

Место иммуномодуляторов в педиатрической практике

Л.В.Лусс

ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии ФМБА России», Московский государственный медико-стоматологический университет

Нарушения иммунных реакций при заболеваниях разной этиологии и локализации играют решающую роль как в механизмах развития заболеваний, так и в особенностях их клинического течения, адекватности ответа на стандартную терапию, прогноз и качество жизни пациентов.

Нередко причинами более тяжелого течения заболеваний у детей и торпидности к проводимой стандартной терапии являются дисфункции иммунной системы, развивающиеся в постнатальном периоде и не связанные с генетическими дефектами (так называемая вторичная иммунная недостаточность, или вторичный иммунодефицит). В этих случаях как у детей, так и взрослых на фоне ослабленного инфекцией иммунитета формируются повышенная восприимчивость организма к разным патогенам (бактериям, вирусам, грибам) и нарушения в системе местного иммунитета, способствующие хроническому течению болезни.

Как известно, иммунная система поддерживает постоянную внутреннюю среду организма с помощью факторов врожденного и приобретенного иммунитета путем распознавания и элиминации из организма чужеродных веществ антигенной природы как экзогенного (в основном, возбудителей инфекции), так и эндогенного происхождения (клетки, измененные вирусами, ксенобиотиками, злокачественные клетки и др.) [1].

Однако существуют физиологические периоды жизни человека (ранний детский, пожилой и старческий возраст), которые характеризуются незрелостью иммунной системы или ее старением, что может сопровождаться нарушением элиминации чужеродных антигенов любого происхождения, приводить к повышению заболеваемости и торпидности к проводимой терапии.

Повышенная инфекционная заболеваемость, более тяжелое течение инфекций и торпидность к проводимой терапии чаще отмечаются в регионах с неблагоприятными экологическими и климато-географическими условиями. В иммуноэпидемиологических исследованиях, проведенных среди населения таких регионов, выявлены дисфункции иммунной системы, характеризующиеся уменьшением количества и снижением функциональной активности ее клеток, нарушением процессов их дифференцировки, пролиферации, адаптации, медиаторного взаимодействия, что клинически выражалось в повышенной инфекционной заболеваемости [2].

Сезонные колебания температуры, влажности, атмосферного давления также могут влиять на клиническое течение заболеваний. Например, сезонное похолодание (осень, зима) непосредственно связано со снижением влажности в отапливаемых помещениях, что способствует высушиванию слизистых оболочек, снижает их защитные функции в борьбе с инфекцией и способствует всплескам в этот период острых респираторных заболеваний (ОРЗ), особенно у иммунокомпromетированных лиц.

Задачи и проблемы терапии

Основные усилия клиницистов при разных заболеваниях должны быть направлены:

- на **оптимизацию этиотропной терапии**, в частности на борьбу с неоправданными назначениями антибактериальных и других средств;

- на снижение тяжести клинических проявлений заболевания;
- на **нормализацию сниженных реакций** иммунитета;
- на **профилактику осложнений**.

Нередко врачи переоценивают возможную роль бактериальной инфекции при вирусных заболеваниях и назначают антибиотики чаще, чем это необходимо. До настоящего времени антибиотики назначают 70–80% пациентов с острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ), вызванными различными вирусами. Необоснованное назначение антибактериальных препаратов при вирусных ОРВИ является причиной многих серьезных побочных эффектов, таких как:

- формирование лекарственной аллергии и псевдоаллергии к антибиотикам;
- развитие устойчивых штаммов пневмотропных бактерий;
- нарушение микрофлоры кишечника;
- повышение затрат на лечение и др.

Частое необоснованное назначение антибиотиков – одна из главных причин развития резистентности к ним и одна из важных проблем здравоохранения нашего времени. Микроорганизмы обладают столь мощной адаптационной способностью, что до сих пор не удалось создать ни одного антибиотика, к которому отдельные болезнетворные микроорганизмы не смогли бы выработать устойчивость. Во Франции, Италии, Греции, Португалии, Великобритании и других странах Европы уже не менее 30% всех возбудителей резистентны к антибиотикам, а в США к антибиотикам резистентны 60% всех патогенных микроорганизмов. В связи с этим, прежде чем назначать антибиотики, необходимо четко обосновать целесообразность их использования.

Нормализацию сниженных реакций иммунитета осуществляют путем использования препаратов, регулирующих иммунные реакции. Условно выделяют специфические и неспецифические методы регуляции иммунных реакций. В отличие от неспецифических, специфические методы регуляции иммунных реакций направлены на коррекцию иммунного ответа только в отношении определенного антигена и конкретных групп антигенов. К этим методам относятся вакцинация, введение специфических иммуноглобулинов и сывороток, специфическая адоптивная клеточная иммунотерапия.

Иммуномодуляторы

В настоящее время одной из актуальнейших проблем практически во всех областях клинической медицины, особенно педиатрии, является определение необходимости использования препаратов, восстанавливающих нарушенный иммунный ответ, в первую очередь иммуномодуляторов.

Иммуномодуляторы – это лекарственные средства, которые в терапевтических дозах восстанавливают нарушенную иммунную защиту организма от инфекционных агентов. Установлено, что клинический эффект иммуномодуляторов зависит от особенностей химического состава и механизмов их воздействия на различные звенья иммунного ответа. Эти свойства и послужили основанием для создания современной классификации иммуномодуляторов [3, 4].

В настоящее время на мировом фармацевтическом рынке предлагается более 100 коммерческих препаратов с иммуностимулирующей активностью, содержащих более 30 активных веществ.

В клинической практике широко используют микробные (экзогенные) иммуномодуляторы, представляющие рибосомы (Рибомунил) и лизаты (Бронхо-мунал, Бронхо-ваксом, ИРС-19, Имудон и др.) бактерий, и синтетические аналоги экзогенных иммуномодуляторов микробного происхождения (например, Ликопид).

Экзогенные иммуномодуляторы микробного происхождения активируют функциональную активность фагоцитов, что приводит к усилению фагоцитоза и внутриклеточного киллинга поглощенных бактерий, повышению продукции провоспалительных цитокинов, необходимых для инициации гуморального и клеточного иммунного ответа, и др.

Не менее важное значение в защите от проникновения патогенных микроорганизмов имеет местный иммунитет. В связи с этим профилактические мероприятия, направленные на усиление защитных свойств слизистых оболочек верхних дыхательных путей, необходимо решать с помощью иммуномодуляторов местного действия.

Существует несколько типов экзогенных иммуномодуляторов местного действия: препараты на основе компонентов клеточной стенки бактерий, препараты на основе нуклеиновых кислот, бактериальные лизаты. В механизме действия бактериальных лизатов важное значение имеет стимуляция фагоцитоза, презентации антигена, усиление продукции противовоспалительных цитокинов – интерлейкинов (ИЛ) -4, -10 и др.) и адьювантный эффект. Основными эффектами их действия являются: увеличение числа антителопродуцирующих клеток в слизистой оболочке, что создает основу мощного гуморального иммунного ответа; индукция синтеза антигенспецифических секреторных антител, формирование на слизистой оболочке защитной пленки из секреторных иммуноглобулинов, повышение активности альвеолярных и перитонеальных макрофагов.

Особенно полезны местные иммуномодуляторы у детей и пациентов пожилого и старческого возраста.

Среди местных экзогенных иммуномодуляторов в клинической практике наиболее часто используют ИРС-19 и Имудон.

Среди эндогенных иммуномодуляторов выделяют иммунорегуляторные пептиды тимусного и костномозгового происхождения (Т-активин, Тималин, Тимоптин, Тимоген, Вилон, Имунофан, Тимодепрессин, Бестим, Неоген и др.); Миелопид, Серамил, Бивален и др.; цитокины естественного происхождения (Лейкинферон, Суперлимф и др.) и рекомбинантные (Ронкалейкин, Беталейкин, Лейкомакс, Нейпоген и др.), интерфероны – ИФН (Реаферон, Виферон и др.) и индукторы интерферонов (Амиксин, Циклоферон и др.).

ИФН, являясь иммунорегуляторными молекулами, оказывают действие на все клетки иммунной системы, в частности на продукцию ИФН- α и фактора некроза опухоли (ФНО), синтезируемые на первых этапах иммунного ответа. ИФН – мощные стимуляторы НК-клеток, являющихся в свою очередь главным источником продукции ИФН- γ , еще задолго до начала его синтеза Т-лимфоцитами.

ИФН индуцируют синтез протеинкиназы, которая фосфорилирует один из иницирующих факторов трансляции, что приводит к активации специфической внутриклеточной рибонуклеазы, приводящей к быстрой деградации матричных РНК-вирусов. В результате не образуется иницирующий комплекс для начала трансляции, ингибируются процессы транскрипции, приводящие к прекращению репликации вирусных и торможению размножения клеток, зараженных вирусом.

Клиническая эффективность ИФН в комплексной терапии ОРВИ доказана в многочисленных исследова-

ниях. Они активно применяются при лечении гриппа, ОРВИ, герпес-вирусной инфекции (ГВИ) [5].

К наиболее перспективным и эффективным иммунотропным средствам относят иммуномодуляторы из группы химически чистых соединений, среди которых выделяют две подгруппы – низкомолекулярные и высокомолекулярные.

К иммуномодуляторам из группы низкомолекулярных соединений относятся Гепон, Галавит, Глутоксим, Аллоферон и др.

Полиоксидоний®

К высокомолекулярным химически чистым иммуномодуляторам, полученным с помощью направленного химического синтеза, относится препарат Полиоксидоний® [6].

Полиоксидоний® (Азоксимера бромид) – N-оксидированное производное полиэтиленпиперазина, по химическому строению близкое к веществам природного происхождения. Полиоксидоний является не только классическим иммуномодулятором, но и обладает выраженными антиоксидантными, детоксицирующим, мембранопротекторными и хелатирующими фармакологическими эффектами.

Выраженная иммуномодулирующая активность Полиоксидония® обусловлена его прямым воздействием на фагоцитирующие клетки, естественные киллеры и стимуляцией антителообразования.

Полиоксидоний® используют и как основу для создания новых групп высокоэффективных препаратов для лечения и профилактики различных заболеваний: как иммуноадьювант в вакцинах нового поколения (противогриппозные вакцины группы Гриппол® – Гриппол® Нео, Гриппол® Плюс, Гриппол®, аллерготропины и др.) или как носитель физиологически активных веществ, например, в препарате Лонгидаза®.

Полиоксидоний® способен повышать функциональную активность нейтрофилов, поглощать и убивать поглощенный *Staphylococcus aureus*, повышать естественную резистентность организма к экспериментальным бактериальным и вирусным инфекциям, препарат усиливает антителообразование к Т-зависимым и Т-независимым антигенам как животного, так и микробного происхождения. Усиливая цитотоксическую активность НК-клеток, особенно при их исходно пониженных уровнях, Полиоксидоний® активизирует резидентные макрофаги ретикулоэндотелиальной системы, что ведет к более быстрой элиминации из организма чужеродных агентов.

Детоксицирующие свойства Полиоксидония® обусловлены особенностями строения молекулы – высокой молекулярной массой, большим количеством разных активных групп на его поверхности, которые интенсивно адсорбируют циркулирующие в крови растворимые токсические субстанции и микрочастицы, снижая концентрацию каталитически активного двухвалентного железа, ингибируя перекисное окисление липидов, к подавлению спонтанной и индуцированной люминол- и люцегенинзависимой хемилюминесценции.

Антиоксидантные свойства Полиоксидония® связаны с его способностью к перехвату в водной среде активных форм кислорода, супероксидного аниона, перекиси водорода, гидроксильного радикала, к уменьшению концентрации каталитически активного двухвалентного железа, ингибируя перекисное окисление липидов, к подавлению спонтанной и индуцированной люминол- и люцегенинзависимой хемилюминесценции.

Мембранопротекторные свойства препарата защищают клетки от повреждающего воздействия ряда токсических веществ.

Полиоксидоний® назначают как в острой фазе, так и в фазе ремиссии заболевания. Он клинически эффективен при любых заболеваниях, протекающих в сочетании с ВИН (затяжное, часто рецидивирующее течение болезни, отсутствие адекватного ответа на стандартное лечение, раннее присоединение осложнений).

В настоящее время накоплен большой клинический опыт применения Полиоксидония® для профилактики

обострений респираторных заболеваний у детей (см. рисунок).

Полиоксидоний® в таблетированной форме (таблетки по 12 мг 2 раза в день в течение 10 сут) и в виде инъекций (внутримышечно по 0,15 мг/кг в течение 10 сут) достоверно снижает заболеваемость ОРВИ и гриппом у часто и длительно болеющих детей [7].

Полиоксидоний® применяют и в комплексном лечении гнойно-воспалительных заболеваний околоносовых пазух, среднего уха, носоглотки. Отечественный иммуномодулятор Полиоксидоний® при лечении детей с патологией лимфоглоточного кольца обеспечивает высокий клинический эффект, коррелирующий с нормализацией клинико-лабораторных и иммунологических показателей [8].

Результаты открытых сравнительных исследований, проведенных на базах клиник РГМУ и МГМСУ, доказали высокую эффективность и безопасность Полиоксидония® у детей в комплексной терапии хронического аденоидита, гиперплазии глоточной миндалины, при сочетании хронического аденоидита и тонзиллита.

На фоне комплексного лечения с использованием Полиоксидония® у пациентов стихают боль и местные признаки воспаления, нормализуются температура тела и гемограмма в течение 2–5 сут (при традиционном лечении – через 6–17 сут). Если пациенту выполняют операцию (например, аденотомию), скорость и качество заживления при применении Полиоксидония® значительно превосходят аналогичные показатели у больных, получающих стандартное лечение. По данным лабораторных методов исследования, у всех больных, в комплексное лечение которых вводили Полиоксидоний®, наблюдали снижение лейкоцитоза, уменьшение палочкоядерного сдвига, увеличение содержания моноцитов периферической крови и тенденцию к увеличению уровня гемоглобина. Кроме того, отмечено повышение функциональной активности нейтрофилов.

Полиоксидоний® используют не только в комплексном лечении заболеваний, протекающих в сочетании с иммунной недостаточностью, но и в виде монотерапии при проведении иммунореабилитационных мероприятий.

При монотерапии путем интраназального введения Полиоксидония® детям с хронической носоглоточной инфекцией у 85% детей отмечен отличный и хороший клинический эффект. Уже через 1 сут интраназального введения препарата уменьшаются интенсивность головной боли и выраженность симптомов интоксикации. На 4–5-е сутки введения Полиоксидония® достоверно улучшается носовое дыхание, а через 1 мес после лечения уменьшается гипертрофия глоточной миндалины, чего практически не наблюдается при использовании стандартного лечения.

При монотерапии Полиоксидонием® отмечена нормализация спонтанного фагоцитоза гранулоцитов, которая сохраняется в течение последующих 2 мес. Число эозинофилов нормализуется, достоверно и стойко увеличивается уровень лизоцима в назальном секрете и sIgA. Через 1 мес после лечения значительно изменяется микробный пейзаж слизистых оболочек носоглотки и полностью исчезают патогенные микроорганизмы.

Использование Полиоксидония® сублингвально оказывает профилактическое действие на разные инфекционные агенты, усиливает в организме детей и взрос-

лых иммунный ответ на широкий круг патогенов, ускоряя их уничтожение и обезвреживая возможные эндотоксины микрофлоры респираторного тракта.

Применение Полиоксидония® в комплексной терапии часто болеющих детей с частыми рецидивами ОРВИ позволяет достоверно снизить частоту и длительность обострений инфекций у детей (см. таблицу) [9].

Эффективность Полиоксидония® в комплексной терапии респираторных заболеваний, протекающих на фоне дисфункций иммунной системы у взрослых и детей, позволяет рекомендовать его для включения в стандарты лечения [5, 10].

Наиболее выраженные клинические проявления вторичной иммунной недостаточности отмечаются у больных с аутоиммунными и онкологическими заболеваниями. При многих аутоиммунных заболеваниях иммуномодуляторы противопоказаны. Однако, как показали исследования, получен высокий клинический эффект Полиоксидония® в комплексной терапии аутоиммунного тиреоидита, ревматоидного артрита [11], сахарного диабета [12], псориаза [13], витилиго и др.

К настоящему времени накоплен большой опыт применения Полиоксидония® в комплексной терапии онкологических заболеваний, в том числе в педиатрической практике [14].

Применение иммуномодуляторов в онкологии способствует снижению токсического эффекта радио- и химиотерапии, уменьшению числа инфекционных осложнений, стимуляции лейкопоза, снижению возможности рецидива заболевания. Применение Полиоксидония® во время химиотерапии у 16 детей с лимфомой Ходжкина вызывало регрессию опухолевых лимфатических узлов на 70–80% (срок наблюдения – 3 года). При приеме Полиоксидония® на фоне химиотерапии у 12 детей с гистиоцитозом наблюдалась ремиссия длительностью 45 мес [15].

Включение Полиоксидония® в комплексную терапию меланомы кожи позволяет значительно увеличить длительность и качество жизни пациентов. Так, показано, что за 3 года наблюдения из 27 больных, получавших только хирургическое лечение по поводу меланомы кожи, 11 умерли, а у 16 отмечался рецидив с метастазами. Из 5 больных, получавших хирургическое лечение и химиотерапию, за 3 года наблюдения 4 человека умерли, а у одного пациента отмечена стойкая ремиссия. В свою очередь у всех 11 больных, получавших хирургическое лечение и Полиоксидоний®, через 3 года признаков рецидива заболевания не наблюдалось [16].



Клиническая эффективность Полиоксидония® в комплексной терапии ОРВИ у часто и длительно болеющих детей [9]

Характеристика	Полиоксидоний® + стандартная терапия		Стандартная терапия	
	до лечения (n=15)	после лечения (n=15)	до лечения (n=15)	после лечения (n=15)
Длительность ремиссии ОРВИ, мес	1,5	4,5*	2	2
Длительность ОРВИ, сут	17,5±2,8	9,5±2,3*	17,8±2,8	16,6±2,8
Частота госпитализаций	20	2	2	

Выводы

В заключение следует отметить, что к основным задачам иммуностропного лечения относятся активация сниженной иммунореактивности, подавление повышенного иммунного ответа при аутоиммунных и аллергических заболеваниях и как заместительное лечение при дефектах иммунореактивности.

Перед назначением иммуномодуляторов необходимо определить показания для применения этой группы лекарственных средств, установить возможность использования конкретного препарата у пациента, предложить дозы и схемы иммуномодулирующего лечения.

К приоритетным иммуномодуляторам следует относить только те препараты, которые соответствуют основным требованиям, предъявляемым к этой группе лекарственных средств:

- имеют высокий профиль безопасности;
- могут применяться в любом возрасте, при разных сопутствующих заболеваниях любой стадии и степени тяжести;
- не взаимодействуют с другими лекарственными средствами (антибактериальными, противовирусными, противогрибковыми, сердечно-сосудистыми и др.);
- могут использоваться у больных с аллергическими заболеваниями.

Следует обратить внимание, что показанием к назначению иммуномодуляторов является наличие клинических признаков иммунной недостаточности (повышенная инфекционная заболеваемость и отсутствие эффекта от стандартной фармакотерапии). Иммуномодуляторы назначаются вместе с этиотропной терапией. Наличие только сниженных показателей в иммунограмме без клинических проявлений иммунодефицита не требует назначения иммуномодуляторов, а яв-

ляется основанием для повторного исследования показателя иммунного статуса с целью уточнения природы выявленных изменений. Нередко при повторном исследовании иммунного статуса все показатели оказываются нормальными, поскольку даже у здоровых людей возможны транзиторные снижения параметров иммунной системы. Здоровым лицам иммуномодуляторы не назначают.

Литература

1. Хаитов Р.М. Взаимодействие клеток иммунной системы: физиологические и медицинские аспекты иммунитета. *Аллерг. и клин. иммунол.* 1999; 1: 6–20.
2. Журавлева А.И. Клинико-иммунологическая оценка состояния здоровья персонала производства химико-металлургической переработки урана. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2000.
3. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Иммуномодуляторы и некоторые аспекты их клинического применения. *Клин. мед.* 1996; 74 (8): 7–12.
4. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Механизм действия и клиническое применение иммуномодуляторов. *Аллерг., астма и клин. иммунол.* М., 2003; 8: 43–9.
5. Караулов А.В., Ликов В.Ф. Иммунотерапия респираторных заболеваний. *Руководство для врачей.* М., 2004.
6. Петров Р.В., Хаитов Р.М., Некрасов А.В. и др. Полиоксидоний – иммуномодулятор последнего поколения: итоги 3-летнего клинического применения. *Аллерг., астма и клин. иммунол.* 1999; 3: 3–6.
7. Михайленко А.А., Макаренко О.С., Самошин О.А., Сизякова Р.И. Профилактика гриппа и ОРЗ с помощью сублингвального применения Полиоксидония. *Иммунология.* 2005; 4: 214–7.
8. Вавилова В.П. и др. Применение отечественного иммуномодулятора Полиоксидония в практике лечения детей с патологией лимфоглоточного кольца. *Иммунология.* 2003; 1: 43–6.

Рекомендован Президиумом Российской Ассоциации Аллергологов и Клинических Иммунологов

ПОЛИОКСИДОНИЙ®

АЗОКСИМЕРА БРОМИД

**ИННОВАЦИОННЫЙ ПРЕПАРАТ КОМПЛЕКСНОГО ДЕЙСТВИЯ:
ИММУНОМОДУЛЯТОР ДЕТОКСИКАНТ АНТИОКСИДАНТ**

ЛОР

ГИНЕКОЛОГИЯ
УРОЛОГИЯ

ПЕДИАТРИЯ

ИММУНОЛОГИЯ

ИММУНОМОДУЛЯТОР
ДЕТОКСИКАНТ
АНТИОКСИДАНТ

АЛЛЕРГОЛОГИЯ

ХИРУРГИЯ

ДЕРМАТОЛОГИЯ

ТЕРАПИЯ

Применение Полиоксидония способствует:

- Более быстрой нормализации общих и местных клинических симптомов
- Купированию болевого синдрома
- Сокращению сроков лечения
- Ранним положительным изменениям при инструментальных методах исследований
- Нормализации СОЭ, лейкоцитоза, лейкоцитарной формулы, иммунологических показателей
- Увеличению длительности ремиссии



ПОЛИОКСИДОНИЙ® Включен в перечень ЖНВЛС

(Распоряжение правительства РФ от 29 марта 2007г. №376-р)

* Жизненно Необходимые и Важнейшие Лекарственные Средства

Группа Компаний
ПЕТРОВАКС
Препараты будущего – сегодня

9. Дзеранова Р.Г. Особенности клинико-иммунологической характеристики детского населения Северной Осетии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2004.
10. Калинина Н.М. Применение Полиоксидония у часто и длительно болеющих детей. *Signatura* СПб., 2006; 2: 27–33.
11. Гришина Т.И., Ларина В.Н. и др. Применение Полиоксидония в комплексной терапии ревматоидного артрита. *Иммунология*. 2002; 6: 365–70.
12. Гришина Т.И. Лечение гнойно-септических осложнений у больных диабетом. Механизм действия и клиническое применение отечественного иммуномодулятора Полиоксидоний. М., 2003; с. 46–7.
13. Кунгуров Н.В., Филимонкова Н.Н., Тузанкина И.А. Иммуномодулятор Полиоксидоний в терапии больных с псориатической болезнью. *Иммунология*. 2003; 1: 38–42.
14. Караулов А.В. Полиоксидоний в клинической практике. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
15. Киселев А.В., Гордина Г.А. и др. Опыт клинического применения иммуномодулятора Полиоксидония у детей с лимфомой Ходжкина и гистиоцитозом из клеток Лангерганса. *Иммунология*. 2002; 6: 370–2.
16. Монахов А.С., Анисимов В.В., Барчук А.С. Определение клинической и цитогенетической эффективности иммуно-терапии Полиоксидонием у больных меланомой кожи. *Terra Medica* 2004; 3: 6–9.

———— * ————