

---

РУКОВОДСТВО ДЛЯ ВРАЧЕЙ

---

# ИММУНОТЕРАПИЯ

2-е издание, переработанное и дополненное

Под редакцией

Р.М. Хаитова, Р.И. Атауллаханова, А.Е. Шульженко



Москва  
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА  
«ГЭОТАР-Медиа»  
2020

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Участники издания. ....	6
Список сокращений и условных обозначений. ....	14
Предисловие к первому изданию (Р.М. Хаитов, Р.И. Атауллаханов) ...	22
Предисловие ко второму изданию (Р.М. Хаитов, Р.И. Атауллаханов, А.Е. Шульженко) .....	24
<b>Глава 1.</b> Принципы иммунокоррекции (Р.И. Атауллаханов) .....	26
<b>Глава 2.</b> Иммуностропные лекарственные средства: определение, классификация, механизмы действия и области клинического применения (Р.М. Хаитов, М.В. Пащенко, Б.В. Пинегин) .....	46
<b>Глава 3.</b> Вторичные иммунодефицитные состояния. Междисциплинарные аспекты применения иммуномодулирующей терапии в клинической практике (Р.М. Хаитов, Н.И. Ильина, Л.В. Лусс, Т.В. Латышева) .....	71
<b>Глава 4.</b> Пептиды тимуса как иммуномодулирующие препараты (А.А. Ярилин, А.Д. Донецкова) .....	94
<b>Глава 5.</b> Иммуноглобулины в клинической практике (Т.В. Латышева, Н.Х. Сетдикова, Е.А. Латышева) .....	105
<b>Глава 6.</b> Интерфероны и индукторы интерферонов (Ф.И. Ершов, А.Н. Наровлянский) .....	123
<b>Глава 7.</b> Лечебное применение цитокинов (А.С. Симбирцев) .....	148
<b>Глава 8.</b> Антицитокиновая терапия (А.С. Симбирцев) .....	173
<b>Глава 9.</b> Бактериальные иммуномодуляторы и их место в иммуномодулирующей терапии (А.В. Пронин, А.В. Санин, А.Л. Гинцбург) .....	191
<b>Глава 10.</b> Острые респираторные заболевания и их осложнения (О.А. Сафонова, А.В. Пичугин, Е.Ш. Кожемякина, Н.А. Малышев, Р.И. Атауллаханов) .....	213
<b>Глава 11.</b> Особенности иммуностропной терапии при хронических инфекционно-воспалительных процессах в бронхолегочной системе (Т.В. Латышева, Ю.А. Горностаева, М.И. Варфоломеева) .....	248
<b>Глава 12.</b> Бронхиальная астма (Н.И. Ильина, О.М. Курбачева) .....	259
<b>Глава 13.</b> Респираторные аллергические заболевания у детей (И.И. Балаболкин, В.А. Булгакова, И.А. Ларькова) .....	276
<b>Глава 14.</b> Иммунотерапия атопического дерматита (О.Г. Елисютина, Е.С. Феденко) .....	286
<b>Глава 15.</b> Дерматомикозы (Ю.С. Бутов, В.Ю. Васенова, А.В. Пичугин, Е.Ш. Кожемякина, Р.И. Атауллаханов) .....	306
<b>Глава 16.</b> Гнойные хирургические инфекции (А.Ш. Гармаев) .....	329
<b>Глава 17.</b> Рецидивирующие гнойные инфекции кожи (Т.В. Латышева, Н.Х. Сетдикова, Е.В. Ващенко) .....	338
<b>Глава 18.</b> Эпидермальные опухоли кожи (В.А. Молочков, А.Ю. Кладова) .....	346

<b>Глава 19.</b> Лучевые язвы кожи ( <i>В.В. Пасов, А.К. Курпешева, О.В. Терехов, В.А. Рожнов</i> ) .....	355
<b>Глава 20.</b> Трофические язвы при хронической венозной недостаточности ( <i>В.Ю. Богачев, Л.И. Богданец, А.В. Пичугин, Р.И. Атауллаханов</i> ) .....	361
<b>Глава 21.</b> Герпесвирусная инфекция ( <i>А.Е. Шульженко, И.Н. Зуйкова, Р.В. Щубелко</i> ) .....	371
<b>Глава 22.</b> Эпштейна–Барр вирусная инфекция ( <i>А.Е. Шульженко, Р.В. Щубелко, И.Н. Зуйкова</i> ) .....	382
<b>Глава 23.</b> Цитомегаловирусная инфекция ( <i>А.Е. Шульженко, Р.В. Щубелко, И.Н. Зуйкова</i> ) .....	396
<b>Глава 24.</b> Инфекция, вызванная вирусом герпеса человека 6-го типа ( <i>А.Е. Шульженко, Р.В. Щубелко, И.Н. Зуйкова</i> ) .....	405
<b>Глава 25.</b> Иммунотерапия герпесвирусных инфекций ( <i>А.Е. Шульженко, И.Н. Зуйкова, Р.В. Щубелко</i> ) .....	417
<b>Глава 26.</b> Герпесвирусная инфекция у детей ( <i>А.Г. Боковой, М.Э. Таратина</i> ) .....	439
<b>Глава 27.</b> Хронические уретриты и простатиты ( <i>Ю.Г. Аляев, В.А. Григорян, Е.В. Шпоть, С.Н. Алленов</i> ) .....	454
<b>Глава 28.</b> Хронический бактериальный простатит ( <i>С.В. Попов</i> ) .....	463
<b>Глава 29.</b> Хронические неосложненные инфекции нижних мочевых путей у женщин ( <i>В.А. Григорян, Е.А. Султанова, Е.В. Шпоть</i> ) .....	472
<b>Глава 30.</b> Рецидивирующие формы урогенитальной хламидийной инфекции ( <i>М.А. Гомберг, Ю.Н. Перламутров, А.М. Соловьев</i> ) .....	484
<b>Глава 31.</b> Рецидивирующий урогенитальный кандидоз ( <i>Ю.Н. Перламутров, А.М. Соловьев, Д.А. Любопытова</i> ) .....	494
<b>Глава 32.</b> Урогенитальный трихомониаз ( <i>Э.А. Баткаев</i> ) .....	502
<b>Глава 33.</b> Рецидивирующие остроконечные кондиломы у больных папилломавирусной инфекцией ( <i>Ю.Н. Перламутров, А.М. Соловьев</i> ) .....	513
<b>Глава 34.</b> Возможности коррекции иммунных нарушений при ранних формах сифилиса с целью профилактики развития серорезистентности ( <i>Э.А. Баткаев, Н.В. Баткаева</i> ) .....	520
<b>Глава 35.</b> Иммунотерапия вирусных гепатитов ( <i>В.Ф. Учайкин, А.Л. Россина, С.Б. Чуелов</i> ) .....	544
<b>Глава 36.</b> Хронические болезни кишечника ( <i>А.И. Парфенов, И.Н. Ручкина</i> ) .....	554
<b>Глава 37.</b> Язвенный колит ( <i>И.Л. Халиф, Н.С. Малахова, А.В. Пичугин, Р.И. Атауллаханов</i> ) .....	563
<b>Глава 38.</b> Дисбактериоз у детей ( <i>А.Г. Боковой, Е.А. Лыкова, Л.Ф. Маккавеева</i> ) .....	578
<b>Глава 39.</b> Острые кишечные инфекции бактериальной и вирусной этиологии у детей ( <i>А.А. Новокшионов, В.Ф. Учайкин</i> ) .....	591

---

<b>Глава 40.</b> Современные методы иммунотерапии в онкологии ( <i>З.Г. Кадагидзе</i> ) . . . . .	605
<b>Глава 41.</b> Иммунотерапия рака. Моноклональные антитела и их терапевтическая активность. Противоопухолевые вакцины ( <i>Р.М. Хаитов, В.М. Манько</i> ) . . . . .	626
<b>Глава 42.</b> Иммунотерапия рака. Цитокины и молекулярно- клеточные противоопухолевые конструкции. Адресная доставка лекарственных средств ( <i>Р.М. Хаитов, В.М. Манько</i> ) . . . . .	646
<b>Глава 43.</b> Рак почки ( <i>Ю.Г. Аляев, В.А. Григорян, Е.В. Шпоть</i> ) . . . . .	664
<b>Глава 44.</b> Вакцинация с целью иммунореабилитации ( <i>О.В. Шамшева</i> ) . . . . .	671
<b>Глава 45.</b> Возможности иммунотерапии эндокринных заболеваний ( <i>А.В. Мановицкая, Е.И. Марова, А.Е. Шмельженко</i> ) . . . . .	685
<b>Список цитируемой и рекомендуемой литературы и интернет-источников . . . . .</b>	<b>700</b>

## ПРИНЦИПЫ ИММУНОКОРРЕКЦИИ

*Р.И. Атауллаханов*

Понятие «коррекция иммунитета» подразумевает лечение, направленное на усиление ослабленной иммунной защиты, исправление дисбаланса протекающих иммунных реакций, ослабление патологически активных иммунных процессов и подавление аутоагрессивных иммунных реакций. В данной главе рассмотрены лишь принципы усиления иммунной защиты и исправления дисбаланса в иммунных реакциях при лечении инфекционных заболеваний.

### КОГДА НЕОБХОДИМО АКТИВИРОВАТЬ ИММУННУЮ ЗАЩИТУ?

Прежде всего определим медицинские показания для активации иммунитета (табл. 1-1). Очевидная необходимость усиления иммунитета возникает при его ослаблении, которое принято называть иммунодефицитным состоянием или недостаточностью иммунитета.

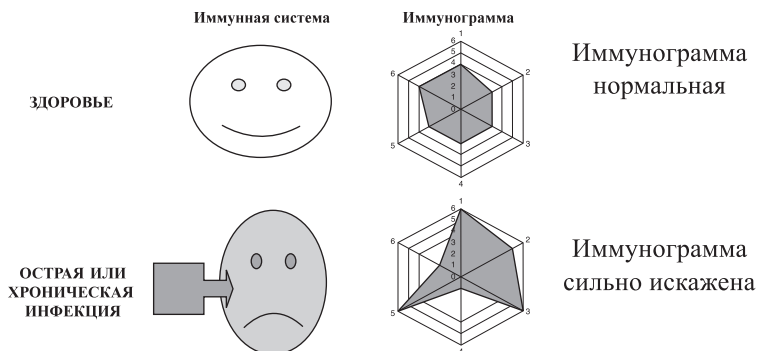
*Таблица 1-1*

#### Когда необходимо активировать иммунитет

Ослабление иммунитета
Оппортунистические инфекции (герпетические вирусы, грибы рода <i>Candida</i> и другие условные патогены)
Контагиозные инфекции (вирусы, бактерии, простейшие, грибы)
Хронические инфекционно-воспалительные процессы
Хронические язвы и незаживающие раны

Безусловная потребность в активации иммунитета возникает при лечении оппортунистических инфекций, вызванных герпесвирусами, грибами рода *Candida* или обширной группой условно-патогенных возбудителей, вызывающих нередко тяжелые, а порой смертельные заболевания на фоне ослабленного иммунитета.

Не только оппортунистические, но и истинно контагиозные инфекции протекают значительно тяжелее на фоне ослабленного иммунитета, а также различных хронических патологических состояний, таких как сахарный диабет (СД), сердечная недостаточность, онкологические и другие заболевания. В принципе помогать иммунной системе в борьбе с патогенами необходимо



**Рис. 1-1.** Опасно ли вторгаться в работу иммунной системы?

В состоянии здоровья иммунная система в порядке, иммунограмма сбалансирована, нет необходимости вмешиваться в работу иммунной системы. При острой или хронической инфекции, особенно при неблагоприятном варианте заболевания, инфекционный агент и синтезируемые им субстанции сильно искажают или подавляют работу иммунной системы. В такой ситуации необходимо вмешиваться, помогать иммунной системе в ее борьбе с инфекцией

при тяжелом течении любых инфекционных заболеваний, вызванных вирусами, бактериями, простейшими или грибами.

При хронических воспалительных процессах, обусловленных персистирующей или латентной инфекцией, без активации иммунной защиты невозможно добиться удовлетворительных результатов лечения. Сам факт хронизации инфекции свидетельствует о несостоятельности иммунной защиты, которая оказалась неспособной избавить организм от инфекции в остром периоде заболевания. Общеизвестно, что в оптимальном варианте защиты острая инфекция должна завершаться полной победой макроорганизма в среднем в течение 2–4 нед от начала заболевания. Если этого не происходит, если возбудитель поселяется в организме и заболевание приобретает затяжное, а затем хроническое течение, то неэффективность иммунной защиты очевидна. Признаки перехода острого инфекционного воспаления в затяжное или хроническое и тем более наличие хронического инфекционного процесса, который продолжается месяцы или годы, служат верным указанием на несостоятельность иммунитета и, следовательно, на необходимость его активации.

Похожая ситуация наблюдается и с лечением хронических язв и незаживающих ран. Следует помнить, что функции иммунитета не ограничены лишь борьбой с вторгшимся возбудителем. После ликвидации инфекционного агента и удаления из организма веществ инфекционной природы иммунная система обязана восстановить повреждения, причиненные инфекцией. Разрушенные патологическим процессом ткани должны элиминироваться, а возникшие дефекты необходимо заменить новой тканью. В идеале вместо утраченной возникает такая же вновь созданная ткань. Если это невозможно, то места повреждений заполняются соединительной тканью в виде солидного рубца или диффузного фиброза. Наличие хронической язвы или незаживающей раны свидетельствует, что по какой-то причине иммунная система защищает от инфекции, но не может восстановить поврежденные

ткани или сформировать рубец вместо поврежденной ткани. Иными словами, наблюдается сбой на завершающих репаративных стадиях иммунного процесса. Из этого следует, что для успешного лечения хронической язвы или незаживающей раны также необходимо активировать механизмы иммунной репарации.

Как при любом другом лечении, главный принцип врача при проведении иммунокорригирующей терапии — **не навреди!** В связи с этим очень часто возникает принципиальный вопрос, не опасно ли вмешиваться в работу иммунной системы, ведь она очень сложна и высокочувствительна. Ответ прост. Если в организме все в порядке, то действительно не следует вторгаться в работу иммунной системы. Если же организм болен, произошло проникновение возбудителя и налицо неблагоприятное развитие острого инфекционного процесса или же патоген давно и прочно устроился в организме хозяина, сформировав хроническое патологическое состояние, то рассуждать о возможном вреде иммунокоррекции уже неуместно. Произошедшее инфекционное вторжение внесло такие сильные искажения в иммунный статус, каких не принесет ни один из иммунокорригирующих препаратов, разрешенных для медицинского применения (рис. 1-1). Необходимо отбросить сомнения и помогать иммунной системе в ее борьбе с инфекцией. Однако проводить коррекцию иммунитета нужно со знанием дела.

## **ЧЕГО МОЖНО ДОСТИЧЬ, АКТИВИРУЯ ИММУНИТЕТ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ?**

Рассматривая целесообразность иммунокоррекции при лечении инфекционно-воспалительных заболеваний, стоит сразу обозначить принципиальные результаты, которые могут быть достигнуты с ее помощью (табл. 1-2 и 1-3).

*Таблица 1-2*

### **Вероятные результаты применения иммуномодулятора при остром инфекционном воспалении**

Уменьшение глубины повреждений в воспаленной ткани
Сокращение сроков санации и выздоровления
Снижение риска смертельных осложнений в тяжелых случаях
Предотвращение перехода острого воспаления в хроническое
Предотвращение формирования устойчивых штаммов возбудителей инфекций

*Таблица 1-3*

### **Вероятные результаты применения иммуномодулятора при хроническом инфекцион- ном воспалении**

Значительное уменьшение проявлений болезни или полное выздоровление
Существенное увеличение продолжительности ремиссии между обострениями рецидивирующей инфекции

Как было отмечено, в данной главе речь идет в основном об активации иммунитета. Лекарственные препараты, активирующие иммунитет, принято называть **иммуностимуляторами** и **иммуномодуляторами (ИМ)**. При остром инфекционном воспалении применение иммуномодулятора уменьшит глубину повреждений в воспаленной ткани, сократит сроки выздоровления. Если инфекционным воспалением тяжело поражены такие жизненно важные органы, как мозг, сердце, почки, печень и др., применение иммуномодулятора снизит риск летального исхода. Кроме того, иммуномодулятор предотвратит переход острого воспаления в хроническое и значительно снизит вероятность селекции устойчивых к лекарственным препаратам штаммов возбудителя инфекции.

На последнем утверждении стоит остановиться подробнее. Этиотропная терапия, как правило, значительно снижает количество возбудителя инфекции в организме больного человека. Лечение острой инфекции с помощью антибактериального, противовирусного, противогрибкового или антипаразитарного средства обычно проводится в течение 1–3 нед. За это время количество возбудителя в организме больного может уменьшаться в тысячи или даже миллионы раз. Однако в эти же сроки возбудитель инфекции может изменяться, мутировать, что довольно часто приводит к селекции штаммов, обладающих механизмами устойчивости к тому этиотропному лекарству, которым проводилось лечение. Словом, этиотропное лечение выступает в роли жесткого фактора биологического отбора новых штаммов возбудителя, которые устойчивы к примененному лечению. После возникновения такого устойчивого мутанта дальнейшее лечение становится неэффективным.

Относительно небольшое количество «недобитых», теперь уже мутантных, микроорганизмов обеспечит новый всплеск инфекционного процесса или его хронизацию. В течение лет такие устойчивые к лекарствам штаммы распространяются по всему миру, вызывая множество случаев заболеваний, резистентных к этиотропному лечению. Именно по этой причине ученым приходится разрабатывать все новые и новые поколения антибиотиков, противовирусных и антигрибковых лекарств. Этого не пришлось бы делать, если бы в каждом случае лечения инфекции этиотропное лечение сочеталось с применением иммуномодулирующих препаратов. Активированная иммунная система легко и эффективно справится с «недобитками», с тем небольшим количеством возбудителя инфекции, на которого уже не действует этиотропное лекарство. Следовательно, применение иммуномодулятора в сочетании с этиотропным лечением предотвратит формирование устойчивых к лекарствам штаммов микроорганизмов.

При лечении хронического инфекционного воспаления применение иммуномодулятора позволит значительно уменьшить проявления болезни и в оптимальном варианте полностью избавит от болезни. Применение иммуномодулятора при рецидивирующем течении хронической инфекции позволит существенно увеличить продолжительность ремиссии, снизит не только частоту обострений, но и интенсивность клинических проявлений болезни при ее обострении.

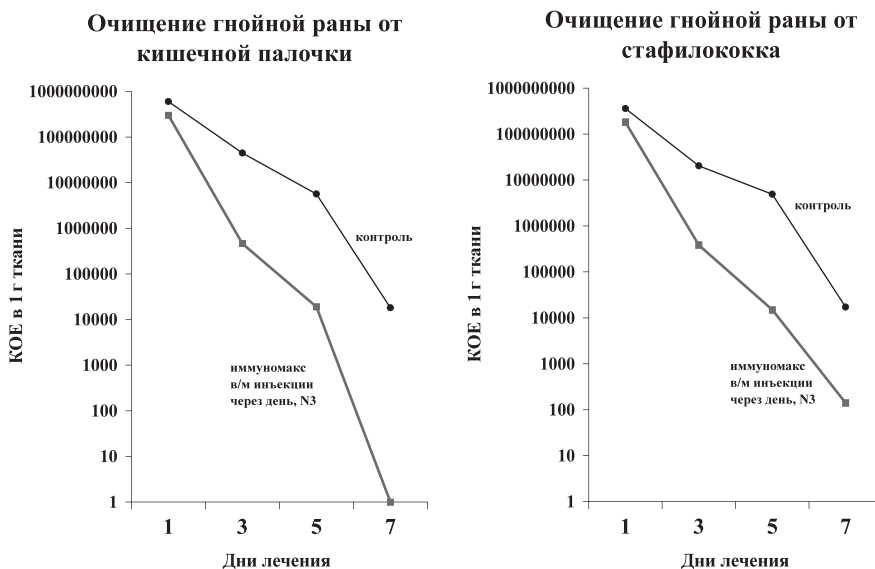


## ПРИМЕРЫ И УРОКИ ПРИМЕНЕНИЯ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ИНФЕКЦИЙ

Рассмотрим некоторые конкретные примеры применения иммуномодуляторов при лечении острых и хронических инфекций. Затем извлечем из этих примеров принципиальные выводы о том, каких полезных результатов можно ожидать от применения иммуномодуляторов при лечении инфекционных и воспалительных процессов.

**Пример первый.** Острая гнойная инфекция мягких тканей, вызванная септическими бактериями (*Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*). На рис. 1-2 представлена динамика обсемененности гнойной раны золотистым стафилококком и кишечной палочкой. Отчетливо видно, что применение иммуномодулятора Иммуномакс<sup>▲</sup> вместе со стандартными местными хирургическими процедурами значительно ускорило процесс заживления. После всего лишь одной инъекции Иммуномакса<sup>▲</sup> на 3-й день лечения количество высеванных стафилококков и колибактерий было в 500–1000 раз меньше, чем в контрольной группе без введения Иммуномакса<sup>▲</sup>. Такая значительная активация антибактериальной иммунной защиты с помощью иммуномодулятора существенно сократила сроки элиминации возбудителей, ускорила окончательную санацию раны и ее заживление (Чадаев А.П. и др., 2004).

**Пример второй.** Острая ротавирусная кишечная инфекция. Лечение проводили с применением иммуномодулятора или без него (контрольная группа).



**Рис. 1-2.** Ускоренная санация гнойной раны.

Экспериментальная модель острой гнойной инфекции у морских свинок. Рана размером 2 см<sup>2</sup> искусственно инфицирована 1,8 млрд микробных клеток патогенных штаммов *Staphylococcus aureus* 150 и *Escherichia coli* 20. Применение Иммуномакса<sup>▲</sup> в сочетании со стандартными местными хирургическими процедурами значительно ускорило очищение раны от возбудителей и ее заживление

ИМ Гепон<sup>▲</sup>, который больные принимали внутрь, действовал на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, непосредственно по месту локализации инфекционного процесса. У больных, получавших базисную терапию (контрольная группа), клинические проявления болезни, в частности диарея, рвота, боли в животе, явления токсикоза и лихорадка продолжались в течение 2–4 дней, однако освобождение от ротавируса продолжалось до 12–18 дней.

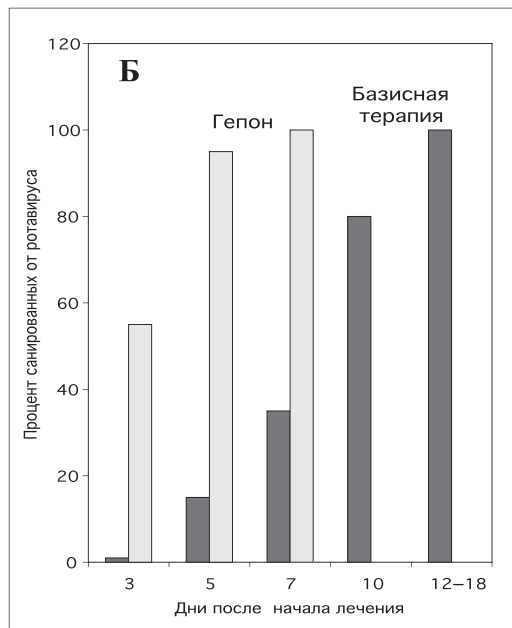
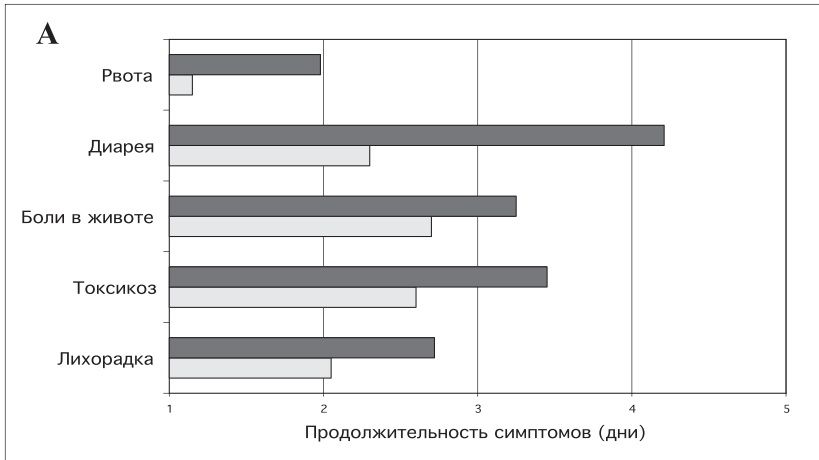
Применение Гепона<sup>▲</sup> в дополнение к базисной терапии приводило к статистически достоверному сокращению продолжительности клинических симптомов и выраженному ускорению избавления реконвалесцентов от ротавируса. Так, уже на 5–7-й день лечения у 95–100% больных ротавирус не выявлялся (Новокшенов А.А. и др., 2004). На рис. 1-3 представлена динамика клинического и этиологического выздоровления.

**Пример третий.** Хроническая вирусная инфекция, в частности инфекция вирусом папилломы человека (ВПЧ). Заболевание проявлялось рецидивирующим ростом остроконечных кондилом на коже и слизистых оболочках гениталий. Неоднократные удаления кондилом не приводили к излечению. В течение 3–4 нед после удаления кондиломы вырастали вновь. В биоматериале, полученном при удалении кондилом, методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) выявляли дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) вируса, что доказывало персистирующую ВПЧ-инфекцию. После очередного удаления кондилом больные получили курс инъекций Иммуномакса<sup>▲</sup>. Результаты лечения представлены на рис. 1-4.

Непосредственно перед процедурой удаления у всех (100%) больных имелись кондиломы, в среднем по 15 кондилом у одного больного. ДНК ВПЧ детектировалась в биоптатах эпителия с мест кондиломатозного роста у 62–64% больных. Через 3 мес после удаления кондилом и проведения инъекций Иммуномакса<sup>▲</sup> только у одной (2%) больной были обнаружены 2 кондиломы. У остальных 98% больных рост кондилом прекратился. ДНК ВПЧ детектировалась в биоматериале эпителия лишь у 19–24% больных. Следовательно, активация противовирусной иммунной защиты с помощью Иммуномакса<sup>▲</sup> привела к элиминации вируса или сокращению его количества ниже порога чувствительности метода детекции у 2/3 больных. Рецидивный рост кондилом как клиническое проявление инфекции прекратился у 98% больных (Соловьев А.М., Перламутров Ю.Н., Атауллаханов Р.И., Пичугин А.В., 2004).

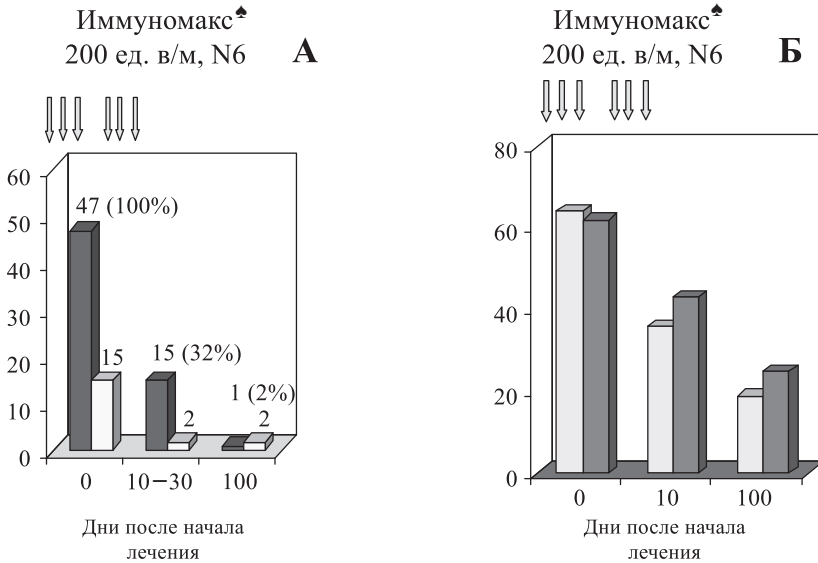
**Пример четвертый.** Рецидивирующая герпесвирусная инфекция. Реактивация вируса простого герпеса (ВПГ) служит прекрасным маркером ослабления иммунитета. Наиболее тяжелое течение болезни, проявляющееся частыми рецидивами герпетических высыпаний, наблюдается на фоне иммунодефицитных состояний. На рис. 1-5 представлены результаты лечения рецидивирующего генитального герпеса (ГГ) с помощью иммуномодулятора Иммуномакса<sup>▲</sup> (Буданов П.В., 2004).

До лечения у обследованных больных количество рецидивов ГГ варьировало от 3 до 13 в год, в среднем 5,4 рецидива в год. Лечение проводилось Иммуномаксом<sup>▲</sup> в виде монотерапии. В течение первого года после курса инъекций Иммуномакса<sup>▲</sup> у 40% больных не было ни одного рецидива ГГ, у остальных больных частота рецидивов значительно сократилась. В среднем по группе регистрировалось 1,7 рецидива в год. Следовательно, активация



**Рис. 1-3.** Применение иммуномодулятора Гепона<sup>▲</sup> для лечения острой ротавирусной инфекции: А — продолжительность основных симптомов болезни. По оси абсцисс — день от начала лечения, по оси ординат — симптомы болезни. Темные столбики — контрольная группа, светлые столбики — группа больных, получавших по 1 мг Гепона<sup>▲</sup> внутрь 2 раза в день в течение 3 дней.

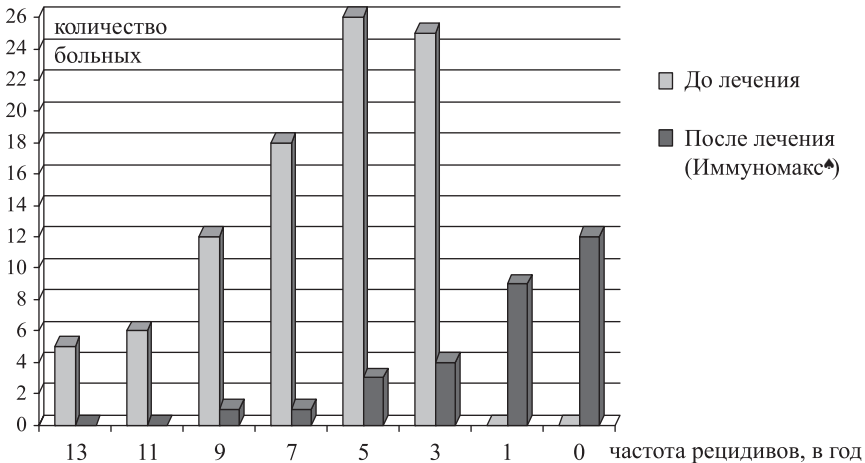
Б — динамика санации больных от ротавируса. По оси абсцисс — день от начала лечения. По оси ординат — процент больных, санированных от ротавируса к указанному дню. Темные столбики — контрольная группа, светлые столбики — группа больных, получавших по 1 мг гепона внутрь 2 раза в день в течение 3 дней



**Рис. 1-4.** Результаты применения иммуномодулятора Иммуномакса<sup>▲</sup> для лечения ВПЧ-инфекции и связанного с ней рецидивного роста остроконечных кондилом:

А — динамика клинических проявлений ВПЧ-инфекции. По оси ординат — число больных с кондиломами (темные столбики) и среднее количество кондилом в расчете на одного больного (светлые столбики). По оси абсцисс — дни после удаления кондилом.

Б — динамика этиологического излечения. По оси ординат — процент больных, у кого методом ПЦР была обнаружена ДНК ВПЧ. По оси абсцисс — дни после удаления кондилом



**Рис. 1-5.** Уменьшение частоты обострений генитального герпеса после лечения Иммуномаксом<sup>▲</sup>.

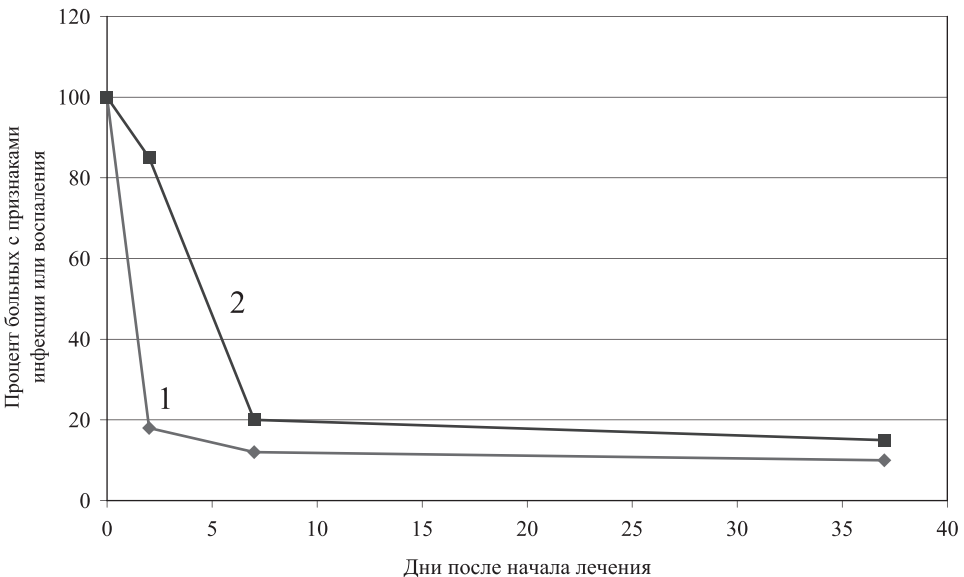
По оси абсцисс — число рецидивов генитального герпеса за год, по оси ординат — количество больных с указанной частотой рецидивов. Представлено распределение больных по частоте рецидивов до лечения (светлые столбики) и после курса инъекций иммуномакса (200 ЕД внутримышечно, 6 инъекций, темные столбики)

иммунной защиты с помощью Иммуномакса<sup>▲</sup> позволила уменьшить частоту рецидивов ГГ более чем в 3 раза.

**Пример пятый.** Хроническая рецидивирующая грибковая инфекция, а именно рецидивирующий урогенитальный кандидоз, устойчивый к лечению противогрибковыми лекарственными средствами. Клиническое исследование проведено у 50 человек, среди которых были 40 женщин, страдающих кандидозным вульвовагинитом, и 10 мужчин, страдающих кандидозным баланопоститом. В качестве иммуномодулятора применяли Гепон<sup>▲</sup>. Препарат в виде 0,04% водного раствора (разовая доза 2 мг) апплицировали местно на пораженные инфекцией слизистые оболочки влагалища, преддверия влагалища или на кожу крайней плоти. Аппликации повторяли через день. Курс лечения состоял из 3–5 аппликаций. О результатах лечения судили по клиническим проявлениям хронического кандидоза и по данным микробиологического исследования на наличие и количество псевдомицелиев кандид в биоматериале с пораженных слизистых оболочек и кожи.

На рис. 1-6 представлены результаты применения Гепона<sup>▲</sup> для лечения рецидивирующего кандидоза. Клинические признаки воспаления слизистой оболочки влагалища и кожи крайней плоти (краснота, отечность, болезненность и зуд) практически прекращались в первые 1–2 дня после аппликации Гепона<sup>▲</sup>. По прошествии 1 мес после окончания терапии клиническое излечение наблюдалось у 90% больных.

Этиологическое излечение было более медленным. Уменьшение количества псевдомицелиев кандид в мазках из биоматериала, полученного



**Рис. 1-6.** Эффективность применения Гепона<sup>▲</sup> при лечении урогенитального кандидоза.

На пораженные слизистые оболочки и кожу 50 больных (40 женщин, 10 мужчин) наносили 0,04% раствор Гепона<sup>▲</sup>. Аппликации повторяли через день, применив на курс лечения 3–5 аппликаций. Представлена динамика клинических признаков воспаления слизистой оболочки влагалища и кожи крайней плоти (1) и процента больных (2), в мазках которых обнаруживалось обилие псевдомицелиев кандид

с пораженных слизистых оболочек и кожи, начинало проявляться в течение 1-й недели после начала аппликаций Гепона<sup>▲</sup> и продолжалось в течение последующего месяца. Через 1 мес после лечения Гепоном<sup>▲</sup> у 84% больных не обнаруживалось псевдомицелиев кандид, у остальных 16% кандидоз продолжался.

Рассмотренные выше клинические примеры позволяют выявить принципиальные **варианты ответа организма** на применение иммуномодулятора при лечении инфекционно-воспалительных заболеваний (табл. 1-4). Включение иммуномодулятора в протоколы лечения **ускоряет клиническое выздоровление, способствует элиминации возбудителя, предотвращает развитие рецидивов инфекции.**

Таблица 1-4

**Принципиальные варианты ответа на применение иммуномодулятора при лечении инфекционно-воспалительных заболеваний**

Ускоренное клиническое выздоровление
Более эффективная элиминация возбудителя инфекции
Предотвращение рецидивов инфекции
Преодоление резистентности к лекарственным препаратам

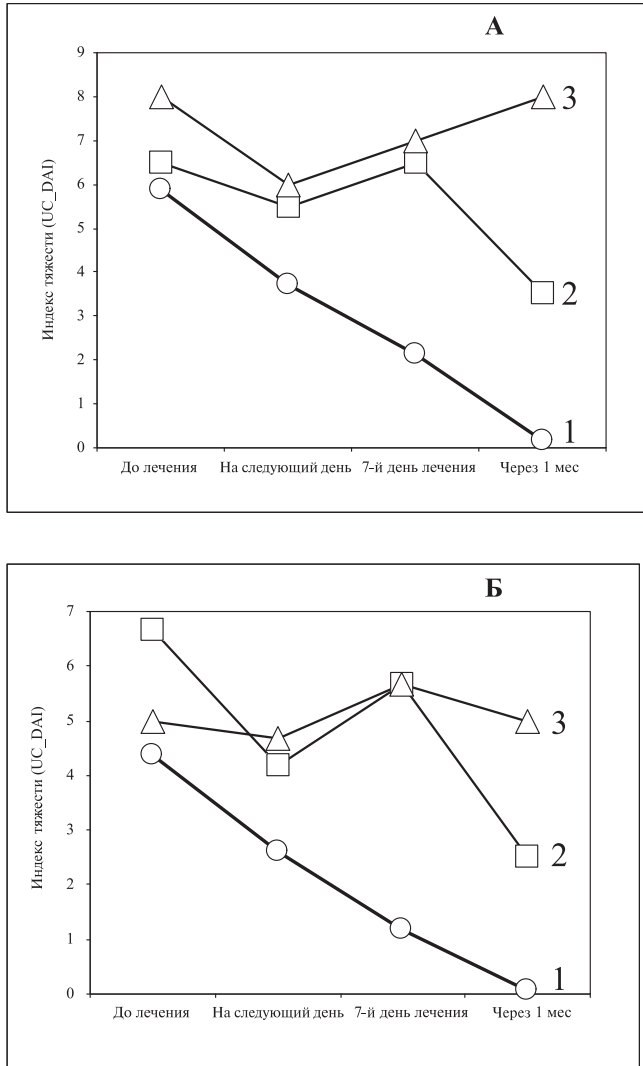
Еще один принципиально важный результат применения иммуномодулятора состоит в том, что в ряде случаев удается **преодолеть резистентность болезни к терапии лекарственными препаратами.** Этот вариант ответа представлен следующим клиническим наблюдением.

**Пример шестой.** В клиническом исследовании у 36 больных дистальными формами неспецифического ЯК показано, что применение иммуномодулятора Гепона<sup>▲</sup> позволяет отменить резистентность к лечению 5-аминосалицилатами и глюкокортикоидами. До назначения Гепона<sup>▲</sup> все больные находились на лечении препаратами 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) и глюкокортикоидами местного применения. Эффекта от проводимой терапии отмечено не было. Следовательно, все больные проявляли резистентность к базисному лечению противовоспалительными препаратами.

Гепон<sup>▲</sup> применяли местно, на слизистую оболочку толстой кишки, в виде ректальных свечей или микроклизм в течение 4–7 дней.

Результаты лечения представлены на рис. 1-7. У 3 из 36 больных (8%) лечение Гепоном<sup>▲</sup> не дало какого-либо улучшения. Напротив, у 24 из 36 (67%) лечение Гепоном<sup>▲</sup> привело к стабильной ремиссии. У других 9 из 36 больных (25%) положительный эффект был кратковременным, только после первой микроклизмы, после чего симптомы заболевания проявились вновь. По окончании лечения Гепоном<sup>▲</sup> эти больные получали микроклизмы с гидрокортизоном и свечи с преднизолоном в течение 1 мес, что привело к ремиссии заболевания. У 67% больных лечение Гепоном<sup>▲</sup> привело к устойчивой ремиссии и еще у 25% больных помогло преодолеть рефрактерность к глюкокортикоидам (Малахова Н.С. и др., 2005).

Приведенные примеры позволяют сделать очень важный вывод: **лечебный эффект иммуномодуляторов не абсолютен.** Иммунная система не всех больных реагирует на иммунокорректирующую терапию, и не всегда применение иммуномодулятора приводит к полному и безусловному выздоровлению.



**Рис. 1-7.** Изменение тяжести течения неспецифического ЯК у больных проктосигмоидитом (А) или проктитом (Б) после лечения Гепоном<sup>⚡</sup>.

Гепон<sup>⚡</sup> вводили по 1–2 мг в виде микроклизм или ректальных свечей, лечение продолжали в течение 4–7 дней. Результаты учитывали по клиническим симптомам и эндоскопической картине: 1 — стабильный хороший клинико-эндоскопический эффект (67% случаев); 2 — нестабильный положительный эффект (25% случаев); 3 — без эффекта (8% случаев).

Больным с нестабильным эффектом после Гепона<sup>⚡</sup> были назначены микроклизмы с гидрокортизоном 125 мг/сут и свечи с преднизолоном 20 мг/сут. Через 1 мес после лечения наступила ремиссии заболевания. Больные «без эффекта» не ответили ни на лечение Гепоном<sup>⚡</sup>, ни на последующее долечивание препаратами 5-АСК, гидрокортизоном и преднизолоном

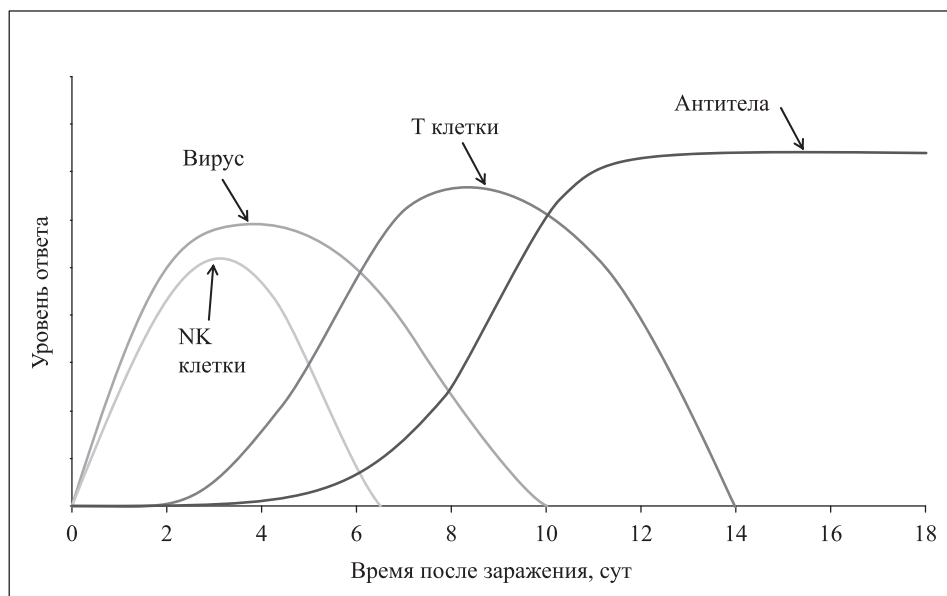
Как было отмечено, освобождение организма от кандид произошло у 84%, от ВПЧ — у 65%, а положительный клинический эффект наблюдался у 80 и 98% больных соответственно. Довольно часто лечебный эффект иммуномодулятора можно охарактеризовать как частичный (что соответствует понятию «улучшение»), но не абсолютный, что означало бы «полное избавление от болезни и возбудителя инфекции». Иными словами, при использовании иммуномодулятора следует ожидать значительного улучшения состояния у большей части больных, однако не стоит рассчитывать на положительный эффект абсолютно у всех пациентов.

Приведенные клинические примеры позволяют сделать еще один вывод: **действие иммуномодулятора имеет пусковой характер, а ответ иммунной системы на ИМ пролонгирован.**

Так, у больных рецидивирующими остроконечными кондиломами лечение Иммуномаксом<sup>▲</sup> проводилось в течение 12–14 дней, а элиминация ВПЧ продолжалась в течение 3 мес. Аналогично у больных рецидивирующим кандидозом лечение с помощью Гепона<sup>▲</sup> проводилось в течение 1 нед, а освобождение от кандид продолжалось 4 нед. Следовательно, нет нужды непрерывно продолжать введение иммуномодулятора в течение многих месяцев.

Пролонгированный ответ иммунной системы на ИМ определяется характерным временем реагирования клеток иммунной системы на любые естественные сигналы, например антигены, митогенные компоненты микроорганизмов, цитокины и другие чужеродные вещества. На рис. 1-8 показана типичная кинетика реагирования клеток иммунной системы при острой вирусной инфекции.

Видно, что иммунный ответ складывается из последовательных реакций клеток нескольких типов. Среди первых реагируют НК-клетки, их количество



**Рис. 1-8.** Пролонгированный ответ иммунной системы на острую вирусную инфекцию.

Представлены последовательные волны реагирования указанных типов клеток (НК-клетки, Т-клетки и клетки, секретирующие антитела) (Ройт А. и др., 2000)



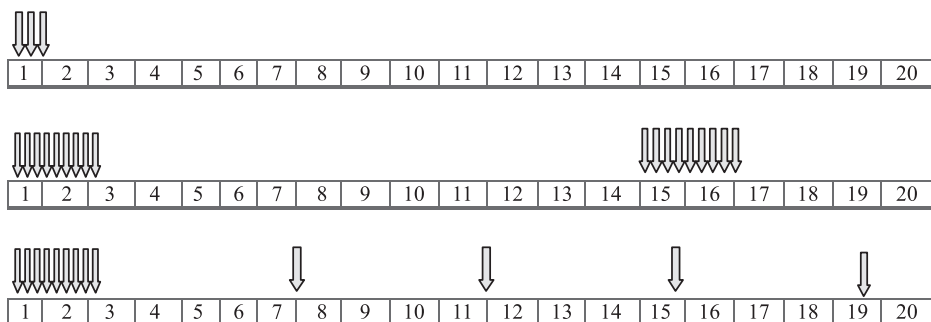
в крови увеличивается практически одновременно с нарастанием концентрации вируса. Реакция НК-клеток продолжается не менее 1 нед. Вслед за НК-клетками в реакцию вступают Т- и В-клетки. Это приводит к накоплению цитолитических Т-клеток и плазматических клеток-продуцентов антител, специфически узнающих антигены данного вируса. Реакция Т-клеток продолжается не менее 2 нед, а реакция В-клеток может продолжаться 2–3 нед и гораздо дольше. Реакция всей иммунной системы продолжается более 5–6 нед, даже если вирус был успешно элиминирован из организма в течение 1–2 нед после заражения.

## ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОТОКОЛЫ ЛЕЧЕНИЯ ИММУНОМОДУЛЯТОРАМИ

Пролонгированный ответ иммунной системы на введение иммуномодулятора необходимо учитывать при составлении протоколов лечения с применением иммуномодуляторов. На рис. 1-9 предлагаются варианты применения иммуномодулятора с учетом характерных скоростей реагирования иммунной системы.

При острой инфекции нередко достаточно очень короткого курса лечения иммуномодулятором, например 3 введения иммуномодулятора с ежедневным или через день введением препарата. При хроническом течении заболевания рекомендуются более длительные курсы лечения. Смысл продолжительного воздействия состоит в необходимости не только подтолкнуть иммунную систему к более интенсивному реагированию, но и перевести и удерживать ее в новом, устойчивом состоянии, характеризующемся повышенной иммунной защитой организма. Для этого предлагается два курса введения иммуномодулятора, каждый продолжительностью по 2–3 нед, с интервалом между курсами 3–4 мес.

Еще один из предлагаемых вариантов лечения хронической инфекции (см. рис. 1-9) состоит в проведении курса введения иммуномодулятора продолжительностью 2–3 нед с последующим введением поддерживающих доз иммуномодулятора 1 раз в месяц. Подобную тактику иммунокоррекции



**Рис. 1-9.** Физиологические протоколы применения иммуномодуляторов с учетом характерных скоростей реагирования иммунной системы.

Цифрами представлены недели после начала лечения, стрелками показано введение иммуномодулятора (пояснения в тексте)

необходимо применять при лечении больных с неустраняемыми изменениями в иммунной системе либо при невозможности устранить факторы, способствующие истощению иммунитета. Это относится к пациентам преклонного возраста или страдающим СД, туберкулезом, онкологическими заболеваниями, наркоманией, алкоголизмом или токсикоманией, или к лицам, подвергающимся воздействию неблагоприятных физических или химических факторов по роду своей деятельности. У таких людей после любого успешного курса иммунотерапии практически всегда остается необходимость поддерживать иммунитет в течение лет. В собственной клинической практике для такой поддержки мы применяем 1 инъекцию Имуномакса<sup>®</sup> 1 раз в месяц, что оказывается вполне достаточным для предотвращения инфекционных обострений у таких лиц со стратегически неполноценной иммунной защитой.

## НАЦЕЛЕННОСТЬ ИММУНОКОРРЕКЦИИ

Коррекция иммунитета с помощью иммуномодуляторов должна быть адекватной не только по своей периодичности и продолжительности. Очень важно отметить необходимость адекватной направленности действия иммуномодулятора на те или иные звенья иммунной системы.

Установлено, что иммунные способы защиты от инфекций неуниверсальны. От разных инфекций защищают разные иммунные механизмы. Выделяют 3 принципиальных типа иммунных реакций, специфичных в отношении конкретных антигенов:

- продукция антител;
- формирование Т-клеток-киллеров;
- формирование Т-клеток-хелперов (Th1), способных активировать противоифекционные функции макрофагов (МФ).

Перечисленные типы иммунных реакций имеют разную эффективность в защите от инфекций. **Против конкретного возбудителя инфекции эффективны не все типы иммунной защиты, а лишь некоторые.** Например, эффективная защита от вируса гриппа обеспечивается антителами, однако антитела бесполезны в защите от ВПГ. Напротив, Th1-клетки играют важную роль в защите от ВПГ, но практически неэффективны в защите от вируса гриппа. Иммунная защита от многих других вирусных инфекций в основном обеспечивается Т-клетками-киллерами, но не антителами и не Th1-клетками. Именно поэтому простое стимулирование иммунитета не гарантирует успешного лечения инфекции. Необходимо стимулировать те звенья иммунитета, которые эффективны для защиты от данной инфекции, имеющейся у данного больного.

Несомненно, что иммуномодулирующая терапия должна быть направлена на адекватные клеточные мишени. Бесполезно активировать формирование Th1-клеток при гриппе, когда для защиты от инфекции нужны антитела, специфически связывающиеся с вирусом гриппа. Не следует вводить активизирующие антителообразование иммуномодуляторы при лечении заболеваний, вызванных ВПГ.

**Примеры неадекватного иммунного реагирования при инфекции.** Стоит подчеркнуть, что в ряде случаев отсутствие адекватной иммунной реакции может приводить к тяжелому течению инфекционного заболевания и гибели больно-

го. Показательны два следующих примера неадекватной индукции иммунной защиты при инфекциях, вызванных микобактериями и лейшманиями.

Лепра — инфекционное заболевание, вызываемое *Mycobacterium leprae*, протекающее обычно в виде двух клинических разновидностей (типов). Туберкулоидный тип лепры характеризуется более легким течением, клинические проявления при нем весьма ограничены. У больного имеются очаги хронического воспаления в виде гранулем, наблюдаются повреждения периферических нервов. Количество микобактерий в местах поражения исчезающе мало. Выделения микобактерий в окружающую среду не происходит, больной практически безопасен для окружающих. При гистологическом исследовании ткань гранулем представлена клеточным инфильтратом, в котором доминируют Т-клетки хелперы 1-го типа (Th1-клетки), синтезирующие ИЛ-2, гамма-интерферон (ИФН- $\gamma$ ), фактор некроза опухоли бета (ФНО- $\beta$ ). Именно эти Th1-клетки помогают МФ убивать микобактерии. Такая защита, хотя и не избавляет больного от возбудителя, все же позволяет эффективно сдерживать развитие инфекции, локализуя небольшое количество микобактерий в очагах.

Другой клинический вариант, известный как лепроматозная лепра, вызывается тем же возбудителем инфекции, однако протекает крайне неблагоприятно для больного. Клиническое течение характеризуется прогрессивными диссеминированными поражениями костной, хрящевой и нервной тканей, внутренних органов. Больные, выделяя множество микобактерий, заразны для окружающих. Микобактерии обнаруживаются в избытке в пораженных тканях, они размножаются внутри МФ. Помимо МФ, нафаршированных микобактериями, в пораженных тканях обнаруживается много Th2-клеток-хелперов, которые синтезируют ИЛ-4, -5 и -10. ИЛ-4 и -5 способствуют росту и дифференцировке В-клеток, активированных антигеном. Именно поэтому при лепроматозной лепре в крови больных обнаруживают в высоких концентрациях антитела к микобактериям лепры. Однако они не могут защитить от инфекции, потому что микобактерии скрываются внутри МФ и для антител недоступны. Для защиты нужны Th1-клетки, но их образование нарушено из-за гиперпродукции ИЛ-10.

По сути, различия в патогенезе двух полярных вариантов лепры (туберкулоидной и лепроматозной) — лишь в одном. При туберкулоидной лепре в популяции Т-клеток-хелперов доминируют Th1-клетки, а при лепроматозной — Th2-клетки. Это небольшое различие в варианте иммунной реакции приводит к формированию эффективной защиты от микобактерий в первом случае и к отсутствию защиты — во втором.

Такое критическое значение тонких особенностей иммунного реагирования на инфекционный агент не является уникальным свойством лепры. Точно такое же критическое значение имеет соотношение Th1/Th2-реакций при формировании защиты от *M. tuberculosis*. Известно, что главная защитная роль при туберкулезе возлагается на Th1-клетки, а Th2-клетки и антитела практически бесполезны для защиты от инфекции.

Можно предположить, что описанные коллизии характерны лишь для иммунных реакций на микобактерии. Однако существует много примеров, доказывающих, что защита от конкретных патогенов обеспечивается лишь некоторыми типами иммунных реакций, а другие типы реакций при этом бесполезны. Можно привести еще один пример. Простейшее лейшмания, как

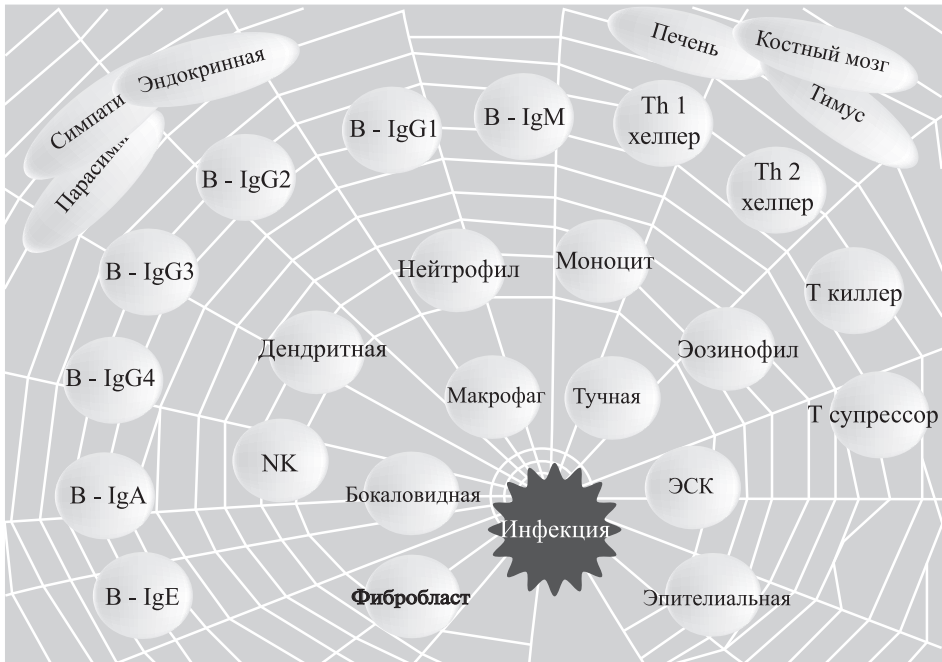
известно, патогенна для человека. Вызванное лейшманиями инфекционное заболевание может протекать в двух полярных вариантах.

Благоприятный для больного вариант инфекции — кожный лейшманиоз. Это кожная язва в месте вторжения инфекции, которая заживает в течение 1,5 мес. Неблагоприятный вариант болезни — висцеральный лейшманиоз, тяжелое поражение многих внутренних органов, нередко заканчивающееся летально. Оказалось, различия в патогенезе одной и той же инфекции, приводящие к настолько полярным вариантам течения болезни, касаются звена Т-клеток-хелперов, как и в случае инфекции микобактериями. Лейшмании паразитируют внутри МФ. Именно поэтому эффективная иммунная защита основана на помощи Th1-клеток МФ. Если в иммунной реакции на лейшманий доминируют Th1-клетки, то инфекция сразу локализуется и протекает в виде язвы, которая полностью очищается за 1,5 мес и заживает. Если же в иммунной реакции доминируют Th2-, а не Th1-клетки, то эффективной защиты нет, и инфекция диссеминирует в масштабах организма, вызывая тяжелые поражения внутренних органов и тканей, нередко заканчивающиеся гибелью больного.

В свете описанных выше примеров определяющей роли тех или иных звеньев иммунной системы в защите от конкретной инфекции уместно заключить, что коррекция иммунитета при лечении инфекционных заболеваний должна касаться звеньев, играющих ключевую роль. Например, при лечении заболеваний, вызванных микобактериями или лейшманиями, полезно активировать функции Th1-клеток, но совершенно бесполезно, а может быть, и вредно, активировать функции Th2-клеток и выработку антител. Принципиально важно, что **при лечении больного инфекционным заболеванием нельзя стимулировать иммунитет вообще, активация иммунитета должна быть нацелена на те механизмы иммунитета, которые эффективны в защите от данной инфекции.**

Желательно точно знать, какое звено иммунитета ответственно за защиту от данного инфекционного агента, и использовать иммуномодулирующий препарат, избирательно стимулирующий именно это звено защиты. К такой идеальной ситуации нужно стремиться. Однако сразу стоит оговориться, что она недостижима. В реальности можно осуществить точечное воздействие на произвольно выбранное звено иммунной системы, но нельзя достичь точечного эффекта. Поясним почему.

Иммунная «машина» состоит из десятка или даже большего количества различных клеточных типов. Каждый тип клеток вырабатывает целый спектр цитокинов, с помощью которых он влияет на другие типы клеток. Через цитокиновые сети различные звенья иммунной системы связаны между собой, как паутиной (рис. 1-10). Нельзя дернуть одну часть паутины, чтобы это не ощущалось и в других ее частях. Можно избирательно подействовать на один клеточный тип иммунной системы, например с помощью моноклональных антител (МКА), избирательно связывающихся с мембранными рецепторами клеток только одного типа. В ответ на такое воздействие клетки, являющиеся мишенями воздействия, изменят спектр продуцируемых ими цитокинов. Как следствие, через паутину клеточных взаимодействий изменение активности клеток одного типа будет неизбежно сопровождаться изменением активности многих других клеточных типов.



**Рис. 1-10.** «Паутина» взаимодействующих типов клеток, органов и систем, участвующих в иммунной защите от инфекции (пояснения в тексте)

Итак, проводя иммунокоррекцию при лечении инфекционных заболеваний, необходимо нацелить действие иммуномодулятора на те звенья иммунной системы, которые эффективны против данной инфекции. При этом следует помнить, что **точечный эффект недостижим, поэтому следует стремиться к достижению преимущественного эффекта** в отношении сочетания избранных типов клеток и функций.

## ЛЕЧЕБНЫЕ СВОЙСТВА КАЖДОГО ИММУНОМОДУЛЯТОРА УНИКАЛЬНЫ

Еще один важный принцип состоит в том, что при лечении инфекции **нельзя применять любой иммуномодулирующий препарат**. Каждый ИМ имеет оригинальные свойства и непригоден для всех случаев иммунокоррекции. Приведем пример, касающийся эффективности трех разных иммуномодуляторов при лечении четырех разных инфекций (табл. 1-5). Данные таблицы основаны на нашем практическом опыте и на опыте коллег. Эффективность иммуномодулятора представлена полуколичественно. Слабо различимый полезный эффект отмечен (+), хороший эффект — (++) , очень хороший лечебный эффект — (+++).

Из представленных данных видно, что каждый ИМ эффективен при лечении одних инфекций и неэффективен при лечении других. Так, Гепон<sup>®</sup> высокоэффективен при лечении рецидивирующего кандидоза слизистых оболочек, но практически малополезен при лечении патологических процессов, ассо-

цированных с ВПЧ-инфекцией. Терапевтическая эффективность Гепона<sup>▲</sup> при лечении герпесвирусной и гнойной бактериальной инфекций зависит от стадии заболевания. В частности, Гепон<sup>▲</sup> может с успехом применяться в фазе обострения герпеса, поскольку препарат подавляет репликацию ВПГ, а также активирует иммунные механизмы защиты от герпетической инфекции. Тот же препарат Гепон<sup>▲</sup> малоэффективен для профилактики новых обострений. При лечении острой гнойной бактериальной инфекции нет смысла применять Гепон<sup>▲</sup> в начальной I фазе гнойного процесса. Напротив, во II фазе, когда рана в основном очистилась от гнойной инфекции, он очень эффективно стимулирует заживление тканевого дефекта.

Таблица 1-5

**Клиническая эффективность трех иммуномодуляторов при лечении четырех различных инфекционных заболеваний**

Иммуномодулятор	Герпес простой 1-го или 2-го типа		ВПЧ	Гнойная бактериальная инфекция		Кандидоз
	Острая фаза	Рецидивирование		I фаза	II фаза	
Гепон <sup>▲</sup>	+++	+	+	+	+++	+++
Иммуномакс <sup>▲</sup>	+	+++	+++	+++	++	+
Полиоксидоний <sup>▲</sup>	+	++	+	+++	+	+

В отличие от Гепона<sup>▲</sup> Иммуномакс<sup>▲</sup> высокоэффективен для профилактики рецидивов герпесвирусной инфекции, а также ВПЧ-инфекции. Применение препарата при лечении острой гнойной бактериальной инфекции тоже позволяет значительно ускорить клиническое выздоровление и обеспечить элиминацию возбудителей инфекции. Напротив, Иммуномакс<sup>▲</sup> довольно слабо помогает в лечении острой фазы герпесвирусной инфекции и кандидоза слизистых оболочек.

Сведения о Полиоксидонии<sup>▲</sup>, представленные в табл. 1-5, подтверждают справедливость утверждения, что каждый ИМ эффективен для лечения одних и неэффективен для лечения других заболеваний. В лечении острой гнойной бактериальной инфекции Полиоксидоний<sup>▲</sup> весьма эффективен. Он достаточно полезен и для профилактики рецидивов герпесвирусной инфекции. Однако пользы от его применения для лечения острой фазы герпесвирусной инфекции, а также для профилактики рецидивов ВПЧ-инфекции или кандидозной инфекции мало.

На данных о клинической эффективности при конкретных заболеваниях строится перечень медицинских показаний для каждого конкретного иммуномодулятора. Сравнивая профили активности иммуномодуляторов (см. табл. 1-5), легко заметить, что каждый из трех препаратов имеет уникальную терапевтическую активность. И это неудивительно, ведь каждый препарат имеет уникальную структуру, физико-химические свойства и механизм фармакологического действия.

Из данных, представленных в табл. 1-5, можно вывести еще одно полезное правило. Каждое конкретное заболевание можно успешно лечить лишь одним или двумя из трех представленных иммуномодуляторов. Следовательно, в реальной практической деятельности врач не может применять любой ИМ при лечении любой болезни.

## ЧТО ОПРЕДЕЛЯЕТ ВЫБОР КОНКРЕТНОГО ИММУНОМОДУЛЯТОРА В ПОВСЕДНЕВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ВРАЧА?

Фармацевтический рынок России предлагает многие десятки лекарственных препаратов, которые так или иначе причисляют к категории иммуномодуляторов или иммуностимуляторов и которые имеют различную структуру, свойства и механизм действия. Как практическому врачу принять правильное решение, когда необходимо выбрать конкретный препарат для лечения конкретного больного?

Может ли врач полагаться лишь на то, что препарат относится к классу иммуномодуляторов? Разумеется, нет; недопустимо выбирать препарат лишь на том основании, что его относят к классу иммуномодулирующих или иммуностимулирующих (табл. 1-6). Как было подчеркнуто выше, нельзя назначать ИМ вообще. Мы ведь не назначаем гормон или витамин вообще, мы назначаем конкретный гормональный или витаминный препарат, эффективный для лечения конкретной болезни. Например, Аскорбиновая кислота<sup>▲</sup> назначается для лечения цинги, а Ретинол<sup>▲</sup> — для лечения «куриной слепоты», но не наоборот.

Таблица 1-6

### Чем определяется выбор иммуномодулятора в реальной практике?

Принадлежность препарата к группе иммуномодуляторов	Нет
Представления о механизме действия препарата на иммунную систему	Нет
Данные иммунологического исследования	Нет
Данные о клинической эффективности конкретного препарата в отношении конкретной болезни	Да

Врач не должен выбирать ИМ, исходя лишь из представлений о его механизме действия на те или иные звенья иммунной защиты, хотя эти сведения всегда полезны и могут учитываться при выборе препарата. Не может определять выбор препарата и сколь угодно детальное и современное исследование иммунного статуса больного, хотя и эти сведения тоже следует учитывать. Только доказанная клиническая эффективность данного препарата при лечении данной болезни может служить надежной основой при выборе иммуномодулятора в практической медицинской деятельности.

Врач обязан применять только тот ИМ, эффективность которого для лечения определенного заболевания строго доказана. Как свидетельствуют данные табл. 1-5, для каждого препарата должны быть определены не только болезни, при которых применение этого препарата будет эффективным, но и фазы этих болезней, когда применение данного препарата наиболее целесообразно. Медицинские показания должны предусматривать разовую дозу препарата, способ введения, частоту введения, продолжительность курса лечения, интервал между курсами лечения. Если иммуномодулирующий препарат должен сочетаться с другими видами лечения, то и сопутствующее лечение должно определяться достаточно конкретно.

Где же врач найдет необходимые сведения о клинической эффективности данного препарата при данной болезни? Надежных источников информа-

ции несколько. Прежде всего — это **инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата**, которая вкладывается в упаковку вместе с препаратом. Она хороша всем, но в одном имеет существенный недостаток: она довольно быстро устаревает, а обновлять и дополнять ее оказывается слишком сложно и долго из-за необходимости рассмотрения на многих формальных уровнях во многих государственных учреждениях, комитетах и ведомствах. Инструкция утверждается при регистрации препарата, но опыт практического применения и продолжающиеся клинические исследования приносят много новых полезных знаний, которых врач не сможет найти в давно утвержденной инструкции. Надежными источниками этих новых знаний о препарате служат **публикации ведущих специалистов** в медицинских журналах, справочниках, руководствах, а также доклады ведущих специалистов на конференциях и конгрессах.

Кроме того, врач может опираться на **опыт коллег**, с которыми он работает не один год и кому может доверять в полной мере. Например, если врач достоверно знает, что его коллега не раз с успехом применял данный препарат для лечения данного заболевания, то это серьезное основание для того, чтобы врач выбрал именно этот препарат.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За прошедшие 50 лет с начала применения в качестве иммуномодуляторов Пирогенала<sup>▲</sup>, Продигозана<sup>▲</sup> и бацилл Кальмета–Герена (БЦЖ)<sup>▲</sup> не раз возникали волны интереса к активации иммунитета в клинической практике. Ожидания были, как правило, завышенными, а практические результаты — нередко разочаровывающими. На рубеже XX–XXI вв. общество переживает новую волну интереса к «повышению иммунитета». Ежедневная телевизионная реклама йогуртов и кефиrow, кормов для животных и чего угодно еще обещает потенциальному покупателю гарантированное укрепление его иммунитета. За этими обещаниями достоверно лишь одно: в обществе созрела и окрепла идея о необходимости и полезности коррекции ослабленного иммунитета. Эта готовность общества совпала с благоприятным периодом развития иммунологической науки и производства. Разработаны, детально изучены, выпускаются и предлагаются к медицинскому применению десятки лекарственных препаратов, с помощью которых можно усиливать иммунную защиту.

Наука преуспела не только и не столько в количестве препаратов. Существенно возросло их качество. Иммуномодулирующие препараты последнего поколения обладают высокой эффективностью, которая сочетается с достаточной безопасностью. Словом, современная волна интереса к укреплению иммунитета совпала с реальной возможностью выбора эффективных и безопасных препаратов из достаточно большой их коллекции, доступной для практического врача. Можно надеяться, что принципы иммунокоррекции, описанные в данной главе, помогут врачу умело и со знанием дела повышать эффективность иммунной защиты больного. Это в конечном счете будет способствовать существенному улучшению результатов лечения.



# **ИММУНОТРОПНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА: ОПРЕДЕЛЕНИЕ, КЛАССИФИКАЦИЯ, МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ И ОБЛАСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ**

---

*Р.М. Хаитов, М.В. Пащенко, Б.В. Пинегин*

## **ПОНЯТИЕ ОБ ИММУНОТРОПНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВАХ**

Основной функцией иммунной системы человека и высших животных является поддержание постоянства внутренней среды организма. Эта функция осуществляется путем распознавания и элиминации из организма потенциально опасных веществ и агентов как экзогенного происхождения (прежде всего микроорганизмов), так и эндогенного происхождения (собственных молекул и клеток, измененных в результате патологических процессов).

Работа иммунной системы обеспечивается тесным взаимодействием врожденного и приобретенного иммунитета. Система врожденного иммунитета основана на распознавании относительно небольшого количества типовых молекул, или молекулярных паттернов, которые появляются в организме при различных патологических процессах. Источником этих молекул могут быть как микроорганизмы (в этом случае речь идет о патоген-ассоциированных молекулярных паттернах), так и собственные клетки организма, находящиеся в состоянии стресса или повреждения (в этом случае говорят о молекулярных паттернах, ассоциированных с повреждением). Эти молекулы распознаются так называемыми паттернраспознающими рецепторами. В составе врожденной иммунной системы выделяют несколько подсистем, в частности эпителиальные барьеры, подсистему фагоцитов (макрофаги, нейтрофилы), подсистему НК-клеток, комплемент, интерфероны (ИФН) I типа, а также подсистему защиты от многоклеточных паразитов и ядов (базофилы, тучные клетки, эозинофилы). Каждая из этих подсистем обеспечивает защиту против определенных видов инфекций или неинфекционных повреждающих факторов.

Адаптивная иммунная система состоит из Т- и В-клеток. Популяции тех и других образованы огромным количеством клеточных клонов, каждый из которых несет уникальный антигенраспознающий рецептор, способный узнавать один или несколько схожих антигенов, имеющих, как правило, белковую природу. Активация адаптивного иммунного ответа абсолютно зависит от предшествующей активации врожденного иммунного ответа, причем в роли

мостики между двумя системами иммунитета выступает специализированный тип клеток врожденной иммунной системы — дендритные клетки. Адаптивная иммунная система может бороться с инфекциями и прочими угрозами как своими собственными средствами (с помощью цитотоксических Т-клеток и нейтрализующих антител), так и путем усиления тех или иных компонентов врожденной иммунной защиты.

При нарушении количества клеток иммунной системы и/или их функциональной активности развиваются иммунодефицитные состояния, аллергические, аутоиммунные и лимфопролиферативные процессы, лечение которых осуществляется с помощью комплекса методов иммунотерапии, одним из которых считается применение иммунотропных лекарственных препаратов.

Иммунотропные лекарственные препараты — это препараты, лечебный эффект которых связан с **преимущественным** (или **селективным**) действием на иммунную систему организма.

В Анатомо-терапевтическо-химической классификации (АТХ) ВОЗ иммунотропные препараты объединены с противоопухолевыми препаратами в группу L (*Antineoplastic and immunomodulating agents* — Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы), а также разбросаны по нескольким другим группам. Таким образом, цельная классификация иммунотропных средств в АТХ фактически отсутствует.

Исходя из механизмов действия, можно выделить следующие группы иммунотропных лекарственных препаратов: иммуностимуляторы, иммунодепрессанты, иммуномодуляторы, вакцины и заместительные препараты.

**Иммуностимуляторы** — это препараты, активирующие те или иные звенья иммунной защиты, при их исходно нормальном или сниженном функциональном состоянии. Иммуностимуляторы воздействуют на целые подсистемы врожденной и/или адаптивной иммунной системы, поэтому их защитное действие является «неспецифическим», направленным против больших групп микроорганизмов. Даже те иммуностимуляторы, основной мишенью которых является адаптивный иммунитет, обладают так называемым поликлональным эффектом, т.е. действуют одновременно на много клонов Т- и В-клеток. В этом состоит отличие иммуностимуляторов от вакцин, которые активируют сравнительно небольшое количество клонов Т- и В-клеток, специфичных к вакцинным антигенам.

Большинство препаратов, традиционно называемых «иммуномодуляторы», на самом деле являются иммуностимуляторами, т.е. активаторами иммунитета. Использование термина «иммуномодулятор» в отношении этих препаратов является эвфемизмом. Однако следует учитывать, что каждый конкретный иммуностимулятор, как правило, активирует не все компоненты иммунной защиты. Более того, активация одних защитных подсистем может сопровождаться подавлением других: например, индукторы интерферона вызывают синтез интерферонов I типа с последующей активацией НК-клеток и цитотоксических Т-клеток, но за счет индукции тех же интерферонов могут подавлять пролиферацию Т-клеток и ингибировать фагоцитоз. Кроме того, вслед за активацией того или иного звена иммунной системы нередко следует фаза толерантности, т.е. частичной или полной нечувствительности к данному или к родственным стимулам. Все эти обстоятельства важны как для понимания механизма действия иммуностимуляторов, так и для их корректного назначения в клинической практике.

**Иммунодепрессанты** — это препараты, подавляющие иммунный ответ. В данной монографии они не рассматриваются.

Под **иммуномодуляторами** в отечественной литературе ранее понимали лекарственные средства, оказывающие «нормализующий» эффект на иммунную систему, т.е. приводящие ту или иную функцию к норме независимо от ее исходного состояния (повышение или снижение). Существование таких препаратов на сегодня представляется спорным. Однако имеются и широко используются иммуномодулирующие препараты, которые «отсекают» избыточный воспалительный ответ, но, в отличие от иммунодепрессантов, не снижают функции иммунной системы до значений ниже нормальных. Вторичным эффектом этих препаратов может быть нормализация тех процессов в иммунной системе, которые оказались подавлены в результате избыточного воспаления. К этой группе можно отнести лекарственные средства, обладающие антиоксидантным и детоксицирующим действием, такие как азоксимера бромид (Полиоксидоний<sup>®</sup>) и аминодигидрофталазиндион натрия (Галавит<sup>®</sup>). Фактически под такое определение «иммуномодулятора» подходят и препараты, традиционно не рассматриваемые как иммуностропные, например нестероидные противовоспалительные и антигистаминные средства. Очевидно, что их основной точкой приложения является врожденная иммунная система. Однако, следуя исторической традиции, мы эти препараты здесь не рассматриваем.

**Вакцины** — иммуностропные препараты, которые обеспечивают защиту против одного или нескольких микроорганизмов путем индукции адаптивного иммунного ответа против антигенов, входящих в состав данного микроорганизма. Таким образом, защитное действие вакцин, в отличие от действия иммуностимуляторов, является узконаправленным — оно ограничено только теми микробами, чьи антигены входят в состав вакцины.

Наконец, **заместительные иммуностропные препараты** — те, которые направлены на замещение того или иного врожденного или, реже, приобретенного дефекта иммунной системы. Это, например, внутривенные иммуноглобулины (ВВИГ), широко применяемые при В-клеточных иммунодефицитах. В то же время ВВИГ определенно обладают и иммуномодулирующим действием, с чем связан их эффект при ряде воспалительных и аутоиммунных заболеваний.

В данной монографии речь пойдет об иммуностимуляторах и об иммуномодуляторах в узком понимании.

В Российской Федерации зарегистрировано более 500 препаратов, позиционируемых как «иммуномодуляторы». Механизм действия большинства из них не охарактеризован, и лишь для очень немногих имеется доказательная клиническая база, полученная в результате двойных слепых плацебо-контролируемых клинических испытаний. Даже потенциально эффективные иммуностимуляторы и иммуномодуляторы зачастую назначаются в недостаточных дозах. Кроме того, при хронических инфекциях не всегда должное внимание уделяется определению антибиотикочувствительности патогенной флоры. В результате в тех ситуациях, когда инфекция может быть излечена с помощью правильного сочетания антибиотиков, используются иммуномодуляторы в виде монотерапии и в недостаточной дозе, без какого-либо клинического эффекта. Все это предопределяет скептическое отношение к этим препаратам у части клиницистов и пациентов.

Накопление знаний о механизмах работы иммунной системы, а также развитие новых технологий, позволяющих реализовать эти знания на практике, выво-

дит проблему иммуностимуляторов на принципиально новый уровень. В последние 10–20 лет наблюдается громадный прогресс в изучении как адаптивной, так и в особенности врожденной иммунной системы: охарактеризованы рецепторы, сигнальные пути, эффекторные молекулы, что позволяет выбирать молекулярные мишени иммунотерапии в зависимости от конкретной клинической ситуации. Появилась концепция эндогенных активаторов иммунитета — молекулярных паттернов, ассоциированных с повреждением. Генноинженерные технологии позволяют получать рекомбинантные белки, являющиеся высокоспецифичными агонистами или антагонистами рецепторов и медиаторов иммунной системы. Технологии химического компьютерного моделирования и направленного синтеза позволяют создавать химически чистые синтетические агонисты и антагонисты рецепторов и сигнальных молекул иммунной системы. Таким образом, на первый план выходит создание химически чистых **таргетных иммунотропных препаратов**, воздействующих на определенные молекулярные мишени. Времена вытяжек, фракций, лизатов, состоящих из неопределенного числа компонентов в неизвестных пропорциях, постепенно уходят в прошлое.

Мы полагаем, что современный иммуностимулятор должен обладать следующими характеристиками:

- простой и стандартизованный молекулярный состав, что является залогом воспроизводимости биологических и клинических эффектов препарата;
- наличие данных о молекулярных мишенях и механизмах действия, что позволяет определить спектр клинического применения, оптимальные дозы, пути введения и продолжительность лечения;
- наличие доказательной базы, подтверждающей безопасность и эффективность препарата при тех или иных видах патологии.

Разработка и клиническое применение иммуностимуляторов диктуется вполне реальными медицинскими потребностями. Существуют две основные сферы применения иммуностимуляторов: инфекционные заболевания и онкологические заболевания.

При инфекционных заболеваниях иммуностимуляторы могут назначать как с лечебной, так и с профилактической целью. Все больший размах приобретает проблема антибиотикоустойчивых микроорганизмов, что требует разработки альтернативных методов лечения инфекций. Очевидной альтернативой является повышение резистентности организма с помощью иммуностимуляторов и/или вакцин. Кроме того, иммуностимуляторы могут применяться не только вместо, но и вместе с традиционными антимикробными средствами с целью взаимного усиления лечебного эффекта. В этом состоит стратегия «двойного удара» по микроорганизмам, сформулированная в 1990-е годы.

Особое значение имеет профилактическое применение иммуностимуляторов. Так, доказана эффективность поливалентных бактериальных лизатов в плановой профилактике респираторных инфекций. Иммуностимуляторы — активаторы врожденного иммунитета — могут применяться и в экстренных ситуациях для быстрого повышения резистентности при угрозе индивидуального или массового заражения. Этот способ применения обусловлен качественными характеристиками врожденного иммунного ответа — быстротой развития и относительной неспецифичностью, что дает возможность применять иммуностимулятор, не имея полной информации о природе возбудителя. Здесь активаторы врожденного иммунитета фактически решают ту же задачу, что и вакцины,

но с более быстрым наступлением защитного эффекта. Профилактическое применение иммуностимуляторов возможно и в других ситуациях, например в ходе предоперационной подготовки при высоком риске послеоперационных инфекционных осложнений, для профилактики септического шока и т.д.

Имуностимуляторы приобретают все большее значение при лечении злокачественных опухолей. Например, при меланоме эффективны синтетические аналоги бактериальной ДНК — CpG-олигодезоксинуклеотиды, в особенности моноклональные антитела против ингибиторных молекул адаптивной иммунной системы — PD-1, PD-L1, CTLA-4 («ингибиторы ингибиторов»). Также продолжают применяться и более «старые» иммуностимуляторы — интерферон-альфа (ИФН- $\alpha$ ) и интерлейкин-2 (ИЛ-2).

## КЛАССИФИКАЦИЯ ИММУНОСТИМУЛЯТОРОВ

В предыдущем издании монографии была дана классификация иммуностимуляторов (иммуномодуляторов — ИМ), включающая 7 классов препаратов: микробные, тимические, костномозговые, цитокины, нуклеиновые кислоты, растительные, химически чистые. Эта классификация, безусловно, сыграла немалую положительную роль как в обучении клинической иммунологии, так и в клинической практике. Тем не менее ее недостатком является отсутствие единого классификационного критерия: некоторые группы выделялись по источнику действующего вещества (микробные, растительные, тимические, костномозговые), другие — по химической структуре (цитокины, нуклеиновые кислоты, химически чистые). Отдельно рассматривалась группа интерферонов и их индукторов, выделенная по механизму действия этих препаратов.

С современных позиций классификация иммуностимуляторов по химической структуре относительно малоинформативна, поскольку препараты одной и той же химической группы (белки, пептиды, низкомолекулярные соединения и т.д.) могут обладать совершенно различной биологической активностью.

Классификация иммуностимуляторов по происхождению несколько более информативна. По этому признаку можно выделить следующие группы иммуностимуляторов.

- Природные, в том числе модифицированные:
  - микробные;
  - растительные;
  - человеческие (эндогенные).
- Аналоги природных соединений, полученные путем химического синтеза.
- Аналоги природных соединений, полученные с помощью рекомбинантных технологий.
- Синтетические соединения, не имеющие аналогов в живой природе.

К группе природных иммуностимуляторов относятся вещества или комплексы веществ, полученные из природного сырья — микроорганизмов (бактерий, вирусов), растений или биологических жидкостей и клеточных культур человека. Микробные иммуностимуляторы являются, как правило, агонистами различных паттернраспознающих рецепторов и, следовательно, мощными активаторами врожденной иммунной системы. К данной группе относятся, в частности, цельные бактерии (БЦЖ), поливалентные лизаты бактерий и вирусов (Имудон<sup>®</sup>, ИРС 19<sup>®</sup>, рибомунил, бронхо-мунал, бронхо-ваксом, исмиген), компоненты микробов разной степени очистки — липополисахариды

(Пирогенал<sup>▲</sup>), компоненты пептидогликана (полимурамил), нуклеиновые кислоты [рибонуклеат натрия (Ридостин<sup>▲</sup>), деринат натрия, полудан]. Компоненты микроорганизмов могут использоваться как в нативном виде, так и подвергаться химическим модификациям для получения желаемых дополнительных свойств. Недостатком естественных микробных препаратов является возможность примесей, затрудняющих стандартизацию. Однако эта проблема может быть решена путем использования современных методов очистки.

Иммуностимуляторы эндогенного происхождения, выделенные непосредственно из человеческого биоматериала, постепенно отходят на второй план в связи с дороговизной их получения и с появлением более дешевых рекомбинантных аналогов. Исключение составляют препараты ВВИГ, которые не имеют аналогов иного происхождения.

Ко второй группе относятся препараты — аналоги природных соединений, в том числе микробных, но полученные путем химического синтеза. К ним относятся, например, Ликопид<sup>▲</sup> — аналог природного глюкозаминилмурамилдипептида, синтетические CpG-олигодезоксинуклеотиды (аналоги микробной ДНК), различные пептидные препараты — аналоги эндогенных пептидов человека и т.д. Преимуществом этих веществ по сравнению с природными аналогами является их более высокая чистота, что упрощает стандартизацию.

К третьей группе относятся белковые препараты, полученные путем рекомбинантных технологий — в клетках-продуцентах, содержащих искусственные генноинженерные конструкции. Это, в частности, многочисленные рекомбинантные цитокины (аналоги естественных цитокинов человека), а также моноклональные антитела к различным рецепторам и медиаторам иммунной системы.

Наконец, довольно широко применяются синтетические иммуномодуляторы (иммуностимуляторы), не имеющие прямых аналогов в живой природе («химически чистые»). Среди этой группы в первую очередь следует упомянуть препараты азоксимера бромид (Полиоксидоний<sup>▲</sup>) и Галавит<sup>▲</sup>.

### **КЛАССИФИКАЦИЯ ИММУНОСТИМУЛЯТОРОВ ПО ОСНОВНОМУ МЕХАНИЗМУ ДЕЙСТВИЯ**

Однако мы полагаем, что наиболее информативна классификация иммуностимуляторов по их основному механизму действия, который определяет показания к назначению. Данная классификация подразумевает знание рецепторов или иных молекулярных мишеней, на которые действует данный препарат, или, если это неизвестно, то как минимум наличие у препарата четких и воспроизводимых биологических эффектов. При этом источник препарата и его химическое строение имеют второстепенное значение. Например, рецептор TLR9 — один из основных рецепторов, отвечающих за индукцию интерферонов I типа — может быть активирован как естественной ДНК различного видового происхождения, так и синтетическими аналогами ДНК — CpG-олигодезоксинуклеотидами, которые могут быть одно- или двуспиральными, фосфодиэфирными или фосфоротиоатными. Здесь основным классификационным признаком является биологический эффект — активация TLR9 в клетках врожденной иммунной системы и индукция выработки интерферонов I типа, независимо от того, каким конкретным видом ДНК достигается данный эффект.

Очевидно, что компоненты иммунной системы взаимосвязаны и активация «первичных» молекулярных мишеней по цепочке влечет за собой активацию

других компонентов иммунной защиты. Поэтому мы говорим об «основном» механизме действия, который определяется исходя из первичных мишеней, на которые действует данный препарат.

В целом представляется возможным выделить иммуностимуляторы:

- с преимущественной активностью в отношении врожденной иммунной системы;
- с преимущественной активностью в отношении адаптивной иммунной системы;
- с активностью в отношении обоих компонентов иммунной системы (смешанной активностью);
- с механизмом действия, не связанным с первичной активацией каких-либо рецепторов или сигнальных путей (антиоксиданты и детоксиканты);
- с неуточненным механизмом действия.

При этом в первых трех группах можно выделить лекарственные средства, регулирующие численность клеток иммунной системы, и средства, регулирующие активность клеток.

- Иммуностимуляторы с преимущественной активностью в отношении врожденной иммунной системы:
  - рекомбинантные ростовые факторы клеток врожденной иммунной системы (Молграстим<sup>®</sup>, филграстим и т.д.);
  - агонисты паттернраспознающих рецепторов — активаторы фагоцитов [глюкозаминилмурамилдипептид (Липоид<sup>®</sup>), полимурамил, Пирогенал<sup>®</sup>];
  - агонисты паттернраспознающих рецепторов — индукторы интерферонов [препараты нуклеиновых кислот, синтетические CpG-олигодезоксинуклеотиды А- и С-классов, имихимод (Имиквимод<sup>®</sup>), пептидогликан кислый из ростков картофеля (Иммуномакс<sup>®</sup>)];
  - прочие индукторы интерферонов [Аллокин-альфа<sup>®</sup>, Гепон<sup>®</sup>, Кагоцел<sup>®</sup>, тилорон (Амиксин<sup>®</sup>), умифеновир (Арбидол<sup>®</sup>)];
  - рекомбинантные интерфероны (препараты ИФН-альфа, -бета, -гамма);
  - прочие рекомбинантные цитокины (препараты ИЛ-1).
- Иммуностимуляторы с преимущественной активностью в отношении адаптивной иммунной системы:
  - рекомбинантные ростовые факторы клеток адаптивной иммунной системы (препараты ИЛ-2, ИЛ-7);
  - тимические пептиды и их аналоги;
  - моноклональные антитела — антагонисты ингибиторных молекул;
  - костномозговые пептиды (Миелопид<sup>®</sup>).
- Иммуностимуляторы со смешанной активностью:
  - стимуляторы ранних этапов кроветворения;
  - вакцина БЦЖ;
  - поливалентные лизаты бактерий и вирусов (Имудон<sup>®</sup>, ИРС 19<sup>®</sup> и т.д.);
  - CpG-олигодезоксинуклеотиды В-класса (Промун<sup>®</sup>).
- Иммуностимуляторы/иммуномодуляторы с преимущественно антиоксидантной и детоксицирующей активностью [азоксимера бромид (Полиоксидоний<sup>®</sup>) и аминоксидигидрофталазиндион натрия (Галавит<sup>®</sup>)].
- Иммуностимуляторы/иммуномодуляторы с неуточненным механизмом действия (препараты эхинацеи, гомеопатические препараты и т.д.).

Ниже мы подробнее остановимся на некоторых основных группах иммуностимуляторов.

Иммуностимуляторы микробного происхождения, как правило, являются активаторами врожденного иммунитета и оказывают свой эффект путем активации паттернраспознающих рецепторов на клетках врожденной иммунной системы. Микробные иммуностимуляторы условно можно разделить на три поколения. Первым препаратом, разрешенным в начале 1950-х годов в США и странах Европы для медицинского применения в качестве иммуностимулятора, была вакцина БЦЖ, обладающая выраженной способностью усиливать факторы как врожденного, так и приобретенного иммунитета. В то время главными задачами в применении БЦЖ как иммуностимулятора были активация противоопухолевого иммунитета и лечение злокачественных заболеваний. Решить эти задачи с помощью БЦЖ не удалось. Исключением был рак мочевого пузыря, при котором внутривезикулярное введение БЦЖ дает выраженный клинический эффект. К микробным препаратам I поколения можно также отнести такие лекарственные средства, как Пирогенал<sup>▲</sup> и Продигиозан<sup>♣</sup>, представляющие собой полисахариды бактериального происхождения. Их достаточно широко использовали в клинической практике для стимуляции противобактериального иммунитета. В настоящее время Пирогенал<sup>▲</sup> и Продигиозан<sup>♣</sup> применяют редко из-за их высокой пирогенности и других побочных эффектов.

К микробным препаратам II поколения относятся лизаты бактерий (Бронхо-мунал<sup>▲</sup>, Бронхо-ваксом<sup>▲</sup>, ИРС 19<sup>▲</sup>, Имудон<sup>▲</sup>) и содержащий рибосомы основных возбудителей респираторных инфекций (*Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes*, *Haemophilus influenzae*) препарат Рибомунил<sup>▲</sup>. Эти препараты имеют двойное назначение: специфическое (вакцинирующее) и неспецифическое (иммуностимулирующее). Для усиления иммуностимулирующего эффекта в состав Рибомунила<sup>▲</sup> включен пептидогликан клеточной стенки *K. pneumoniae*. Медицинское применение экстрактов бактерий в качестве иммуностимуляторов разрешено и в странах Западной Европы, например Пицибанил<sup>♣</sup> — лиофилизированный препарат слабовирулентного штамма *S. pyogenes*, Биостим<sup>♣</sup> — экстракт очищенных гликопротеинов из *K. pneumoniae*.

При изучении различных клеточных компонентов БЦЖ было установлено, что наибольшим иммуностимулирующим эффектом обладал мурамилдипептид (МДП), минимальный компонент пептидогликана клеточной стенки бактерий. Такие структуры присутствуют в составе пептидогликанов всех известных грамположительных и грамотрицательных бактерий. В силу высокой пирогенности МДП не нашел применения в клинической практике. В России и за рубежом были синтезированы его аналоги, сохраняющие иммуностимулирующие свойства, но не обладающие пирогенной активностью. Таким препаратом считается Ликопид<sup>▲</sup>, который можно отнести к микробным препаратам III поколения. Он состоит из естественного дисахарида глюкозаминилмурамила и присоединенного к нему синтетического дипептида L-аланил-D-изоглутамина. Препараты мурамилпептидного ряда разрабатываются и в зарубежных странах. В Японии разрешен к медицинскому применению Ромуртид<sup>♣</sup>, представляющий собой МДП, к которому через аминокислоту лизин присоединена стеариновая кислота. Основное назначение Ромуртида<sup>♣</sup> — восстановление лейкопоэза и иммунитета после



радио- и химиотерапии у онкологических больных. Одобрен к применению при остеосаркоме препарат мифамуртид (Мепакт<sup>®</sup>). Все эти препараты являются агонистами внутриклеточного паттернраспознающего рецептора NOD2, широко представленного в клетках врожденного иммунитета, а также в клетках Панета — специализированных клетках кишечного эпителия, вырабатывающих антимикробные пептиды.

Иммуномодуляторы эндогенного происхождения можно условно разделить на иммунорегуляторные пептиды и цитокины. Как известно, центральными органами иммунитета служат тимус и костный мозг, регулирующие развитие клеточного и гуморального иммунного ответа соответственно. Группа российских ученых под руководством академика Р.В. Петрова использовала эти органы для выделения иммунорегуляторных пептидов с целью создания лекарственных препаратов, восстанавливающих клеточный и гуморальный иммунитет. Толчком к созданию подобных препаратов стало открытие нового класса биологически активных соединений пептидных гормонов тимуса, к которым относится семейство тимозинов, тимопоэтинов и сывороточный тимический фактор тимулин. Эти пептиды при поступлении в кровь оказывают влияние на всю периферическую иммунную систему, стимулируя рост и пролиферацию лимфоидных клеток.

В России родоначальник тимических препаратов I поколения — тимуса экстракт (Тактивин<sup>®</sup>), представляющий комплекс пептидов, экстрагированных из тимуса крупного рогатого скота. К препаратам, содержащим комплекс тимических пептидов, относят также тимуса экстракт (Тималин<sup>®</sup>), Тимоптин<sup>®</sup> и другие; к препаратам, представляющим экстракты тимуса, — Тимостимулин<sup>®</sup>, Вилозен<sup>®</sup>. Преимуществом тимуса экстракта (Тактивина<sup>®</sup>) считается присутствие в нем тимического гормона  $\alpha 1$ -тимозина. Иммуномодуляторы, являющиеся пептидными экстрактами тимуса, разрешены к медицинскому применению в странах Западной Европы: Тимостимулин<sup>®</sup>, Тимомодулин<sup>®</sup>, Тимуровак<sup>®</sup>. Клиническая эффективность тимических препаратов I поколения не вызывает сомнения, но у них есть один недостаток: они представляют собой неразделенную смесь биологически активных пептидов и их достаточно трудно стандартизовать. Прогресс в области лекарственных средств тимического происхождения шел по линии создания препаратов II и III поколения, представляющих собой синтетические аналоги естественных гормонов тимуса:  $\alpha 1$ -тимозина и тимопоэтина или фрагментов этих гормонов, обладающих биологической активностью. Последнее направление оказалось наиболее продуктивным, особенно в отношении тимопоэтина. На основе одного из фрагментов тимопоэтина создан препарат Тимопентин<sup>®</sup>, получивший на Западе разрешение на медицинское применение. В России разрешен для медицинского применения синтетический гексапептид, включающий 32–36 аминокислотных остатков активного центра тимопоэтина, — аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин (Имунофан<sup>®</sup>).

Другим направлением в создании синтетических тимических препаратов стал анализ активных начал комплекса пептидов и экстрактов из тимуса. Так, при изучении состава лекарственного препарата тимуса экстракт (Тималина<sup>®</sup>) был выявлен дипептид с выраженной иммунотропной активностью, состоящий из триптофана и глутамина, ставший основой для создания синтетического препарата альфа-глутамил-триптофана (Тимогена<sup>®</sup>). Синтетическим

препаратом, напоминающим Тимоген<sup>▲</sup>, считается гамма-D-глутамил-триптофан (Бестим<sup>▲</sup>), состоящий из таких же аминокислот. Отличие Бестима<sup>▲</sup> от Тимогена<sup>▲</sup> заключается в наличии у первого  $\gamma$ -пептидной связи и присутствии не L-, а D-глутамина. Эти изменения привели к увеличению удельной биологической активности Бестима<sup>▲</sup> в тесте стимуляции дифференцировки костномозговых предшественников лимфоцитов.

Родоначальник препаратов костномозгового происхождения — Миелопепид<sup>®</sup>, представляющий комплекс биорегуляторных медиаторов — миелопептидов (МП) с молекулярной массой 500–3000 дальтон, продуцируемых клетками костного мозга свиней. В настоящее время установлено, что в его состав входит шесть МП, каждый из которых обладает определенным биологическим эффектом. Первоначально предполагалось, что препараты из костного мозга будут обладать преимущественным эффектом на развитие гуморального иммунитета. В дальнейшем было установлено, что различные МП оказывают эффект на разные звенья иммунной системы. Так, МП-1 повышает функциональную активность Т-хелперов, МП-2 обладает способностью подавлять пролиферацию злокачественных клеток и существенно снижает способность опухолевых клеток продуцировать токсические субстанции, МП-3 стимулирует фагоцитарную активность лейкоцитов, МП-4 оказывает влияние на дифференцировку стволовых клеток, способствуя их более быстрому созреванию. Аминокислотная последовательность всех МП полностью расшифрована, что служит базой для разработки новых синтетических препаратов костномозгового происхождения. Созданы препарат Серамил<sup>®</sup> на основе МП-3 с антибактериальным эффектом и препарат Бивален<sup>®</sup> на основе МП-2 с противоопухолевым эффектом.

Регуляция развившегося иммунного ответа осуществляется цитокинами — гликопротеинами, которые вырабатываются различными клетками иммунной системы. Эти молекулы служат основой для создания большой группы как естественных, так и рекомбинантных иммуномодулирующих препаратов. К первой группе относятся интерферон альфа (Лейкинферон<sup>▲</sup>) и Суперлимф<sup>®</sup>, ко второй группе — интерлейкин-1 бета (Беталейкин<sup>▲</sup>), интерлейкин-2 (Ронколейкин<sup>▲</sup>), молграмостим. Как отмечено выше, естественные иммуномодуляторы-цитокины к настоящему времени почти полностью вытеснены рекомбинантными аналогами.

Интерферон альфа (Лейкинферон<sup>▲</sup>) представляет собой комплекс цитокинов 1-й фазы иммунного ответа в их естественном соотношении, выработка которых индуцируется *in vitro* вакцинным штаммом вируса болезни Ньюкасла в лейкомассе здоровых доноров. Препарат содержит ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, фактор ингибиции миграции МФ (МИФ), ФНО- $\alpha$ , комплекс интерферонов- $\alpha$ .

Суперлимф<sup>®</sup> представляет собой также комплекс естественных цитокинов, продуцируемых *in vitro* при индукции мононуклеаров периферической крови свиней Т-митогеном — фитогемагглютинином. Препарат содержит ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО, фактор, ингибирующий миграцию фагоцитов, трансформирующий фактор роста  $\beta$ . Суперлимф<sup>®</sup> предназначен прежде всего для местного применения и считается практически первым цитокиновым препаратом для локальной иммунокоррекции. Интерлейкин-2 (Ронколейкин<sup>▲</sup>) — лекарственная форма рекомбинантного ИЛ-2, одного из центральных регуляторных цитокинов иммунной системы человека. Препарат получают с помощью методов иммунной биотехнологии из клеток-продуцен-

тов — рекомбинантного штамма непатогенных пекарских дрожжей, в генетический аппарат которых встроены ген человеческого ИЛ-2. Интерлейкин-1 бета (Беталейкин<sup>▲</sup>) — лекарственная форма рекомбинантного ИЛ-1β, играющего важную роль в активации факторов врожденного иммунитета, а также в развитии воспаления и первых этапов иммунного ответа. Препарат получают с помощью методов иммунной биотехнологии из клеток рекомбинантного штамма кишечной палочки, в генетический аппарат которых встроены ген человеческого ИЛ-1β.

Для активации деятельности клеток костного мозга и стимуляции лейкопоэза был разрешен к медицинскому применению нуклеинат натрия. Этот препарат представляет собой натриевую соль нуклеиновой кислоты, полученную гидролизом и дальнейшей очисткой из дрожжей. Препарат содержит большое количество предшественников нуклеиновых кислот и способствует росту и размножению практически всех делящихся клеток. В дальнейшем было выявлено, что нуклеинат натрия обладает способностью стимулировать факторы как врожденного, так и приобретенного иммунитета. Это вполне естественно, так как развитие иммунного ответа связано с активной пролиферацией Т- и В-лимфоцитов. Нуклеинат натрия — первый препарат в своей группе, получивший разрешение на медицинское применение не только как стимулятор лейкопоэза, но и как стимулятор иммунитета. К препаратам этого ряда относится Деринат<sup>▲</sup> (натриевая соль нативной ДНК, выделенной из молок осетровых рыб), Полудан<sup>φ</sup> (высокоочищенная смесь натриевых солей ДНК и РНК, также получаемых из молок осетровых рыб), рибонуклеат натрия (Ридостин<sup>▲</sup>) — препарат РНК, выделенной из пекарских дрожжей. На основе нуклеиновых кислот разработан ряд синтетических препаратов, например Полудан<sup>▲</sup> — биосинтетический полирибонуклеотидный комплекс полиадениловой и полиуридилловой кислот в эквимоллярных соотношениях. Условно к данной группе препаратов можно отнести инозин пранобекс (Изопринозин<sup>▲</sup>) — комплекс инозина с 4-ацетиламидобензойной кислотой, диоксометилтетрагидропиримидин (Метилурацил<sup>▲</sup>) и инозин (Рибоксин<sup>▲</sup>) — комплексное соединение, состоящее из гипоксантин-рибозида. За рубежом некоторые синтетические препараты имеют разрешение на медицинское применение в качестве иммуностимуляторов: упоминавшийся ранее инозин пранобекс и Полудан<sup>▲</sup>. Все препараты из группы нуклеиновых кислот служат выраженными индукторами ИФН. В то же время следует иметь в виду, что синтетические и естественные препараты нуклеиновых кислот, содержащие предшественники для ДНК и РНК, индуцируют рост и размножение как эукариотических, так и прокариотических клеток. Так, для нуклеината натрия показана возможность стимуляции роста и размножения бактерий.

В настоящее время за рубежом для стимуляции иммунитета достаточно широко используются препараты растительного происхождения, в частности различные производные эхинаеи пурпурной. Некоторые из этих препаратов зарегистрированы в России как иммуностимуляторы: эхинаеи пурпурной травы сок (Иммунал<sup>▲</sup>), Эхинацинликвидум<sup>φ</sup>, Эхинаея композитум СН<sup>▲</sup>, эхинаеи узколистной экстракт (Эхинаея<sup>▲</sup>). Мы полагаем, что препараты подобного рода более целесообразно относить к пищевым добавкам или адаптогенам типа корня женьшеня, элеутерококка, пантокрин и др. Все эти соединения в той или иной степени обладают иммуностимулирующим эффек-

том, но вряд ли их можно отнести к лекарственным средствам, обладающим селективным действием на иммунную систему человека.

Группу иммуномодуляторов, не имеющих аналогов в живой природе, можно подразделить на две подгруппы: низкомолекулярные и высокомолекулярные иммуномодуляторы. К первым относится ряд известных лекарственных средств, дополнительно обладающих и иммунотропной активностью. Родоначальник таких препаратов — левамизол (Декарис<sup>▲</sup>) — фенилимидазольное средство, известное противоглистное средство, у которого впоследствии были выявлены выраженные иммуностимулирующие свойства. Левамизол, так же как и БЦЖ, — одно из первых лекарственных средств, разрешенных к медицинскому применению в США и странах Западной Европы в качестве иммуностимулятора. Близким по химической структуре к левамизолу считается бендазол (Дибазол<sup>▲</sup>) — производное имидазола, который обладает некоторыми иммуностимулирующими свойствами. Это может быть, по всей видимости, основанием для некоторых исследователей рекомендовать бендазол (Дибазол<sup>▲</sup>) в качестве профилактического средства при гриппе и других респираторных инфекциях. Однако профилактическое применение этого препарата необоснованно, так как не было проведено плацебо-контролируемых исследований по изучению способности бендазола (Дибазола<sup>▲</sup>) снижать развитие респираторных инфекций. Интересный препарат данной подгруппы — Диуцифон<sup>®</sup>, который первоначально создавался как противотуберкулезное и противолепрозное средство. Производные сульфоновой кислоты, основы этого препарата, обладают выраженными антимикобактериальными свойствами. Присоединение к этой кислоте Метилурацила<sup>▲</sup> не понизило ее антибактериального эффекта, но привело к появлению у препарата иммуностимулирующей активности. Создание лекарственных средств, сочетающих антимикробные и иммуностимулирующие свойства, — очень перспективное направление в учении об иммуномодуляторах. Некоторые антибиотики последнего поколения [спирамицин (Ровамицин<sup>▲</sup>), рокситромицин (Рулид<sup>▲</sup>) и др.] обладают способностью стимулировать фагоцитоз и индуцировать синтез некоторых цитокинов. Другим перспективным лекарственным средством из подгруппы синтетических низкомолекулярных иммуномодуляторов считается аминодигидрофалазиндион натрия (Галавит<sup>▲</sup>). Особенность этого препарата — наличие, помимо иммуномодулирующих, выраженных противовоспалительных свойств. К подгруппе низкомолекулярных иммуномодуляторов относятся три синтетических олигопептида: Гепон<sup>▲</sup>, глутамил-цистеинил-глицин динатрия (Глутоксим<sup>▲</sup>) и Аллоферон<sup>▲</sup>. Гепон<sup>▲</sup> — олигопептид, состоящий из 14 аминокислот *Thr-Glu-Lys-Lys-Arg-Arg-Glu-Thr-Val-Glu-Arg-Glu-Lys-Glu*, особенность которого заключается в наличии, помимо иммуномодулирующих, выраженных противовирусных свойств.

К высокомолекулярным химически чистым иммуномодуляторам, полученным с помощью направленного химического синтеза, относится препарат азоксимера бромид (Полиоксидоний<sup>▲</sup>) — N-оксидированное производное полиэтиленпиперазина с молекулярной массой около 100 кДа. По своему химическому строению азоксимера бромид (Полиоксидоний<sup>▲</sup>) близок к веществам природного происхождения; N-оксидные группировки, имеющиеся в препарате, широко встречаются в организме человека, поскольку через образование N-оксидов происходит метаболизм азотистых соединений. Препарат обладает широким спек-

тром фармакологического воздействия на организм: иммуномодулирующим, детоксицирующим, антиоксидантным и мембранопротекторным.

К лекарственным средствам, обладающим выраженными иммуномодулирующими свойствами, следует отнести интерфероны и индукторы интерферонов (табл. 2-1). Мы относим их к препаратам с преимущественной активностью в отношении врожденной иммунной системы. Их главный фармакологический эффект — противовирусный. Однако ИФН как составная часть общей цитокиновой сети организма — иммунорегуляторные молекулы, оказывающие действие на все клетки иммунной системы.

Таблица 2-1

### Интерфероны и индукторы интерферонов

Группа	Название препарата	Состав
Интерфероны	Интерферон альфа (Интерферон лейкоцитарный человеческий <sup>▲</sup> )	Лейкоцитарный интерферон из донорской крови человека
	Интерферон альфа-2b (Реальдирон <sup>▲</sup> )	Рекомбинантный ИФН- $\alpha$ -2b
	Интерферон альфа-2b (Интрон А <sup>▲</sup> )	Рекомбинантный ИФН- $\alpha$ -2b
	Интерферон альфа-2b (Реаферон ЕС <sup>▲</sup> ), Интерферон альфа-2b (Виферон <sup>▲</sup> )	Рекомбинантный ИФН- $\alpha$ -2b
	Интерферон альфа-2a (Роферон А <sup>▲</sup> )	Рекомбинантный ИФН- $\alpha$ -2b
	Интерферон бета-1b (Бетаферон <sup>▲</sup> )	Рекомбинантный ИФН- $\beta$ -1b
	Интерферон альфа-2b (Виферон <sup>▲</sup> )	Рекомбинантный ИФН- $\alpha$ -2b, витамин Е, аскорбиновая кислота
Индукторы интерферонов	Тилорон (Амиксин <sup>▲</sup> )	2,7-Бис(этиламино)этоксифлуорена-9-дигидрохлорид
	Умифеновир (Арбидол <sup>▲</sup> )	Этилового эфира 6-бром-5-гидрокси-1-метил-4-диметиламинометил-2-фенилметилиндол-3-карбоновой кислоты гидрохлорид
	Меглюмина акридонacetат (Циклоферон <sup>▲</sup> )	Соль акридонуксусной кислоты и N-метилглюкамина
	Оксидигидроакридинилацетат натрия (Неовир <sup>▲</sup> )	2-(9-оксо,10-дигидроакридин-10-ил) ацетат натрия
	Гозалидон <sup>®</sup> , Мегосин <sup>®</sup> , Кагоцел <sup>▲</sup> , Саврац <sup>®</sup> , Рагосин <sup>®</sup>	Полифенолы растительного происхождения

Например, ИФН- $\alpha$  и ФНО, синтезируемые на первых этапах иммунного ответа, считаются мощными активаторами НК-клеток, служащих, в свою очередь, главным источником продукции ИФН- $\gamma$ , задолго до начала его синтеза Т-лимфоцитами. Можно привести много других примеров иммуномодулирующего действия ИФН. Именно поэтому все ИФН и их индукторы — противовирусные и иммуномодулирующие препараты. Сильными индукторами ИФН служат также нуклеиновые кислоты и их различные производные, особенно Полудан<sup>▲</sup> и рибонуклеат натрия (Ридостин<sup>▲</sup>).

К лекарственным средствам, обладающим иммуномодулирующими свойствами, относятся препараты иммуноглобулинов: иммуноглобулин человека нормальный (Интраглобин<sup>▲</sup>, Октагам<sup>▲</sup>, Пентаглобин<sup>▲</sup>, Сандоглобулин<sup>®</sup> и др.). Однако их главное применение — заместительная терапия, и они относятся к группе жизненно необходимых лекарственных средств.

## **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ОТДЕЛЬНЫХ ГРУПП ИММУНОСТИМУЛЯТОРОВ И ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ**

При анализе фармакологического действия иммуностимуляторов и иммуномодуляторов необходимо учитывать удивительную особенность функционирования иммунной системы, а именно: эта система работает по системе сообщающихся весов, т.е. наличие груза на одной из чашек приводит в движение всю систему (Петров Р.В., 1987). Независимо от исходной направленности, под влиянием иммуномодулятора в конечном итоге в той или иной степени изменяется функциональная активность всей иммунной системы. Препарат может обладать избирательным эффектом на соответствующий компонент иммунитета, но конечный эффект его воздействия на иммунную систему всегда будет многогранным. Например, вещество X индуцирует образование только одного ИЛ-2. Этот цитокин, в свою очередь, усиливает пролиферацию Т-, В- и NK-клеток, повышает функциональную активность МФ, NK-клеток, Т-киллеров, индуцирует множество других эффектов. Причем ИЛ-2 в этом плане не уникален. В настоящее время не выявлено цитокинов со строго специфическим действием. Такие особенности функционирования иммунной системы делают практически невозможным существование иммуномодулятора с абсолютно селективным конечным эффектом на иммунитет. Это положение позволяет сформулировать следующий принцип: любой ИМ, избирательно действующий на соответствующий компонент иммунитета (фагоцитоз, клеточный или гуморальный иммунитет), помимо влияния на этот компонент иммунитета, будет в той или иной степени оказывать воздействие и на другие компоненты иммунной системы. Учитывая это положение, тем не менее можно выделить ведущие направления фармакологического действия основных иммуномодуляторов, относящихся в соответствии с представленной классификацией к различным группам.

### **ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ МИКРОБНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ**

Главная мишень в организме для иммуностимуляторов микробного происхождения — клетки врожденной иммунной системы, а именно паттернраспознающие рецепторы в этих клетках. Под влиянием этих иммуностимуляторов усиливаются функциональные свойства фагоцитов: активируются фагоцитоз и внутриклеточное переваривание поглощенных бактерий, повышается продукция провоспалительных цитокинов, необходимых для инициации гуморального и клеточного иммунитета. Следствием этого могут быть усиление продукции антител, активация образования антиген-специфических Т-хелперов и Т-киллеров. Наиболее полно изучено фармакологическое действие на иммунитет полусинтетического иммуностимулятора Ликопада<sup>▲</sup>, представляющего минимальный структурный компонент клеточной стенки всех бактерий.

Главная мишень Ликопида<sup>▲</sup> в организме — клетки моноцитарно-макрофагального ряда. Он усиливает практически все функции клеток этой системы, а именно:

- поглощение и переваривание микроорганизмов за счет активации лизосомальных ферментов и образования активных форм кислорода;
- цитолиз чужеродных клеток (опухолевых или инфицированных вирусом);
- экспрессию HLA-DR антигенов, вследствие чего усиливаются презентации антигенов клеткам иммунной системы;
- синтез цитокинов, в частности ИЛ-1, ФНО, колониестимулирующих факторов (КСФ).

Именно поэтому Ликолипид<sup>▲</sup> обладает антиинфекционным, противовоспалительным, репаративным, лейкопоэтическим, противоопухолевым (в эксперименте), детоксицирующим и гепатопротекторным действием.

### ИММУНОСТИМУЛЯТОРЫ ТИМИЧЕСКОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

В соответствии с названием в организме главной мишенью для иммуностимуляторов тимического происхождения служат Т-лимфоциты. При исходно пониженных показателях препараты этого ряда повышают количество Т-клеток и их функциональную активность.

Фармакологическое действие синтетического тимусного дипептида Тимогена<sup>▲</sup> заключается в увеличении уровня циклических нуклеотидов по аналогии с эффектом тимусного гормона тимопоэтина, что ведет к стимуляции дифференцировки и пролиферации предшественников Т-клеток в зрелые лимфоциты. При этом нормализуется иммунорегуляторный индекс (соотношения дифференцировочных антигенов клеток CD4/CD8), повышаются способность Т-клеток давать пролиферативный ответ на Т-митогены и продукция соответствующих цитокинов. Вследствие этого, как уже отмечено, усиливается функциональная активность факторов врожденного иммунитета: нейтрофилов, моноцитов/МФ и НК-клеток. В частности, повышается способность моноцитов и нейтрофилов захватывать бактерии и образовывать активные формы кислорода. Механизм действия сходного по химическому строению с Тимогеном<sup>▲</sup> синтетического пептидного иммуностимулятора гамма-D-глутамил-триптофана (Бестима<sup>▲</sup>) заключается в индукции дифференцировки предшественников Т-лимфоцитов с преимущественной стимуляцией образования клеток Т-хелперов 1-го типа (Th1) и усилением их пролиферации. Это, по всей видимости, связано с индукцией Бестимом<sup>▲</sup> образования ИЛ-2 и ИФН- $\gamma$ , индикаторных цитокинов Th1-клеток.

Синтетический иммуномодулятор тимического происхождения Имунофан<sup>▲</sup> оказывает следующие фармакологические эффекты:

- восстанавливает продукцию тимического гормона тимулина у тимэктомизированных мышей до значений, характерных для нормальных животных;
- усиливает в опытах *in vivo* и *in vitro* продукцию ИЛ-2 лимфоцитами, стимулированными Т-митогенами;
- модулирует продукцию провоспалительного цитокина ФНО: повышает пониженное и понижает повышенное образование ФНО;

- стимулирует *in vitro* образование IgG, IgA, IgM, причем стимуляция синтеза IgA происходит даже в культуре лимфоцитов больных с селективным IgA-дефицитом;
- активирует поглощение лейкоцитами бактерий и их переваривание;
- ингибирует образование IgE *in vitro* в культуре лимфоцитов, полученных из периферической крови больных с аллергией;
- повышает иммуногенность вакцин против клещевого энцефалита и гепатита А.

Помимо иммунных эффектов, важное свойство Имунофана<sup>▲</sup> — его способность усиливать антиоксидантную защиту организма путем стимуляции синтеза церулоплазмينا и лактоферрина, а также повышения активности каталазы. Имунофан<sup>▲</sup> нормализует перекисное окисление липидов, подавляет распад фосфолипидов в мембране клеток и образование арахидоновой кислоты. При этом снижается продукция медиаторов воспаления.

### ИММУНОСТИМУЛЯТОРЫ КОСТНОМОЗГОВОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Фармакологическое действие на организм иммуностимулятора костномозгового происхождения Миелопида<sup>®</sup> многогранно. В соответствии с названием его мишень в организме — В-лимфоциты. При нарушении иммуно- или гемопоэза введение Миелопида<sup>®</sup> ведет к усилению общей митотической активности клеток костного мозга и к направлению их дифференцировки в сторону зрелых В-лимфоцитов. Усиливается экспрессия пан-В-клеточных антигенов, HLA-DR-антигенов, снижается экспрессия ранних В-клеточных маркеров (Sc-1 антигена). Входящий в состав Миелопида<sup>®</sup> компонент МП-1 действует на Т-хелперы и способствует дифференцировке костномозговых клеток в сторону зрелых Т-лимфоцитов. Наличие в составе Миелопида<sup>®</sup> компонента МП-3, действующего на фагоцитоз, обеспечивает усиление гранулоцитопоэза и повышение функциональной активности фагоцитирующих клеток. Совокупность указанных свойств воплощается после введения Миелопида<sup>®</sup> в повышении количества Т-, В-клеток и фагоцитов в периферической крови. Повышение их функциональной активности проявляется в способности Миелопида<sup>®</sup> стимулировать гуморальный иммунный ответ, существенно повышая уровень антител. Важно отметить, что введение препарата восстанавливает антителообразование у животных, подвергнутых облучению, воздействию цитостатиков и антибиотиков.

### ЦИТОКИНЫ

Для цитокиновых препаратов естественного происхождения — интерферона альфа (Лейкинферона<sup>▲</sup>) и Суперлимфа<sup>®</sup>, содержащих достаточно большой набор цитокинов воспаления и 1-й фазы иммунного ответа, характерно многогранное влияние на весь организм человека в целом. Эти препараты действуют на клетки, участвующие в воспалении, процессах регенерации и в иммунном ответе.

Фармакологический эффект Суперлимфа<sup>®</sup> заключается в преимущественном воздействии на клетки-эффекторы врожденного иммунитета: нейтрофилы, моноциты/МФ и НК-клетки, что, по всей видимости, обусловлено способностью Суперлимфа<sup>®</sup> повышать уровень внутриклеточного кальция — одного из главных медиаторов активации клеток. Препарат регулирует мигра-



цию фагоцитов в воспалительный очаг, усиливает поглощение лейкоцитами бактерий и их внутриклеточную гибель, повышает цитотоксические свойства МФ, оказывая тем самым в эксперименте противоопухолевый эффект. Усиливая продукцию моноцитами/МФ ИЛ-1 и ФНО, Суперлимф® активизирует механизмы как клеточного, так и гуморального иммунитета. По всей видимости, препарат содержит ростовые факторы для фибробластов, так как он регулирует синтез коллагена и пролиферативную активность фибробластов кожи и пародонта. За счет этих свойств он стимулирует регенерацию и предупреждает образование грубых рубцов. Суперлимф® обладает также антиоксидантной активностью. Недавно у препарата выявлены прямые противовирусные и антибактериальные свойства, что, по-видимому, связано с наличием в его составе дефензинов, кателицидинов и других бактерицидных веществ первичных и вторичных гранул, выделяемых лейкоцитами при культивировании *in vitro*.

Отечественные рекомбинантные цитокиновые препараты интерлейкин-1 бета (Беталейкин<sup>▲</sup>) и интерлейкин-2 (Ронколейкин<sup>▲</sup>), содержащие в своем составе только один цитокин, так же, как и комплексные по цитокиновому составу естественные препараты интерферона альфа (Лейкинферон<sup>▲</sup>) и Суперлимф®, обладают плейотропным воздействием на организм человека. Это еще раз подтверждает принцип работы иммунной системы по типу сообщающихся весов.

Главным фармакологическим свойством интерлейкина-1 бета (Беталейкина<sup>▲</sup>) считается усиление лейкопоза и восстановление костномозгового кроветворения после действия цитостатиков и рентгеновского облучения. Применение препарата позволяет в короткие сроки добиться нормализации числа лейкоцитов периферической крови и проводить радио- и химиотерапию в соответствии с планируемыми сроками. Этот эффект интерлейкина-1 бета (Беталейкина<sup>▲</sup>) обусловлен его способностью усиливать синтез КСФ — главных индукторов лейкопоза и стимуляторов иммунитета. Интерлейкин-1 бета (Беталейкин<sup>▲</sup>) обладает выраженным иммуностимулирующим эффектом, так как ИЛ-1 $\beta$  — активатор всех клеток врожденного иммунитета. В то же время он служит инициатором развития первых фаз приобретенного иммунитета. Под его влиянием повышается функциональная активность нейтрофилов, проявляющаяся в усилении поглощения и переваривания бактерий, образовании активных форм кислорода. Активируется клеточный иммунитет. В частности, повышается продукция ИФН- $\gamma$ , ИЛ-2, КСФ и других цитокинов, усиливается экспрессия рецепторов ИЛ-2, увеличиваются пролиферация лимфоцитов и функциональная активность НК-клеток.

Главным фармакологическим свойством Ронколейкина<sup>▲</sup>, содержащего ИЛ-2 — основной фактор роста и дифференцировки Т- и НК-клеток, следует считать активацию и индукцию пролиферации Т-, В- и НК-клеток, содержащих рецептор CD25. На другие клетки иммунной системы интерлейкин-2 (Ронколейкин<sup>▲</sup>) действует опосредованно через цитокины, синтезируемые указанными клетками-мишенями. В конечном итоге под влиянием препарата происходят следующие процессы:

- функциональная активация CD4 Т-хелперов, активно продуцирующих ИФН- $\gamma$ ;
- усиление цитотоксической активности CD8 Т-киллеров;

- дифференцировка НК-клеток *in vitro*, а также превращение лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль (TIL — *tumor-infiltrating lymphocytes*), в клетки, активированные лимфокином (LAC — *lymphokine-activated cells*);
- усиление пролиферации В-лимфоцитов с последующей их дифференцировкой в плазматические клетки;
- усиление синтеза плазматическими клетками иммуноглобулинов большинства изотипов;
- повышение функциональной активности антигенпрезентирующих клеток, что проявляется в улучшении переработки и презентации антигенов;
- повышение функциональной активности моноцитов, что выражается в «кислородном взрыве»;
- ускорение образования эозинофилов и тромбоцитов.

### НУКЛЕИНОВЫЕ КИСЛОТЫ

Как отмечено выше, главное фармакологическое свойство нуклеиновых кислот — стимуляция лейкопоэза, процессов регенерации и репарации, функциональной активности практически всех клеток иммунной системы.

Препараты этой группы стимулируют активность нейтрофилов и моноцитов/МФ, повышая их способность поглощать и убивать поглощенные бактерии, повышают антиинфекционную устойчивость к заражению патогенными микроорганизмами, вероятно, за счет активации фагоцитоза, повышают функциональную активность Т-хелперов и Т-киллеров, повышают пролиферацию В-клеток и синтез антител. Препараты нуклеиновых кислот обладают антиоксидантным эффектом, что проявляется в их способности удалять из организма свободные радикалы. В силу этих свойств препараты нуклеиновых кислот могут ослаблять повреждающее действие на организм радио- и химиотерапии.

### СИНТЕТИЧЕСКИЕ ИММУНОСТИМУЛЯТОРЫ И ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ, НЕ ИМЕЮЩИЕ ПРИРОДНЫХ АНАЛОГОВ

В этом разделе представлены данные о фармакологической активности трех отечественных иммуностимуляторов и иммуномодуляторов последнего поколения — Галавита<sup>▲</sup>, Гепона<sup>▲</sup> и азоксимера бромид (Полиоксидония<sup>▲</sup>).

Низкомолекулярный препарат Галавит<sup>▲</sup> обладает иммуномодулирующей и противовоспалительной активностью. Его главные фармакологические эффекты связаны с влиянием на функциональную активность МФ. Механизм действия препарата связан с его способностью регулировать функционально-метаболическую активность клеток врожденного и адаптивного иммунитета (моноцитов, макрофагов, нейтрофилов, натуральных киллеров и др.). Галавит<sup>▲</sup> нормализует фагоцитарную активность моноцитов/макрофагов, бактерицидную активность нейтрофилов и цитотоксическую активность НК-клеток. При этом, восстанавливая пониженную активность клеток врожденного и адаптивного иммунитета, препарат повышает резистентность организма к инфекционным заболеваниям бактериальной, вирусной и грибковой этиологии, способствует более быстрой элиминации возбудителя из организма, сокращает частоту, выраженность и длительность инфекций.

Кроме того, Галавит<sup>▲</sup> нормализует антителообразование, повышает функциональную активность (аффинитет) антител, опосредованно регулирует выработку эндогенных интерферонов (ИФН- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ ) клетками-продуцентами.

При воспалительных заболеваниях препарат обратимо на 6–8 ч ингибирует избыточный синтез гиперактивированными макрофагами ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6 и других провоспалительных цитокинов, уровень которых определяет степень воспалительных реакций, их цикличность, а также выраженность интоксикации организма. Галавит<sup>▲</sup> снижает выработку гиперактивированными макрофагами активных форм кислорода, тем самым снижая уровень оксидантного стресса и защищая ткани и органы от разрушительного воздействия радикалов. Нормализация избыточно повышенной функциональной активности фагоцитарных клеток приводит к восстановлению их антигенпредставляющей и регулирующей функции, снижению уровня аутоагрессии. Усиливая фагоцитарную, бактерицидную и цитотоксическую активность клеток иммунной системы при ее исходном дефиците, препарат повышает неспецифическую резистентность организма к инфекционным заболеваниям бактериальной, вирусной и грибковой этиологии, способствует более быстрой элиминации возбудителя из организма, сокращает частоту, выраженность и длительность инфекций.

Синтетический пептид Гепон<sup>▲</sup> оказывает иммуномодулирующее и противовирусное действие. В основе этих видов активности препарата лежат следующие фармакологические механизмы:

- мобилизация и активация клеток моноцитарно-макрофагального ряда;
- индукция синтеза ИФН- $\alpha$  и - $\beta$ ;
- подавление репликации вирусов в клетке;
- ингибирование продукции провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО;
- стимуляция синтеза антител к различным антигенам инфекционной природы.

Интегральный эффект Гепона<sup>▲</sup> на механизмы иммунной защиты — повышение устойчивости организма к патогенным и условно-патогенным вирусам, бактериям и грибам.

Действие Гепона<sup>▲</sup> особенно заметно при лечении больных, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), так как Гепон<sup>▲</sup> снижает концентрацию вируса в крови, увеличивает содержание CD4 Т- и NK-клеток в периферической крови, повышает функциональную активность CD8 Т-киллеров, играющих важную роль в защите организма от вирусной инфекции, повышает уровень антител к ВИЧ и возбудителям оппортунистических инфекций.

Высокомолекулярный ИМ азоксимера бромид (Полиоксидоний<sup>▲</sup>) обладает широким спектром фармакологического воздействия на организм. Это воздействие состоит из иммуномодулирующего, антиоксидантного, детоксицирующего и мембранопротекторного эффектов.

В основе иммуномодулирующего действия азоксимера бромида (Полиоксидоний<sup>▲</sup>) лежат следующие механизмы:

- повышение способности нейтрофилов поглощать и убивать поглощенные бактерии, например *S. aureus* (примечательно, что азоксимера бромид (Полиоксидоний<sup>▲</sup>) повышает уничтожение бактерий нейтро-

филами периферической крови как здоровых доноров, так и больных хронической гранулематозной болезнью);

- модуляция синтеза провоспалительных цитокинов мононуклеарами периферической крови здоровых доноров, что проявляется в понижении повышенных и повышении пониженных уровней ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО;
- усиление цитотоксической активности НК-клеток, особенно при их исходно пониженных уровнях;
- активация резидентных МФ ретикулоэндотелиальной системы, что ведет к более быстрой элиминации из организма чужеродных частиц;
- повышение естественной резистентности организма к экспериментальным бактериальным и вирусным инфекциям;
- усиление антителообразования к Т-зависимым и Т-независимым антигенам как животного, так и микробного происхождения.

Азоксимера бромид (Полиоксидоний<sup>▲</sup>) активизирует иммунные реакции у животных с тяжелыми формами иммунодефицитов, в частности усиливает антителообразование:

- у мышей с врожденной аплазией тимуса (мыши *nude*);
- у мышей с искусственно созданным дефицитом Т-системы иммунитета (В-мыши);
- у мышей с деструкцией В-системы иммунитета, искусственно индуцированной введением циклофосфамида;
- у старых мышей с возрастным иммунодефицитом.

Детоксицирующие свойства азоксимера бромида (Полиоксидония<sup>▲</sup>) проявляются в его способности понижать в крови концентрацию токсичных веществ, например уровень липополисахарида (ЛПС) энтеробактерий у больных с ожоговой болезнью. У больных с острым панкреонекрозом Полиоксидоний<sup>▲</sup> существенно снижает уровень малонового диальдегида и диеновых кислот. Детоксицирующие свойства азоксимера бромида (Полиоксидония<sup>▲</sup>) связаны с его высоким молекулярным весом и наличием на поверхности молекулы большого количества различных активных групп. Он адсорбирует на своей поверхности циркулирующие в крови как растворимые токсические субстанции, так и микрочастицы.

Антиоксидантные свойства азоксимера бромида (Полиоксидония<sup>▲</sup>) проявляются:

- в перехвате в водной среде активных форм кислорода (супероксиданион, перекись водорода, гидроксил-анион);
- в уменьшении концентрации каталитически активного двухвалентного железа, что ведет к ингибированию перекисного окисления липидов;
- в подавлении спонтанной и индуцированной люминол- и люцегенинзависимой хемилюминесценции.

Мембранопротекторные свойства азоксимера бромида (Полиоксидония<sup>▲</sup>) проявляются в защите клеток от повреждающего действия токсичных веществ.

## КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ИММУНОСТИМУЛЯТОРОВ И ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ

Выше отмечалось, что существует три основные группы заболеваний иммунной системы: иммунодефициты, аллергические и аутоиммунные про-

цессы. Особой разновидностью иммунодефицитов являются онкологические заболевания. Рассмотрим, при каких заболеваниях целесообразно применение иммуностимуляторов и иммуномодуляторов.

### **АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

При аллергических заболеваниях использование иммуномодуляторов целесообразно в случаях их осложнения какими-либо проявлениями вторичной иммунной недостаточности (ВИН), например атопический дерматит с пиодермией, бронхиальная астма (БА) с явлениями хронического гнойно-обструктивного бронхита, рецидивирующая герпетическая или цитомегаловирусная инфекция (ЦМВ-инфекция) и т.д. Как видно из приведенных примеров, в этих случаях эффект иммуномодуляторов у больного с аллергическим процессом направлен на ликвидацию инфекционного очага. В ряде случаев это может существенно улучшить клиническую картину основного заболевания. Например, применение иммуномодулирующей терапии у больных с БА может удлинять продолжительность ремиссии до одного года. Однако во всех этих случаях иммуномодулирующая терапия не направлена на основную причину заболевания, т.е. неэтиотропна. Как известно, при аллергических заболеваниях активируются клетки Т-хелперы 2-го типа (Th2) и повышается продукция цитокинов: ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13. ИЛ-5 способствует созреванию эозинофилов и их активации. ИЛ-4/ИЛ-13 индуцируют В-клетки к синтезу IgE. Следовательно, с иммунологических позиций причина аллергического процесса если не главная, то очень существенная, заключается в повышенной активности Th2-клеток. Отсюда становится очевидным, что одним из направлений в иммуномодулирующей терапии этих процессов считается применение препаратов, снижающих активность Th2- и повышающих активность Th1-клеток. Однако в настоящее время не существует препаратов с доказанной селективной способностью изменять баланс Th1/Th2-клеток в указанном направлении и разрешенных к медицинскому применению при аллергиях.

### **АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

При аутоиммунных заболеваниях в настоящее время достаточно широко применяются иммунотропные препараты, относящиеся к группе иммунодепрессантов и направленные на подавление аутоиммунного воспалительного процесса. Их применение, как правило, дает быстрый и хороший клинический эффект. Тем не менее такое лечение, вероятно, нельзя считать этиотропным, так как оно направлено на симптоматику, а не на причину заболевания. Так, применение гормональных препаратов при рассеянном склерозе, являющемся Th-опосредованным заболеванием, дает хороший клинический эффект, но не удлиняет продолжительность ремиссии — этого важного показателя эффективности терапии.

В основе этиологии и патогенеза многих аутоиммунных заболеваний, как и при аллергических процессах, лежит дисбаланс Th/Th2-клеток. При рассеянном склерозе, ревматоидном артрите, аутоиммунных тиреоидитах наблюдается повышенная активность Th-клеток. Напротив, при системной красной волчанке, аутоиммунных васкулитах, некоторых видах анемий патологически повышена активность Th2-клеток. Из этих данных становится очевидным, что иммуномодулирующая терапия при аутоиммунных заболеваниях должна

включать препараты, преимущественно направленные и корригирующие аномальную активность Th1- или Th2-клеток. В настоящее время нет препаратов, разрешенных к медицинскому применению при аутоиммунных заболеваниях и способных целенаправленно изменять баланс Th1/Th2-клеток в нужном направлении. Основанием для применения иммуномодуляторов при аутоиммунных процессах, как и при аллергии, служат инфекционные процессы, осложняющие течение основного заболевания.

### ИММУНОДЕФИЦИТЫ

Повышенная инфекционная заболеваемость — главное проявление как первичных, так и вторичных иммунодефицитов. Возникает вопрос: целесообразно ли применение иммуномодулирующих препаратов при первичных иммунодефицитах, в основе которых лежит генетический дефект? Естественно, что с помощью этих препаратов исправить генетический дефект невозможно. Однако противоинфекционная защита многокомпонентна, и можно ожидать, что при некотором повышении с помощью иммуномодуляторов функциональной активности нормально работающего компонента иммунной системы будет хотя бы частично компенсирована «плохая работа» дефектного компонента. Существенное улучшение клинического состояния и показателей иммунного статуса наблюдается у больных с пониженным уровнем всех классов иммуноглобулинов (общая вариабельная иммунная недостаточность) при лечении их иммуномодулирующими препаратами, активирующими фагоцитоз, в частности азоксимера бромидом (Полиоксидонием<sup>®</sup>). Хорошо продуманное применение иммуномодулирующей терапии у больных с первичными иммунодефицитами может дать отличный клинический результат.

Главной сферой применения иммуномодулирующих препаратов считают вторичные иммунодефициты, которые проявляются в частых рецидивирующих, трудно поддающихся лечению инфекционно-воспалительных заболеваниях различной локализации и любой этиологии. В основе любого хронического инфекционно-воспалительного процесса лежат те или иные изменения в иммунной системе — одна из причин его существования. Исследование параметров системы иммунитета не всегда позволяет выявить определенно эти изменения. При хроническом инфекционно-воспалительном процессе в организме больному можно назначать иммуномодулирующие препараты даже в том случае, если иммунодиагностическое исследование не выявит существенных отклонений в иммунном статусе.

Как правило, при этих процессах, в зависимости от вида возбудителя, больному назначают антибиотики, противогрибковые, противовирусные или другие химиотерапевтические препараты. Следует полагать, что во всех случаях, когда больному назначают противомикробные средства при явлениях ВИН, в комплексе совместно с этиотропными химиотерапевтическими средствами необходимо применять и иммуномодулирующую терапию.

**Таким образом, основной критерий для назначения иммуномодулятора — клиническая картина заболевания, проявляющаяся в наличии хронического инфекционно-воспалительного процесса, трудно поддающегося адекватному antimикробному лечению.**

Возникает вопрос: как применять иммуномодуляторы в комплексном лечении хронических инфекций? Мы считаем, что иммуномодуляторы следу-

ет назначать *не после и не перед* приемом антибиотиков или противовирусных препаратов, а *одновременно*. В этом случае по возбудителю наносится двойной удар: антибиотик или другое химиотерапевтическое средство подавляет активность микроба, а ИМ повышает функциональную активность клеток иммунной системы, за счет чего достигается более эффективная элиминация возбудителя из организма. Следует отказаться от «модного» утверждения о негативном влиянии антибиотиков на иммунную систему. В настоящее время на вооружении имеются антибиотики, оказывающие не ингибирующий, а стимулирующий эффект на иммунитет. При прочих равных условиях предпочтение должно отдаваться последним.

Отдельно стоит вопрос о применении иммуномодуляторов при острых бактериальных и вирусных инфекциях. Как правило, их назначение не рекомендуется при острых процессах, так как это может утяжелить их течение. Например, при вирусной инфекции активация Т-киллеров может вызвать фатальный конец за счет массивного разрушения тканей, инфицированных вирусом. Это, несомненно, нужно иметь в виду при назначении тимических препаратов, а также препаратов бактериального происхождения — мощных индукторов провоспалительных цитокинов. Применение иммуномодуляторов при острых инфекционных процессах, особенно бронхолегочного аппарата, может быть оправдано у иммунокомпromетированных людей, например, относящихся к группе часто и длительно болеющих. Иммуномодуляторы в этих случаях применяются с целью предупредить развитие постинфекционных осложнений. Наличие у азоксимера бромида (Полиоксидоний<sup>®</sup>) детоксицирующих и антиоксидантных свойств делает возможным его применение при острых инфекционных заболеваниях. Клиническая практика свидетельствует об эффективности и безопасности его применения в этих ситуациях. Мы полагаем, что не только Полиоксидоний<sup>®</sup>, но и другие иммуномодуляторы с антиоксидантными и детоксицирующими свойствами могут применяться при острых инфекционных процессах у иммунокомпromетированных людей.

Так, применение иммуномодулятора Галавит<sup>®</sup> с противовоспалительным эффектом ускоряет купирование симптомов острых и хронических инфекционно-воспалительных заболеваний, увеличивает частоту эрадикации возбудителей, а также уменьшает частоту развития осложнений и увеличивает длительность ремиссии.

## ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Особой разновидностью вторичного иммунодефицита являются онкологические заболевания. Злокачественные опухоли, с одной стороны, используют иммунную систему для поддержания собственного роста, а с другой — блокируют те компоненты иммунной защиты, которые могли бы привести к отторжению опухоли. При онкологических заболеваниях значительно увеличиваются численность и активность клеток с иммуносупрессивной активностью: миелоидных супрессорных клеток и регуляторных Т-клеток. Эти популяции клеток иммунной системы препятствуют развитию эффективного иммунного ответа против опухоли. Поэтому основной задачей иммунотерапии при онкологических заболеваниях является перевод иммунной системы из состояния, способствующего росту злокачественной опухоли, в состояние, способствующее ее отторжению.

Давно известно, что при некоторых видах онкологических заболеваний иммунотерапия более эффективна, чем при остальных. Это, в частности, меланома, рак почки, миеломная болезнь, неходжкинская лимфома и т.д. При этих заболеваниях относительно успешно применяются препараты интерферона-альфа и интерлейкина-2. В клинических испытаниях I и II фаз была зарегистрирована противоопухолевая активность мощных индукторов интерферона — CpG-олигонуклеотидов, являющихся агонистами рецептора TLR9 (основной представитель — препарат Промун<sup>®</sup>). Однако в III фазе клинических испытаний активность Промуна<sup>®</sup> при раке легкого и меланоме оказалась не выше, чем у стандартной химиотерапии, в связи с чем препарат не был одобрен к применению.

Другой активатор врожденной иммунной системы — препарат Мифамуртид (Мепакт<sup>®</sup>), являющийся агонистом рецептора NOD2, — одобрен к применению при остеосаркоме. Препарат имихимод (Альдара<sup>®</sup>), являющийся активатором рецептора TLR7, применяется при лечении базалиомы.

Громадный прогресс в лечении злокачественных новообразований связан с разработкой рекомбинантных моноклональных антител против ингибиторных молекул врожденной иммунной системы (CTLA-4, PD-1, PD-L1). Эти иммуностимулирующие антитела можно рассматривать как «ингибиторы ингибиторов». Их эффект связан в первую очередь с усилением адаптивного иммунного ответа против опухоли. Получен ряд моноклональных антител против CTLA-4 (ипилимуаб, Трелелимуаб<sup>®</sup>), PD-1 (ниволумаб, пембролизумаб), PD-L1 (Атезолизумаб<sup>®</sup>, авелумаб). Часть этих антител одобрена к медицинскому применению. При использовании комбинации ипилимуаб + ниволумаб при метастатической меланоме частота объективных ответов (уменьшение размера очагов на 30% и более) достигла небывалой величины — 58%; также значительно улучшился прогноз заболевания. Эти результаты позволяют надеяться, что и при других видах злокачественных опухолей данный вид иммунотерапии существенно улучшит результаты лечения.

Нередко возникает вопрос: можно ли проводить иммуномодуляцию в виде монотерапии? Р.В. Петров впервые сформулировал понятие «иммунореабилитация», под которым понимается комплекс медикаментозных и немедикаментозных лечебных мероприятий, направленных на восстановление функциональной активности иммунной системы и здоровья человека. Мы полагаем, что при иммунореабилитационных мероприятиях иммуномодуляторы могут применяться в виде монотерапии и в комплексе с различными общеукрепляющими средствами. Это оправдано в следующих ситуациях:

- у людей с неполным выздоровлением (наличие бронхита, ларингита, трахеита и др.) после перенесенного острого инфекционного заболевания;
- у часто и длительно болеющих людей, перед началом осенне-зимнего сезона, особенно в экологически неблагоприятных регионах;
- у онкологических больных для улучшения прогноза и качества жизни.

Наш опыт применения иммуномодуляторов в группе часто и длительно болеющих рабочих металлургического комбината г. Нижнего Тагила, одного из самых экологически неблагоприятных регионов России, позволил существенно снизить у этих рабочих частоту острых респираторных заболеваний. Следует полагать, что разработка методов оздоровления населения с помо-



щью иммуномодулирующей терапии представляет важную социальную задачу здравоохранения.

Другое направление применения иммуномодуляторов в виде монотерапии — иммунореабилитация онкологических больных. Опыт применения иммуномодулятора азоксимера бромид (Полиоксидония<sup>▲</sup>) показал возможность существенного улучшения качества жизни таких больных за счет иммуностимулирующих, антиоксидантных и детоксицирующих свойств этого препарата. Препарат Галавит<sup>▲</sup> также применялся у онкологических пациентов (рак легкого, рак желудка и пищевода, колоректальный рак, рак почки, рак мочевого пузыря) в послеоперационном периоде и способствовал уменьшению частоты развития гнойно-воспалительных осложнений, ускорению реабилитации и улучшению качества жизни. Применение иммуномодуляторов в комплексном лечении онкологических больных перспективно для клинической иммунологии и онкологии.

В заключение целесообразно сформулировать некоторые общие принципы применения иммуномодуляторов у больных с недостаточностью антиинфекционной защиты.

- Иммуномодуляторы назначают в комплексной терапии одновременно с антибиотиками, противогрибковыми, противопротозойными или противовирусными средствами.
- Целесообразно раннее назначение иммуномодуляторов — с первого дня применения химиотерапевтического этиотропного средства.
- Иммуномодуляторы, действующие на фагоцитарное звено иммунитета, можно назначать больным как с выявленными, так и с невыявленными нарушениями иммунного статуса. Основанием для назначения препарата служит клиническая картина.
- При наличии в данном лечебно-профилактическом учреждении соответствующей материально-технической базы применение иммуномодуляторов оптимально проводить на фоне иммунологического мониторинга. Этот мониторинг следует проводить независимо от выявления исходных изменений в иммунной системе.
- Иммуномодуляторы можно применять в виде монотерапии при проведении иммунореабилитационных мероприятий, в частности при неполном выздоровлении после перенесенного острого инфекционного заболевания.
- Снижение какого-либо параметра иммунитета, выявленное при иммунодиагностическом исследовании у практически здорового человека, не обязательно служит основанием для назначения ему иммуномодулирующей терапии. Такие пациенты должны находиться на учете в соответствующем лечебно-профилактическом учреждении и составлять группу наблюдения по иммунному статусу.