ч в течение 10–15 дней (инструкция утверждена ФГК 28.11.01, протокол №17).

В целом Полиоксидоний является уникальным иммуномодулирующим препаратом, сочетающим в себе множество положительных качеств. Полиоксидоний занял достойное место в арсенале отечественных лекарственных средств и среди иммуномодуляторов, бесспорно, является препаратом первого выбора. Уже сегодня можно с уверенностью сказать, что применение Полиоксидония позволило существенно повысить эффективность лечения и профилактики ряда заболеваний, связанных с нарушениями иммунной системы [15].



ЛИТЕРАТУРА

1. Аршинова С.С., Пинегин Б.В., Стаханов В.А., Симонова А.В., Мазуров Д.В., Голубева Н.М., Перевезенцева Е.О. Иммуномодулятор полиоксидоний в комплексной терапии больных туберкулезом легких. *Иммунология*, 2001, 3: 35–40.
2. Вавилова В.П., Чернюк О.С., Караульнова Т.А., Тарасов Н.И. Новые пути влияния на местные факторы защиты у детей с патологией лимфоидного кольца. *Лечащий врач*, 2011, 6: 99–102.
3. Росси Джованни А. Методы диагностики и терапевтические возможности лечения рекуррентных респираторных инфекций у детей. *РМЖ*, 2014, 26: 1945–1948.
4. Дьяконова В.А., Дамбаева С.В. и др. Изучение механизма действия иммуномодулятора Полиоксидония на клеточном и молекулярном уровнях на клетках периферической крови человека в условиях *in vitro*. *Физиология и патология иммунной системы*, 2004, 8(2): 32–36.
5. Гришина Т.И., Соколова Л.Ф., Ларина В.Н. Клиническая эффективность новой пероральной лекарственной формы Полиоксидония в комплексной терапии больных воспалительными заболеваниями ЛОР-органов. *Silivium Medicum*. 2008, 10(10): 106–108.
6. Каманин Е.И., Панова Н.В. Клинико-иммунологический эффект криохирургического лечения больных хроническим гипертрофическим фарингитом. *Вестн. оториноларингологии*, 2003, 4: 58–61.
7. Караулов А.В., Ликов В.Ф., Евстигнеева И.В., Кокушков Д.В. Оценка различных методов иммуномониторинга при проведении иммунокоррекции. *Аллергология и иммунология*, 2005, 6(2): 136–137.
8. Кологривова Е.Н., Руф Е.К., Бобкова Н.В., Лебедев М.П. Клеточный состав осадка смешанной слюны у пациентов с хроническими воспалительными процессами на слизистых оболочках. *Цитология*, 2000, 5: 441–444.
9. Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Кунельская В.Я., Гуров А.В., Шадрин Г.Б. и др. Новые возможности в лечении фарингита. Метод. реком. М., 2013: 12.
10. Некрасов А.В., Пучкова Н.Г., Иванова А.С. и др. Производное поли-1,4-этиленпиперазина, обладающее иммуномодулирующей, противовирусной и антибактериальной активностью. Пат. РФ № 2073031, 1997.
11. Нестерова И.В., Сепиашвили Р.И. Иммунотропные препараты и современная иммунотерапия в клинической иммунологии и медицине. *Аллергология и иммунология*, 2000, 1(3): 18–28.
12. Пинегин Б.В., Некрасов А.В., Хаитов Р.М. Иммуномодулятор полиоксидоний: механизмы действия и аспекты клинического применения. *Цитокины и воспаление*, 2004, 3(3): 41–47.
13. Ройт А., Бростофф Дж. Мейл Д. *Иммунология*. Пер. с англ. М.: Мир, 2000: 582.
14. Романова А.В., Латышева Т.В. Применение полиоксидония в комплексной терапии больных с тяжелой формой бронхиальной астмы. *Иммунология*, 2002, 6: 372–376.
15. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Полиоксидоний: новые аспекты применения. *Новые лекарства*, 2003, 3: 36–41.
16. Хаитов Р.М., Игнатьева Г.А., Сидорович И.Г. *Иммунология*. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 2002: 536.
17. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные иммуномодуляторы: основные принципы их применения. *Иммунология*, 2000, 5: 4–8.
18. Шульженко А.Е., Бельченко Л.В., Мановицкая А.В. Применение Полиоксидония у пациентов с эндогенным гиперкортицизмом. Полиоксидоний в комплексной терапии онкологических заболеваний (в помощь практическому врачу). СПб., 2004: 21–24.
19. Dyakonova VA, Dambaeva VA, Dambaeva SV, Khaitov RM. Study of interaction between the polyoxidonium immunomodulator and the human immune system cells. *Int. Immunopharmacol*, 2004, 15(13): 1615–1623.