

В.А. Булгакова

ФГБНУ «Научный центр здоровья детей» РАМН, Москва

Иммуномодуляторы для профилактики и лечения острых респираторных инфекций: эффективность Азоксимера бромида*

Аннотация

В обзоре представлены результаты многостороннего исследования основных свойств терапевтической молекулы Азоксимера бромид (Полиоксидоний). Анализируется опыт применения иммуномодулятора при острых респираторных инфекциях. Полиоксидоний обладает выраженной иммуномодулирующей (в том числе интерферонпродуцирующей) активностью, оказывает неспецифическое защитное действие в отношении широкого спектра патогенов, основанное не на прямом угнетении микроорганизмов, а на регуляции иммунитета макроорганизма. Кроме того, препарат имеет антиоксидантное и антиоксидантное свойства. В острый период болезни Азоксимера бромид применяется в комплексе с этиотропной терапией, а в период реабилитации или с целью иммунопрофилактики респираторных инфекций – в качестве монотерапии.

ВП – внебольничная пневмония

ГКС – глюкокортикостероиды

ЛПС – липополисахариды

ОРЗ – острые респираторные заболевания

ОРИ – острые респираторные инфекции

РИ – респираторные инфекции

IFN- γ – интерферон- γ TNF- α – α -фактор некроза опухоли

Развитие и течение многих патологических процессов, в том числе инфекционно-воспалительного, сопровождается нарушениями функционирования иммунной системы организма [1]. Все чаще традиционное этиотропное лечение инфекционных болезней усложняется развитием устойчивости патогенов к противомикробным терапевтическим средствам [2]. В связи с этим все более широкое применение в клинической практике получают методы терапии, основанные на модуляции иммунного ответа [3, 4].

Современная стратегия иммуномодулирующей терапии базируется на большом числе результатов исследований различных способов, с помощью которых иммунная система уничтожает постоянно проникающие в организм чужеродные антигены (патогены и аллергены) или возникающие в нем опухолевые клетки. Для этого она обладает сложнейшим набором постоянно взаимодействующих неспецифических (врожденных) и специфических (приобретенных) механизмов [5, 6].

Главные компоненты неспецифического иммунитета – фагоциты: нейтрофилы, моноциты (в крови) и макрофаги (в тканях), альвеолярные макрофаги (в легких), купферовские клетки (в синусах печени), синовиальные клетки (в суставных полостях), мезангиальные фагоциты (в почках) и т.д. Их основная функция – захватывать и переваривать проникающие извне микроорганизмы. К факторам врожденного иммунитета относятся также белки комплемента, белки острой фазы воспаления и цитокины. Специфический иммунитет приобретает в результате контакта организма с антигеном – «диким» (возбудителем заболевания) или «ослабленным» (входящим в состав вакцин) – и характеризуется формированием иммунологической памяти. Его клеточными носителями служат лимфоциты, а гуморальными – иммуноглобулины [7]. Существует мнение, подкрепленное результатами экспериментальных исследований и клиническим опытом, что разработка действенных и безопасных средств иммунокоррекции и методов их применения может в корне изменить тактические схемы лечения больных. Например, отсутствие эффективного контроля над многими инфекционными болезнями с помощью этиотропной химиотерапии определяет актуальность поиска альтернативных подходов, в частности основанных на модуляции противоинфекционного иммунитета [4]. В согласительном документе международной экспертной группы Комитета по изучению новых направлений в антимикробной терапии «Иммуномодуляция»,

созданного в 2005 г. Национальным исследовательским советом по инициативе Научного института аллергии и инфекционных заболеваний США, отмечено, что терапевтическая стратегия, основанная на модуляции иммунного ответа, обладает рядом преимуществ перед традиционным антимикробным лечением [8]. Иммуномодулирующая терапия, не оказывая непосредственного воздействия на патоген, не вызывает развития множественной лекарственной устойчивости среди микробов. Благодаря этому применение иммуномодуляторов в клинической практике может стать возможным решением стремительного распространения антимикробной резистентности. Иммуномодулирующая терапия позволяет значительно расширить подходы к лечению пациентов с иммунными расстройствами, у которых применение антибактериальных препаратов и вакцинации часто оказываются недостаточно эффективными [9]. Иммуномодуляторы, обладая потенциально широким спектром активности в отношении вирусов, бактерий, грибов и простейших, могут использоваться в качестве неспецифической неотложной терапии и профилактики при появлении нового возбудителя или биологической атаке [10].

Выделяют специфические и неспецифические, активные и пассивные методы иммуномодуляции. Целью активной специфической иммуно-терапии является формирование адаптивного иммунного ответа. Существенную проблему при разработке эффективных методов в этом направлении представляет требование к сохранности иммунной системы пациента (т.е. отсутствие иммунодефицита). Неспецифическая иммунотерапия менее селективна по сравнению со специфической. Ее цель – активировать работу всей иммунной системы с расчетом на усиление, в том числе защиты против конкретного антигена (патогена). Основными недостатками этого направления являются, кроме требования к иммунной системе, ее способность к адекватному ответу на стимулятор, а также проблема возможной «распыленности» этого ответа, что может привести к неэффективному расходованию ресурсов иммунной системы и преждевременному ее истощению [11].

Иммуномодуляторы – лекарственные препараты, в терапевтических дозах восстанавливающие нарушенные функции иммунной системы [12], которые применяются в следующих целях:

- повышение эффективности этиотропной противоинфекционной терапии;

Контактная информация:

Булгакова Виля Ахтямовна – д.м.н., г.н.с. отд. прогнозирования и планирования научных исследований, специализация – аллергология и иммунология, клиническая фармакология; 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, 2, стр. 1; тел.: +7(945)967-1420 (доб. 1467); e-mail: irvilbulgak@mail.ru

- увеличение длительности ремиссии и снижение частоты обострений (и госпитализаций) при хронических рецидивирующих инфекционно-воспалительных заболеваниях;
- предупреждение развития инфекционных осложнений у лиц из группы риска развития вторичной иммунной недостаточности;
- нормализация нарушенных параметров иммунного статуса при возможности его мониторинга.

В клинической практике используются три основные группы иммуномодуляторов: экзогенные, эндогенные и химически чистые (синтетические). К экзогенной группе относятся препараты микробного или растительного происхождения, нуклеиновые кислоты и др., к эндогенным – цитокины и иммунорегуляторные пептиды. В группу иммуномодуляторов цитокиновой природы входят, например, интерфероны, интерлейкины, колониестимулирующий фактор. К иммунорегуляторным пептидам принадлежат препараты тимического и костномозгового происхождения. Одним из наиболее эффективных и безопасных направлений клинического применения считается использование химически чистых (синтетических) иммуномодуляторов, среди которых выделяют низко- и высокомолекулярные соединения [13].

Все имеющиеся в медицинской литературе положения о принципах назначения иммуномодулирующей терапии в клинической практике носят лишь рекомендательный характер и требуют обязательной коррекции у каждого конкретного пациента с учетом многих факторов (возраста, заболеваний и их тяжести, особенностей проводимой базисной терапии основного заболевания и др.). При назначении иммуномодуляторов учитывают общие принципы концепции рационального использования лекарственных средств, согласно которой каждый пациент имеет право на проведение фармакотерапии, адекватной его клиническому состоянию; в дозах, соответствующих индивидуальным особенностям больного; в течение должного периода времени и по самой низкой цене [14]. Необходимыми качествами приемлемости препарата являются доказанная эффективность и безопасность препарата, отсутствие привыкания к нему, отсутствие побочных и канцерогенных эффектов, предсказуемость схемы метаболизма и пути выведения из организма, известная совместимость с другими препаратами, используемыми в комплексной терапии [15]. Иммуномодуляторы не должны вызывать чрезмерную сенсибилизацию и индукцию иммунопатологических реакций, а также потенцировать ее у других лекарственных средств [16]. Предпочтительными качествами считаются легкость доставки препарата в область назначения и возможность энтерального пути введения.

Общеизвестны выдающиеся достижения отечественной медицинской науки не только в разработке основополагающих принципов иммунотерапии [15], но и в создании и внедрении оригинальных иммуномодуляторов и вакцин нового поколения [9, 10, 12, 17]. Одной из таких отечественных разработок является оригинальная молекула Азоксимера бромид (Полиоксидоний), полученная с помощью направленного химического синтеза, но по своей структуре близкая к веществам природного происхождения. Полиоксидоний – основной представитель группы высокомолекулярных синтетических иммуномодуляторов [18].

Азоксимера бромид относится к классу водорастворимых производных гетероцепных алифатических полиаминов. Данный класс соединений не имеет аналогов в мире как по структуре, так и по свойствам. Наличие в основной цепи макромолекулы третичного атома азота открывает практически неограниченные возможности получения модификатов с широким спектром физико-химических, физиологических и фармакологических свойств. Варьирование химического строения гетероцепного полиамина, а также химического строения модифицирующих агентов и степени модификации полиамина позволяет регулировать в широких пределах указанные выше свойства [19]. Азоксимера бромид оказывает многоцелевое терапевтическое действие: иммуномодулирующее, дезинтоксикационное, антиоксидантное и мембранопротекторное. При этом молекула препарата не имеет чужеродной антигенной нагрузки, что особенно важно при лечении пациентов с аллергией [16].

Для использования в клинической практике доступны три лекарственных формы препарата: лиофилизат для приготовления раствора для инъекций и местного применения, суппозитории и таблетки.

Результаты исследований по оценке эффективности и безопасности показали, что включение Азоксимера бромид в комплексную терапию рецидивирующих респираторных инфекций (РИ), хронической рецидивирующей урогенитальной и герпес-вирусной инфекций способствует сокращению сроков лечения, снижению частоты рецидивов и осложнений в 2–4 раза, уменьшению сроков реэпитализации высыпаний, полной элиминации возбудителя из патологического материала, значительному уменьшению воспаления и интоксикации, нормализации показателей иммунного статуса [19]. Положительный клинический эффект достигнут при включении Азоксимера бромид в комплексную терапию хронических неспецифических заболеваний легких, туберкулеза, в схему лечения часто и длительно болеющих детей и взрослых [20–22].

Актуальной медицинской и социальной проблемой являются болезни органов дыхания, что обусловлено их значительной распространенностью, а также высоким риском развития тяжелых осложнений. Острые РИ (ОРИ), включая грипп, по своей частоте устойчиво занимают первое место среди инфекционных болезней [23]. Глобализация способствует возникновению новых инфекций, которые быстро распространяются и плохо поддаются традиционной терапии [24]. Остаются актуальными проблемы частых повторных инфекций дыхательных путей. Кроме того, РИ могут стать причиной обострения хронических соматических заболеваний, особенно аллергических. Известно, что РИ вызывают 70–80% обострений бронхиальной астмы [16]. Эффективным методом профилактики любой инфекции является вакцинация, приводящая к развитию специфической резистентности. В отношении большого числа респираторных возбудителей специфическая иммунопрофилактика ограничена и проводится против гриппа, пневмококковой и гемофильной инфекций; возможно также проведение специфической пассивной иммунопрофилактики респираторно-синцитиальной вирусной инфекции. Опыт показывает, что даже вакцинация только против этих инфекций позволяет существенно сократить бремя острых респираторных заболеваний (ОРЗ) [25].

Для профилактики острых инфекционных болезней органов дыхания в нашей стране на протяжении многих лет также используются методы неспецифической активации иммунной системы с применением иммуномодулирующих препаратов, в основном бактериальных вакцин и синтетических иммуномодуляторов [13, 15]. В большинстве случаев лицам с рекуррентными РИ иммуномодуляторы назначаются по клиническим показаниям, а выбор препарата осуществляется эмпирически. Исследования показали, что Азоксимера бромид повышает иммунную резистентность организма в отношении заболеваний верхних и нижних дыхательных путей, вызванных самыми разными патогенными микроорганизмами. При этом препарат оказывает неспецифическое защитное действие от широкого спектра патогенов, основанное не на прямом угнетении микроорганизмов, а на стимуляции иммунитета макроорганизма. Кроме того, Азоксимера бромид обладает выраженной антиоксидантной активностью, которая не определяется активацией иммунных механизмов. Препарат способен блокировать как растворимые токсичные вещества, так и микрочастицы, оказывающие токсическое действие в отношении живых клеток, что особенно важно при развитии РИ [9].

Измененные параметры иммунного статуса, выявляемые у пациентов, длительно и часто болеющих РИ, запускают механизм формирования хронической воспалительной патологии. Профилактические мероприятия, направленные на усиление защитных свойств слизистых оболочек верхних дыхательных путей, должны осуществляться с помощью местного (сублингвального) применения иммуномодуляторов вследствие ведущей роли местной системы защиты, препятствующей проникновению патогенных микроорганизмов в организм [8]. В открытом сравнительном исследовании на большой выборке пациентов (n=280) в возрасте 12–18 лет показана эффективность использования Полиоксидония в сочетании с витаминным комплексом (Ревит) для

профилактики острых инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей. Включение Полиоксидония в схему профилактики в сочетании с приемом витаминного комплекса способствовало снижению заболеваемости ОРЗ в 3 раза по сравнению с таковой у подростков, не получавших иммуномодулятор ($p < 0,05$), а также уменьшению частоты развития других воспалительных заболеваний (ангины, бронхиты, пневмонии) [26].

Схожие данные получены в результате открытого контролируемого рандомизированного исследования с участием 360 часто болеющих РИ пациентов в возрасте 18–60 лет, которые наблюдались в течение 5 мес. Сделан вывод о том, что сублингвальный прием Азоксимера бромид (24, 36 и 48 мг/сут в течение 10 дней) по сравнению с применением витаминного комплекса позволяет повысить эффективность профилактики ОРЗ у пациентов с рецидивирующими РИ [27].

Профилактический прием иммуномодулятора также оправдан с позиций фармакоэкономической эффективности [19]. Эффект Азоксимера бромид отмечен при профилактическом применении препарата у пациентов пожилого и старческого возраста, страдающих частыми сезонными вирусными инфекциями.

Предсезонный прием препарата, независимо от способа введения, способствовал снижению частоты и длительности обострений и госпитализации по поводу обострений хронических инфекционно-воспалительных заболеваний, а также нормализации измененных показателей иммунного статуса [28].

Для часто болеющих РИ характерна хроническая воспалительная патология лимфоузлов (хронический тонзиллит, гипертрофия небных миндалин), которая сопровождается изменением ключевых иммунологических показателей. Аденонозиллярная гипертрофия рассматривается как следствие хронического антигенного раздражения. При объективном обследовании пациентов этой группы отмечаются изменение назоцитогаммы, увеличение микробного обсеменения. После курса иммунотерапии (раствор Азоксимера бромид интраназально по схеме: 0,15 мг/кг/сут ежедневно 10 дней) у этих пациентов отмечены нормализация носового дыхания, исчезновение катаральных явлений; улучшение самочувствия (уменьшение головной боли, симптомов интоксикации); уменьшение степени гипертрофии глоточной миндалины; уменьшение бактериальной колонизации слизистой оболочки верхних дыхательных путей; нормализация показателей местного гуморального иммунитета, активация неспецифических факторов защиты слизистых оболочек (лизоцим); снижение частоты развития острой респираторной вирусной инфекции, уменьшение тяжести их течения. Ни в одном случае применения препарата не зарегистрировано общих и местных побочных реакций [29].

Эпидемиологические исследования свидетельствуют, что в основе хронического воспалительного процесса в респираторном тракте лежит не только генетическая предрасположенность организма, но и неадекватная терапия в результате того, что агрессивность патогенного фактора недооценивается, а возможности защитных сил организма переоцениваются. Вялое, затяжное, постоянно рецидивирующее течение заболевания, отсутствие адекватного ответа на антибактериальную терапию служат показанием к назначению Азоксимера бромид больным хроническим бронхитом. В открытых сравнительных и слепых плацебо-контролируемых исследованиях все пациенты получали иммуномодулятор в сочетании с комплексной терапией: антибактериальной (с учетом чувствительности флоры), муко- и бронхолитической, витаминотерапией, физиотерапией [30, 31]. Азоксимера бромид назначался в дозе 6 мг/сут внутримышечно через день до 10 инъекций. В зависимости от тяжести заболевания первая доза могла быть увеличена до 12 мг/сут. Пациенты хорошо переносили прием препарата – не отмечено аллергических и токсических реакций. Показано, что включение Азоксимера бромид в комплексную терапию хронического бронхита способствует сокращению длительности обострения заболевания, улучшению общего состояния, обусловленного уменьшением интоксикации, кашля, гиперпродукции мокроты; уменьшению дозы и длительности введения системных антибактериальных, антимикотических препаратов, системных глюкокортикостероидов (ГКС); повышению ре-

зистентности к возбудителям инфекции; улучшению лабораторных показателей: снижению лейкоцитоза и восстановлению лейкоцитарной формулы; нормализации параметров иммунного статуса; уменьшению длительности пребывания в стационаре и снижению стоимости лечения; увеличению сроков ремиссии заболевания. Доказаны эффективность, безопасность и селективность иммуномодулятора при применении в комплексной терапии у детей, страдающих рецидивирующим обструктивным бронхитом (в дозе 0,1 мг на 1 кг 1 раз в сутки с интервалом 2–3 дня, курсом 5 инъекций) [22]. При купировании обострений, возникающих после курса Полиоксидония, в 2 раза уменьшилось использование бронхоспазмолитиков, в 3 раза – ГКС.

Установлено, что включение Азоксимера бромид в комплексную терапию внебольничной пневмонии (ВП) способствует уменьшению длительности интоксикационного периода; сокращению времени регрессирования очага пневмонии по данным рентгенологических исследований (время достоверной положительной динамики начала рассасывания пневмонической инфильтрации сокращается на 19%, а время практически полного рассасывания пневмонической инфильтрации – на 26%, у больных с абсцедирующей пневмонией образуется участок пневмосклероза); уменьшению числа возможных осложнений (острой инфекционной деструкции легочной паренхимы, синдрома острого повреждения легкого, острого инфекционного миокардита, синдрома токсической почки и т.д.); нормализации параметров иммунного статуса; уменьшению на 25% длительности пребывания больных в стационаре [32]. Результаты комплексного лечения с применением Азоксимера бромид больных с тяжелым течением ВП показали преимущественное влияние препарата на клеточные эффекторные механизмы системы иммунитета, а также на нормализацию содержания провоспалительных цитокинов. Дезинтоксикационное действие препарата проявилось устранением развития бактериальной эндотоксемии и влиянием на факторы антиэндотоксинового иммунитета. Данные исследования позволили предположить, что повреждающее действие инфекционного фактора на легочную ткань зависит не только от вирулентности микроорганизма, но и от значительно измененной системы иммунитета человека. В этой связи при острой пневмонии обосновано назначение Азоксимера бромид по 6–12 мг внутримышечно или внутривенно через день в зависимости от тяжести состояния, курсом 10 инъекций.

Одной из важнейших составляющих доказанной эффективности и безопасности любого препарата, в том числе иммуномодулятора, является изученность молекулярных механизмов его действия. Установлено, что клинический эффект иммуномодуляторов зависит от особенностей химического состава и механизмов их воздействия на различные звенья иммунного ответа. В этом отношении Азоксимера бромид имеет преимущества в отличие от многих других иммунотропных средств [18, 19]. Различают два направления иммунного ответа на воздействие инфекционного антигена [7]:

- 1) центробежный механизм развития иммунного ответа (от центра к периферии), при котором происходит одновременная активация иммунокомпетентных клеток – от макрофага до В-лимфоцитов, сопровождающаяся продукцией цитокинов и интерлейкинов, инициирующих развитие как неспецифического, так и специфического иммунитета. Примером такого иммуномодулятора является Азоксимера бромид [18];

- 2) центростремительный (от периферии к центру), в основе которого лежат последовательная активация и дифференцировка Т-клеточного звена, продукция интерлейкина-2 и α -фактора некроза опухоли (TNF- α), оказывающих плеiotропное действие на различные компоненты иммунитета, в том числе и на клетки моноцитарно-макрофагальной системы, приводящие в конечном итоге к повышению активности В-звена иммунной системы.

Некоторые иммуномодуляторы (например, костномозгового происхождения) обладают способностью активировать иммунную систему в обоих направлениях [15]. Однако избирательность действия иммунотропных препаратов относительна. Вне зависимости от исходной направленности иммуномодулятора в конечном итоге в той или иной степени изменяется функциональная активность всех звеньев иммун-

ной системы. Это обусловлено тем, что главными регуляторами иммунитета, опосредующими действие на различные звенья (неспецифические и специфические) иммунной системы, являются цитокины, а они оказывают множественные и разнообразные эффекты на иммунную систему [18]. Такие особенности функционирования иммунной системы делают практически невозможным существование иммуномодулятора с селективным конечным влиянием на иммунитет. Таким образом, любой препарат, избирательно действующий на соответствующий компонент иммунитета, помимо действия на этот компонент, будет оказывать и общее неспецифическое воздействие на иммунную систему в целом. В связи с этим выбор иммуномодулирующего препарата в реальной клинической практике вызывает особые трудности. Принято считать, что для активации противоинфекционного иммунитета наиболее целесообразно применение иммуномодуляторов, воздействующих на клетки моноцитарно-макрофагальной системы, т.е. вызывающих центробежную активацию иммунитета, соответствующую естественному ходу развития иммунных реакций [12]. Кроме того, элиминация большинства патогенных микробов из макроорганизма осуществляется в конечном итоге с помощью клеток фагоцитарной системы. В связи с этим Азоксимера бромид можно рекомендовать в качестве препарата выбора при лечении инфекций, особенно у часто болеющих пациентов [19]. Препарат активирует все факторы естественной резистентности: клетки моноцитарно-макрофагальной системы, нейтрофилы и NK-клетки, вызывая повышение их функциональной активности при исходно сниженных показателях. Активация макрофагов ведет к усилению синтеза практически всех цитокинов, вырабатываемых этими клетками. Следствием этого является усиление функциональной активности факторов как клеточного, так и гуморального иммунитета. В конечном итоге под влиянием Азоксимера бромида в движение приходит вся иммунная система организма [18], и это движение соответствует естественному ходу активации иммунитета, наблюдаемому при развитии любого иммунного ответа. В то же время уникальной особенностью Азоксимера бромида является то, что при взаимодействии с моноцитами периферической крови человека он активирует синтез TNF- α только у людей с исходно низкими или средними уровнями его продукции. У лиц с исходно высокими уровнями препарат не оказывает влияния или несколько понижает продукцию этого цитокина. Такие свойства иммуномодулятора исключают минимальную возможность гиперактивации иммунной системы под его влиянием, что является важным условием применения любого иммуностроительного препарата. К серьезным преимуществам Азоксимера бромида по сравнению с другими препаратами относятся его детоксицирующие, антиоксидантные и мембраностабилизирующие свойства, что делает его идеальным препаратом для лечения и профилактики хронических инфекционных процессов. Указанные свойства Азоксимера бромида, оказывающего преимущественный эффект на клетки фагоцитарной системы, определяют и тактику его применения для лечения хронических инфекционно-воспалительных процессов у часто болеющих пациентов (хронический тонзиллит, хронический риносинусит, латентная персистирующая вирусная инфекция и др.). В этих случаях препарат должен назначаться одновременно с антибактериальной и противовирусной терапией, поскольку антибактериальный препарат или другое лекарственное средство снижают функциональную активность микроба, а иммуномодулятор повышает функциональную активность фагоцитарных клеток, за счет чего достигается более эффективная элиминация возбудителя из организма. В недавно проведенных исследованиях установлена способность Азоксимера бромида стимулировать образование интерферона, что

связывают с его воздействием на антигенпрезентирующие клетки: макрофаги и дендритные клетки. Обнаружено, что при совместном культивировании Азоксимера бромид усиливает экспрессию на мембране дендритных клеток ко-стимулирующих молекул CD80+ и CD86+, играющих исключительно важную роль в образовании иммунологического синапса с Т- и В-лимфоцитами. Полиоксидоний стимулирует процесс презентации дендритными клетками специфических антигенов Т-клеткам, что проявляется в повышенной их пролиферации и синтезе интерферона- γ (IFN- γ). Дендритные клетки, нагруженные смесью гемагглютининов и молекул Азоксимера бромида, обладали способностью стимулировать пролиферацию аутологических Т-клеток CD4+ и индуцировать синтез IFN- γ Т-клетками CD4+. Причем в последнем случае продукция этого цитокина более интенсивная, чем при активации дендритных клеток смесью гемагглютининов и липополисахаридов (ЛПС). А, как известно, ЛПС – один из наиболее сильных стимуляторов системы интерферонов [33].

Не менее важной в вопросах иммунофармакотерапии является возможность применения иммуномодуляторов при острых бактериальных и вирусных инфекциях. Применение этих препаратов не рекомендуется при острых процессах, так как это может утяжелить течение основного заболевания за счет срыва компенсаторных иммунологических реакций [18, 19]. Так, при вирусной инфекции происходит естественная активация Т-киллеров. Дополнительная активация последних иммуномодулятором может вызывать массивное разрушение тканей, инфицированных вирусом, что усугубит явления интоксикации и может привести к летальному исходу. Высокой степенью активации Т-киллеров обладают системные иммуномодуляторы тимического и бактериального происхождения, являющиеся также мощными индукторами провоспалительных цитокинов [12, 18]. В отличие от других системных иммуномодуляторов Азоксимера бромид, благодаря структурному строению его молекулы, может назначаться не только с иммунопрофилактической целью, но и в острый период инфекционно-воспалительного заболевания. Это, как уже указывалось, связано с его выраженным иммуномодулирующим, детоксицирующим и антиоксидантным эффектами.

Учитывая высокий профиль безопасности и клинико-иммунологическую эффективность, Азоксимера бромид можно применять и у детей [34–36]. Собственный опыт свидетельствует, что при рецидивирующих РИ эффективно назначение препарата в таблетках по 12 мг 2 раза в день ежедневно в течение 10 дней (с 12 лет) [35]. Полиоксидоний также можно применять интраназально или сублингвально в виде раствора лиофилизата в суточной дозе 0,15 мг/кг ежедневно в течение 5–10 дней (с 6 мес) и в свечах по 1 суппозиторию через день, на курс 10–15 суппозиториями (с 6 лет) [37].

Таким образом, Азоксимера бромид (Полиоксидоний), оказывающий многофакторное действие, благодаря не только иммуномодулирующим (в том числе интерферониндуцирующим), но и детоксицирующим и антиоксидантным эффектам, можно отнести к препаратам выбора в острый период РИ в случае его назначения одновременно с этиотропной терапией. Препарат хорошо изучен, доказаны его высокая эффективность и безопасность, оптимальна продолжительность курса введения. Для реабилитации и профилактики инфекционных заболеваний препарат можно использовать в виде монотерапии. Положительные результаты достигнуты при сублингвальном и интраназальном использовании иммуномодулятора, что расширяет наши представления о возможностях регуляции местного иммунитета и позволяет использовать препарат для предсезонной профилактики ОРВИ у детей и взрослых.

Литература

1. Крыжановский Г.Н. Некоторые общепатологические и биологические категории: здоровье, болезнь, гомеостаз, саногенез, адаптация, иммунитет. Новые подходы и определения. *Пат физиол* 2004; 3: 3–7.
2. Beceiro A., Tomás M., Bou G. Antimicrobial Resistance and Virulence: a Successful or Deleterious Association in the Bacterial World? *Clin Microbiol Rev* 2013; 26 (2): 185–230.
3. Noel M.K. Immunomodulators in infectious diseases: panoply of possibilities. *Inter Immunopharm* 2000; 22 (12): 1083–1091.
4. Караулов А.В., Калюжин О.В. Иммунотерапия инфекционных болезней: проблемы и перспективы. *Тер арх* 2013; 11: 100–108.

Полный список литературы представлен в журнале.