

**В.А. Булгакова**

ФГБУ «НЦЗД», г. Москва

# Практика клинического применения азоксимера бромида (Полиоксидоний®) для терапии и профилактики респираторных инфекций\*

В ОБЗОРЕ ПРЕДСТАВЛЕНЫ РЕЗУЛЬТАТЫ РАЗНОСТОРОННЕГО ИЗУЧЕНИЯ ОСНОВНЫХ СВОЙСТВ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ МОЛЕКУЛЫ АЗОКСИМЕРА БРОМИДА (ПОЛИОКСИДОНИЙ®). АНАЛИЗИРУЕТСЯ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИММУНОМОДУЛЯТОРА У БОЛЬНЫХ РЕСПИРАТОРНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ. ПОЛИОКСИДОНИЙ® ОБЛАДАЕТ ВЫРАЖЕННОЙ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ (В ТОМ ЧИСЛЕ ИНТЕРФЕРОН-ПРОДУЦИРУЮЩЕЙ) АКТИВНОСТЬЮ, ОКАЗЫВАЕТ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЕ ЗАЩИТНОЕ ДЕЙСТВИЕ В ОТНОШЕНИИ ШИРОКОГО СПЕКТРА ПАТОГЕНОВ, ОСНОВАННОЕ НЕ НА ПРЯМОМ УГНЕТЕНИИ МИКРООРГАНИЗМОВ, А НА РЕГУЛЯЦИИ ИММУНИТЕТА МАКРООРГАНИЗМА. КРОМЕ ТОГО, ПРЕПАРАТ ОБЛАДАЕТ АНТИТОКСИЧЕСКИМИ И АНТИОКСИДАНТНЫМИ СВОЙСТВАМИ. В ОСТРЫЙ ПЕРИОД ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЛИОКСИДОНИЙ РЕКОМЕНДУЕТСЯ НАЗНАЧАТЬ В КОМПЛЕКСЕ С ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИЕЙ, А В ПЕРИОД РЕАБИЛИТАЦИИ ИЛИ С ЦЕЛЬЮ ПРОФИЛАКТИКИ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВОЗМОЖНО ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА В КАЧЕСТВЕ МОНОТЕРАПИИ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ИММУННАЯ СИСТЕМА, ИММУНИТЕТ, РЕЗИСТЕНТНОСТЬ, ИНФЕКЦИИ, ВОСПАЛЕНИЕ, ОРГАНЫ ДЫХАНИЯ, ОСТРЫЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ, ПОЛИОКСИДОНИЙ.

**Контактная информация:**

Виля Ахтямовна Булгакова

Email: [irvilbulgak@mail.ru](mailto:irvilbulgak@mail.ru)

Современная патология характеризуется наличием двух взаимосвязанных и взаимообусловленных процессов: ростом числа хронических инфекционных заболеваний, вызываемых условно-патогенными или оппортунистическими микроорганизмами, и снижением иммунологической резистентности населения, что наблюдается практически во всех развитых странах [1, 2]. Сегодня известно, что развитие и течение многих патологических процессов, в том числе инфекционно-воспалительных, сопровождается нарушениями функционирования иммунной системы организма. В то же время все чаще традиционное этиотропное лечение инфекционных болезней усложняется развитием устойчивости патогенов к

**V.A. Bulgakova**

FSBI «scсH», MOSCOW, Russia

## The practice of clinical use of azoximer bromide for therapy and prevention of respiratory infections

THE REVIEW PRESENTS THE RESULTS OF VARIOUS STUDYING THE BASIC PROPERTIES OF THE DOMESTIC THERAPEUTIC MOLECULES AZOXIMERI BROMIDUM (POLYOXIDONIUM). ANALYZED THE EXPERIENCE OF APPLICATION OF IMMUNOMODULATOR IN PATIENTS WITH RESPIRATORY DISEASES. POLYOXIDONIUM HAS EXPRESSED IMMUNOMODULATORY (INCLUDING INTERFERON-PRODUCING) ACTIVITY HAS NONSPECIFIC PROTECTIVE EFFECT AGAINST A BROAD RANGE OF PATHOGENS THAT ARE NOT BASED ON DIRECT INHIBITION OF MICROORGANISMS, AND ON THE REGULATION OF IMMUNITY OF AN ORGANISM. IN ADDITION, THE DRUG HAS ANTITOXIC AND ANTIOXIDANT PROPERTIES. IN THE ACUTE PERIOD OF POLYOXIDONIUM RECOMMENDED APPOINTING, IN COMBINATION WITH ETIOTROPIC THERAPY AND DURING REHABILITATION OR PREVENTION OF INFECTIOUS DISEASES THE DRUG USE AS MONOTHERAPY.

**KEY WORDS:** THE IMMUNE SYSTEM, IMMUNITY, RESISTANCE, INFECTION, INFLAMMATION, RESPIRATORY DISEASES, ACUTE RESPIRATORY DISEASES, IMMUNOMODULATORS, POLYOXIDONIUM.

противомикробным терапевтическим средствам [3]. В связи с этим все более широкое применение в клинической практике получают методы терапии, основанные на модуляции иммунного ответа [4].

Современная стратегия иммуномодулирующей терапии базируется на огромном фактическом материале и подробном исследовании 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 врожденных и приобретенных механизмов [5, 6]. Главные компоненты врожденного иммунитета — фагоциты: нейтрофилы, моноциты (в крови) и макрофаги (в тканях), альвеолярные макрофаги (в легких), купферовы клетки (в синусах печени), синовиальные клетки (в суставных полостях), мезангиальные фагоциты (в почках) и т. д., основная функция которых состоит в захвате и переваривании проникающих извне микроорганизмов. К факторам врожденного иммунитета относятся также белки комплемента, белки острой фазы и цитокины. Приобретенный (адаптивный) иммунитет формируется в результате контакта организма с антигеном — «диким» (возбудителем заболевания) или «ослабленным» (входящим в состав вакцин) — и характеризуется формированием иммунологической памяти. Его клеточными носителями являются 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. Кроме того, иммуномодулирующая терапия позволяет значительно расширить подходы к терапии пациентов с иммунными расстройствами, у которых проведение антибактериальной терапии и вакцинации часто оказываются недостаточно эффективными [9]. Наконец, иммуномодуля-

торы, 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].

Все опубликованные к настоящему времени методы иммуномодуляции можно разделить на антиген-специфические и антиген-неспецифические, активные и пассивные. Конечной целью активной антиген-специфической иммунотерапии является формирование адаптивного иммунного ответа. Главной проблемой при разработке эффективных методов в этом направлении является требование к сохранности иммунной системы пациента (т. е. отсутствие иммунодефицита). Антиген-неспецифическая иммунотерапия менее селективна по сравнению с антиген-специфической. Ее цель — активировать работу всей иммунной системы с расчетом на усиление, в том числе и иммунитета к конкретному антигену (патогену). Сложность использования такого подхода определяется, как и в случае антиген-специфической иммунотерапии, необходимостью сохранности способности иммунной системы к адекватному ответу на стимулятор, а также возможной «распыленностью» 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] и применяющиеся с целью:

- повышения эффективности этиотропной противоинфекционной терапии;
- увеличения длительности ремиссии и снижения частоты обострений (и госпитализаций) при хронических рецидивирующих инфекционно-воспалительных заболеваниях;
- предупреждения развития инфекционных осложнений у лиц групп риска по развитию вторичной иммунной недостаточности;
- нормализации нарушенных параметров иммунного статуса при возможности его мониторинга.

В настоящее время 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 препаратам относятся 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 низкомолекулярные и высокомолекулярные соединения [13].

Все имеющиеся к сегодняшнему дню 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, сопутствующих патологических состояний и их тяжести, особенностей проводимой базисной терапии основного заболевания и многих других). При назначении иммуномодуляторов учитывают общие принципы концепции рационального использования лекарств, 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 подобные свойства у других медикаментов [16]. Предпочтительным качеством считается легкость доставки препарата в область назначения и возможность энтерального пути введения.

Общеизвестны выдающиеся достижения отечественной медицинской науки не только в разработке основополагающих принципов иммунотерапии, но и в создании и внедрении оригинальных иммуномодуляторов и вакцин нового поколения [8—10, 12, 13, 17]. Одной из таких отечественных разработок является оригинальная молекула азоксимера бромида (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]. Полиоксидоний обладает многоцелевым терапевтическим действием: иммуномодулирующим, дезинтоксикационным, антиоксидантным и мембранопротекторным эффектами. При этом молекула препарата не имеет чужеродной антигенной нагрузки, что особенно важно в лечении пациентов с аллергией [16].

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

Результаты углубленных исследований эффективности и безопасности препарата показали, что включение Полиоксидония в комплексную терапию рецидивирующих респираторных инфекций, хронической рецидивирующей урогенитальной и герпесвирусной 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 был достигнут при включении Полиоксидония в комплексную терапию хронических неспецифических заболеваний легких, туберкулеза, 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 серьезных осложнений. Острые респираторные инфекции, 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. Остаются актуальными проблемы частых повторных инфекций дыхательных путей. Кроме того, респираторные инфекции могут стать причиной обострения хронических соматических заболеваний, особенно аллергических. Известно, что респираторные инфекции вызывают до 70—80% обострений бронхиальной астмы [24]. 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, сегодня также возможно проведение специфической пассивной иммунопрофилактики респираторно-синцитиальной вирусной инфекции. Но даже вакцинация только против этих инфекций позволяет существенно сократить время острых респираторных заболеваний [25].

Для профилактики острых инфекционных болезней органов дыхания в нашей стране многие годы 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 респираторными инфекциями иммуномодуляторы назначаются по клиническим показаниям, а выбор препарата осуществляется эмпирически.

Исследования показали, что Полиоксидоний 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, Полиоксидоний обладает выраженной антиоксидантной активностью, которая не определяется активацией иммунных механизмов. Препарат способен блокировать как растворимые токсические вещества, так и микрочастицы, оказывающие токсическое действие в отношении живых клеток, что особенно важно при развитии респираторной инфекции [9].

Измененные параметры иммунного статуса, выявляемые у длительно и часто болеющих респираторными инфекциями пациентов, 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 группе 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 совместно с приемом витаминного комплекса способствовало снижению заболеваемости острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ) в 3 раза по сравнению с подростками, не получавшими иммуномодулятор ( $p<0,05$ ), а также уменьшению частоты других воспалительных заболеваний (ангины, бронхиты, пневмонии) [26].

Схожие данные были представлены в результате открытого контролируемого рандомизированного исследования с участием 360 часто болеющих респираторными инфекциями пациентов обоего пола в возрасте 18—60 лет, пациенты наблюдались в течение 5 мес. В результате этих исследований сделан вывод о том, что сублингвальный прием Полиоксидония (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 респираторными инфекциями [27].

Профилактический прием Полиоксидония также оправдан с позиций фармакоэкономической эффективности [19]. Эффект Полиоксидония был 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 респираторными инфекциями лиц характерна хроническая воспалительная патология лимфоузлов (хронический тонзиллит, гипертрофия небных миндалин), которая сопровождается изменением ключевых иммунологических показателей. Адено tonsиллярная гипертрофия рассматривается как следствие хронического анти-

генного раздражения. При объективном обследовании этой группы пациентов отмечаются изменение назоцитогаммы, увеличение микробного обсеменения. После курса терапии Полиоксидонием (интраназально по схеме 0,15 мг/кг в сутки ежедневно 10 дней) у таких 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 (лизоцим); снижение частоты ОРВИ, 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 респираторного тракта 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 Полиоксидония больным хроническим бронхитом. В открытых сравнительных и слепых плацебо-контролируемых исследованиях все пациенты получали Полиоксидоний совместно с комплексной терапией: антибактериальной (с учетом чувствительности флоры), муко- и бронхолитической, витаминотерапией, физиотерапией [22, 30, 31]. Препарат назначался в дозе 6 мг/сут внутримышечно через день до 10 инъекций. В зависимости от тяжести заболевания первая доза Полиоксидония могла быть увеличена до 12 мг/сут. Пациенты хорошо переносили прием препарата: не было отмечено аллергических и токсических реакций. Исследования показали, что включение Полиоксидония 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; повышению резистентности по отношению к инфекционным агентам; улучшению лабораторных показателей: снижению лейкоцитоза и восстановлению лейкоцитарной формулы; нормализации параметров иммунного статуса; уменьшению длительности койко-дней и снижению стоимости лечения; увеличению сроков ремиссии заболевания [31]. Доказана эффективность, безопасность и селективность иммуномодулятора при применении в комплексной терапии у детей, страдающих рецидивирующим обструктивным бронхитом (препарат назначали в дозе 0,1 мг на 1 кг массы тела 1 раз в сутки с интервалом 2—3 дня, курсом 5 инъекций) [22]. При купировании обострений, после проведенного курса Поли-

оксидония, в 2 раза уменьшилось использование бронхоспазмолитиков, в 3 раза — глюкокортикостероидов.

Установлено, что включение Полиоксидония в комплексную терапию внебольничной пневмонии 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); снижению 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 длительности койко-дней на 25% [32]. Результаты комплексного лечения с применением Полиоксидония больных с тяжелым течением внебольничной пневмонии показали преимущественное влияние препарата на клеточные эффекторные механизмы системы иммунитета, а также на нормализацию содержания провоспалительных цитокинов. Дезинтоксикационное действие препарата проявилось устранением развития бактериальной эндотоксинемии и влиянием на факторы антиэндотоксинового иммунитета [33]. Таким образом, несомненно тот факт, 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 Полиоксидония по 6–12 мг внутримышечно или внутривенно через день в зависимости от тяжести состояния, курсом в 10 инъекций [32].

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 Полиоксидоний® имеет преимущества в отличие от многих других иммуностропных средств [18, 19].

Различают два направления иммунного ответа на воздействие инфекционного антигена [13]:

- центростремительный механизм развития иммунного ответа (от центра к периферии), когда происходит одновременно активация иммунокомпетентных клеток от макрофага до В-лимфоцитов, сопровождающаяся каскадом выработки цитокинов и интерлейкинов, инициирующих развитие как врожденного, так и приобретенного иммунитета. Примером такого иммуномодулятора является Полиоксидоний® [18];
- центробежный (от периферии к центру), в основе которого лежит последовательная активация и дифференцировка Т-клеточного звена, моноцитарно-макрофагальной системы, выработкой интерлейкина 2 (IL-2) и фактора некроза опу-

холи-альфа (TNF $\alpha$ ), обладающих плейотропным действием на различные компоненты иммунной системы, что вызывает в конечном итоге повышение активности В-звена иммунной системы. Такой способностью, например, обладают иммуномодуляторы тимического происхождения [13].

Некоторые иммуномодуляторы (например, миелипид) обладают способностью активировать иммунную систему в обоих направлениях [15]. Однако избирательность действия иммуностропных препаратов относительна. Вне зависимости от исходной направленности иммуномодулятора в конечном итоге в той или иной степени изменяется функциональная активность всех звеньев иммунной системы. Это обусловлено тем, что главными регуляторами иммунитета, опосредующими действие на различные звенья (неспецифические и специфические) иммунной системы, являются цитокины, а они обладают множественными и разнообразными эффектами на иммунную систему [18]. Такие особенности функционирования иммунной системы делают практически невозможным существование иммуномодулятора с абсолютно селективным конечным эффектом на иммунитет. Таким образом, любой препарат, избирательно действующий на соответствующий компонент иммунитета, помимо эффекта 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. Для активации противоинфекционного иммунитета наиболее целесообразным является применение иммуномодуляторов, воздействующих на клетки моноцитарно-макрофагальной системы, то есть вызывающих центростремительную активацию иммунитета, соответствующую естественному ходу развития иммунных реакций. Кроме того, элиминация большинства патогенных микробов из макроорганизма осуществляется в конечном итоге с помощью клеток фагоцитарной системы. Следовательно, Полиоксидоний можно рекомендовать препаратом первого 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 Полиоксидония 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 Полиоксидония является то, что при взаимодействии с моноцитами периферической крови человека он активирует синтез TNF $\alpha$  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 Полиоксидония исключают минимальную возможность гиперактивации иммунной системы под его влиянием, что является важным условием применения любого иммуностимулирующего препарата. Серьезным преимуществом Полиоксидония по сравнению с другими препаратами являются его детоксицирующие, антиоксидантные и мембраностабилизирующие свойства, что делает его идеальным препаратом для лечения и профилактики хронических инфекционных процессов. Указанные свойства Полиоксидония, обладающего преимущественным эффектом 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 Полиоксидония стимулировать образование интерферона (IFN), что связывают с его воздействием на антигенпрезентирующие клетки (макрофаги и дендритные клетки). Обнаружено, что при совместном культивировании Полиоксидоний® 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 антигенов Т-клеткам, что проявляется в повышенной их пролиферации и синтезе IFN-у. Дендритные клетки, нагруженные смесью гемагглютининов и молекулы азоксимера бромиды, обладали способностью стимулировать пролиферацию аутологических CD4+ Т-клеток и индуцировать синтез CD4+ Т-клетками IFN-у. Причем в последнем случае продукция этого цитокина была более интенсивной, чем при активации дендритных клеток смесью гемагглютининов и липополисахаридов (ЛПС). А как известно, ЛПС — одни из наиболее сильных стимуляторов системы интерферонов [34].

Не менее важным в вопросах иммунокоррекции является возможность применения иммуномодуляторов при острых бактериальных и вирусных инфекциях. Их назначение 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 вызвать массивное разрушение тканей, инфицированных вирусом, что усугубит явления интоксикации и может привести к летальному исходу. Высокой степенью активации Т-киллеров обладают иммуномодуляторы тимического и бактериального происхождения (Рибомунил,

Бронхомунал, Ликопид и др.), являющиеся также мощными индукторами провоспалительных цитокинов [13, 18]. В отличие от других системных иммуномодуляторов Полиоксидоний®, 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, Полиоксидоний® можно применять и у детей [35, 36]. Собственный опыт свидетельствует, что при рецидивирующих респираторных инфекциях 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 10—15 суппозиториями (с 6 лет).

Таким образом, Полиоксидоний®, обладающий многофакторным действием, не только иммуномодулирующим (в том числе и интерферон-индуцирующим), но детоксицирующим и антиоксидантным эффектами, можно отнести к препаратам выбора в острый период респираторной инфекции при его назначении одновременно с этиотропной терапией. Препарат хорошо изучен, доказана его высокая эффективность и безопасность, оптимальна продолжительность курса введения. Для реабилитации и профилактики инфекционных заболеваний препарат можно использовать в виде монотерапии. Интересные результаты достигнуты при сублингвальном и интраназальном использовании Полиоксидония, что расширяет наши представления о возможностях регуляции местного иммунитета и позволяет использовать препарат для предсезонной профилактики ОРЗ у детей и взрослых.

---

## ЛИТЕРАТУРА

1. Брико Н.И., Покровский В.И. Глобализация и эпидемический процесс. *Эпидемиол. и инфекц. болезни.* 2010, № 4, с. 4-10.
2. Атауллаханов Р. И., Гинцбург А.Л. Иммунитет и инфекция: динамическое противостояние живых систем. *Детские инфекции.* 2005, № 4, с. 11-21.
3. Beceiro A., Tomas M., Bou G. *Antimicrobial Resistance and Virulence: a Successful or Deleterious Association in the Bacterial World? Clin. Microbiol.* 2013, v. 26, p. 185-230.
4. Караулов А.В., Калюжин О.В. Иммунотерапия инфекционных болезней: проблемы и перспективы. *Тер. архив.* 2013, № 85, с. 100-108.
5. Козлов И.Г. Сигнальные рецепторы врожденного иммунитета: новая молекулярная мишень для диагностики и терапии воспалительных заболеваний. *Вестн. РАМН.* 2011, № 1, с. 42-50.

6. Пащенко М.В., Пинегин Б.В. Физиология клеток врожденной иммунной системы: дендритные клетки. *Иммунология*. 2006, № 27, с. 368-378.
7. Алексеев Л.П., Хаитов Р.М. Регуляторная роль иммунной системы в организме. *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова*. 2010, № 96, с. 787-805.
8. National Research Council. *Treating Infectious Diseases in a Microbial World: Report of Two Workshops on Novel Antimicrobial Therapeutics*. Washington, DC: The National Academies Press. 2006, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK19846/>.
9. Лусс Л.В., Некрасов А.В., Пучкова Н.Г. и соавт. Роль иммуномодулирующей терапии в общеклинической практике. *Иммунология*. 2000, № 5, с. 34-38.
10. Семенов Б.Ф., Зверев В.В., Клименко С.М. Гипотеза о связи так называемых неинфекционных заболеваний с инфекционными возбудителями. *Новости вакцинопрофилактики. Вакцинация*. 2004, № 4, с. 3-4.
11. Waldmann T.A. *Immunotherapy; past, present and future*. *Nat. Med.* 2003, v. 9, p. 269-277.
12. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные иммуномодуляторы. классификация, механизм действия. *Рос. Аллергол. Журн.* 2005, № 4, 30-43.
13. Иммунотерапия: руководство под ред. Р.М. Хаитова, Р.И. Атауллаханова. М., «ГЭОТАР-Медиа». 2011, 672 с.
14. Юшков В.В. Качественная информация рациональному использованию иммунокорректоров. *Вестн. Уральской медицинской академической науки*. 2011, № 2, с. 76-77.
15. Иммуномодуляторы и вакцинация. Под редакцией М.П. Костинова, И.Л. Соловьевой. М., «Мпресс». 2013, 272 с.
16. Булгакова В.А., Балаболкин И.И. Иммунофармакотерапия детей с аллергическими болезнями. *Педиатр. фармакол.* 2006, № 3, с. 22-29.
17. Костинов М.П., Чучалин А.Г., Чебыкина А.В. Поствакцинальный иммунитет к гриппу у впервые и повторно вакцинированных больных с бронхолегочной патологией. *Иммунология*. 2011, № 32, с. 306-310.
18. Пинегин Б.В., Некрасов А.В., Хаитов Р.М. Иммуномодулятор Полиоксидоний: механизмы действия и аспекты клинического применения. *Цитокины и воспаление*. 2004, № 3, с. 41-47.
19. Полиоксидоний в клинической практике. Под ред. А.В. Караулова. *Сер. Актуальные вопросы медицины*. М., «ГЭОТАР-Медиа». 2008, 135 с.
20. Применение Полиоксидония и Лонгидазы в комплексной терапии больных туберкулезом орган (Врачебный консилиум). 2009, № 11, с. 21-23.
21. Латышева Т.В., Сетдикова Н.Х. Эффективность иммуномодулирующей терапии у больных ХНЗЛ. *Леч. врач.* 2000, № 3, с. 19-22.
22. Шувалова Ю.В., Ахвердиева Т.Б., Герасимова Н.Г. и соавт. Клинико-лабораторная эффективность полиоксидония в комплексной терапии синдрома рецидивирующей бронхиальной обструкции у детей. *Современные проблемы науки и образования*. 2013, № 2, (Электронный журнал), [www.science-education.ru/108-8968](http://www.science-education.ru/108-8968).
23. Малеев В.В., Михайлова Е.В., Чудакова Т.К. и соавт. Клинико-эпидемиологическая характеристика гриппа в постпандемический период. *Саратовский научно-мед. журн.* 2013, № 9, с. 186-192.
24. Булгакова В.А., Балаболкин И.И., Сеп^а Т.Б. Респираторная вирусная инфекция у детей и подростков с аллергической патологией. *Детские инфекции*. 2005, № 4, с. 17-24.
25. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Ильин А.Г. и соавт. Научные исследования в педиатрии: направления, достижения, перспективы. *Рос. педиатр. журн.* 2013, № 5, с. 4-14.
26. Михайленко А.А., Макаренко О.С., Самошин О.А., Сизякова Р.И. Профилактика гриппа и ОРЗ с помощью сублингвального применения Полиоксидония. *Иммунология*. 2005, № 4, с. 214-217.
27. Скачков М.В. Безопасность и эффективность Поли-оксидония для профилактики ОРЗ у длительно и часто болеющих пациентов. *Мед. вестн.* 2006, № 3, с. 13-16.
28. Джалилов Х.Н., Царуева Т.В., Саидов М.С., Газиев Г.М. Полиоксидоний в комплексной терапии больных пожилого и старческого возраста с хроническим бактериальным простатитом. *Вестн. Дагестанской гос. мед. академии*. 2012, № 2, с. 56-60.
29. Вавилова В.П., Перевощикова Н.К., Ризо А.А. и соавт. Применение отечественного иммуномодулятора Полиоксидония в практике лечения детей с патологией лимфоглоточного кольца. *Аллергол. и иммунол. в педиатрии*. 2005, № 1, с. 47-53.
30. Лопаткина В.А., Ширшев С.В., Иванова А.С. Использование Полиоксидония в комплексной терапии детей, страдающих рецидивирующим обструктивным бронхитом. В сб.: *Механизм действия и клиническое применение отечественного иммуномодулятора Полиоксидония (в помощь практическому врачу)*. М., 2003, с. 53-56.
31. Караулов А.В., Самойлова Н.М., Кокушков Д.В. Исследование изменений апоптоза лимфоцитов и гранулоцитов периферической крови у пациентов с хроническим обструктивным бронхитом на фоне комплексной терапии с включением Полиоксидония. *Иммунология*. 2007, № 2, с. 93-95.
32. Караулов А.В., Мавзютова Г.А., Фазлыева Р.М. и соавт. Клинико-иммунологические особенности внебольничной пневмонии, иммунокоррекция. Уфа, «Мир печати». 2010, 182 с.
33. Моисеева Е.Л., Соловьев К.И., Гришенков Г.В. Опыт клинического применения Полиоксидония в комплексной терапии заболеваний органов дыхания. СПб, «Signatura». 2006, № 1, с. 3-13.
34. Пинегин Б.В., Варфоломеева М.И. Влияние иммуномодулятора на синтез интерферона. *Леч. врач.* 2010, № 10, с. 2-5.
35. Булгакова В.А., Балаболкин И.И., Ларькова И.А., Седова М.С. Комбинированная иммунотерапия у детей с атопической бронхиальной астмой и частыми острыми респираторными инфекциями. *Вопр. совр. педиатрии*. 2008, № 7, с. 123-124.
36. Харламова Ф.С., Учайкин В.Ф., Кузьменко Л.В. и соавт. Опыт применения иммуномодулятора полиоксидоний для лечения ОРИ у детей. *Эффективная фармакотерапия*. 2013, № 13, с. 12-21.

Рекомендован Президиумом Российской Ассоциации Аллергологов и Клинических Иммунологов

# ПОЛИОКСИДОНИЙ®

АЗОКСИМЕРА БРОМИД

Иновационный 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 ЖНВЛП

(Распоряжение правительства РФ от 30.07.2012 №1378-р)

\*Жизненно Необходимые и Важнейшие Лекарственные Препараты)

 НПО  
**ПЕТРОВАКСФАРМ**  
Препараты будущего – сегодня