

А.В. Караулов

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Усиливать ли иммунный ответ при респираторных инфекциях у детей с аллергическими болезнями? Данные научных исследований и их значение для клинической практики

Контактная информация:

Караулов Александр Викторович, член-корреспондент РАМН, профессор, заведующий кафедрой клинической иммунологии и аллергологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119992, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, тел.: (495) 118-50-47, e-mail: drkaraulov@mail.ru

Статья поступила: 27.10.2011 г., принята к печати: 15.11.2011 г.

166

В обзоре представлен анализ эффективности и обоснование применения современных иммуномодуляторов для лечения респираторных инфекций у детей с отягощенным аллергологическим анамнезом. На примере пидотимода рассматривается эволюция препаратов из группы иммуномодуляторов, приводятся механизмы их действия. Демонстрируется эффективность пидотимода, обусловленная особенностями его влияния на систему иммунорегуляции и мукозальный иммунитет. Подчеркивается необходимость обоснованного применения препаратов с иммуностимулирующей активностью при различных формах респираторной патологии у детей.

Ключевые слова: дети, острые респираторные инфекции, аллергические болезни, иммуномодуляторы, пидотимод.

Использование различных иммуномодуляторов для восстановления нормальной функции иммунной системы является одной из наиболее изучаемых проблем современной медицины [1, 2]. В настоящее время в российском реестре лекарственных средств зарегистрировано более ста иммуномодуляторов, большинство из которых — препараты отечественного производства. Сегодня лекарства, обладающие иммуностимулирующими свойствами, занимают третье место в российском рейтинге продаж. Основным показанием к назначению препаратов данной группы

в педиатрической практике является лечение и профилактика респираторных болезней [3].

Значительный рост респираторной патологии, в т.ч. увеличение числа пациентов с сочетанной патологией, склонность к затяжному течению и хронизации воспалительных процессов, формирование полирезистентности к лекарственным препаратам рассматривается как признак ослабления естественных механизмов защиты организма, прежде всего иммунных [4]. Отсюда следует вывод, что контроль респираторных инфекций и их осложнений невоз-

A.V. Karaulov

Sechenov First Moscow State Medical University

Whether we should stimulate immune response in allergic children with respiratory infections? Results of scientific studies and their significance for clinical practice

This survey contains efficacy analysis and substantiation of treatment of allergic children with respiratory infections with modern immune modulators. Evolution of immunomodulates is followed up on the example of pidotimod as well as its efficacy based on its influence on immunoregulation system and mucosal immunity. The authors underline the necessity of reasonable prescription of medications with immunostimulating activity to children with various forms of respiratory infections.

Key words: children, acute respiratory infections, allergic diseases, immunomodulators, pidotimod.

можен без коррекции иммунных нарушений. В связи с вышесказанным, назначение соответствующих иммунотропных лекарственных средств, которые в комбинации с другими препаратами восстанавливают функциональную активность иммунной системы, является обоснованным [5]. Неуклонно растет интерес к теме использования иммуномодулирующей терапии у пациентов с патологией иммунной системы и, в частности, аллергическими болезнями [1].

Однако применение препаратов с недоказанной эффективностью и безопасностью приводит к дискредитации идеи иммунотерапии, а новые исследования заставляют пересмотреть показания и целесообразность их использования при ряде болезней. Так, в исследовании Wang с соавт. показано, что воздействие на определенные звенья неспецифического иммунитета может вызывать различную реакцию иммунной системы в ответ на вирусные антигены. Известно, что стимуляция рецепторов MDA5 и TLR3 (активация которых необходима для нормального интерферонового ответа при риновирусной инфекции), может усиливать воспаление в бронхах и провоцировать бронхообструкцию [6]. Исследование, проведенное с использованием лабораторных животных, показало, что у мышей, имеющих изолированный дефицит MDA5 рецептора, заражение риновирусом (штамм 1B) сопровождается снижением продукции α - и β -интерферонов, при этом отмечается существенное повышение продукции γ -интерферона. На фоне указанных изменений отмечалась активная репликация вируса с нарастанием его титров в крови. Изолированный дефицит TLR3 не отражается на уровнях интерферонов в ответ на стимуляцию вирусом. При этом не происходило нарастание титров вводимого штамма риновируса (1B) в крови. В обеих группах (с дефицитом MDA5 и TLR3) отмечено уменьшение воспалительных изменений и реактивности бронхов на фоне инфекционного процесса. Аналогичное исследование с использованием линии мышей с бронхиальной астмой также продемонстрировало, что выключение рецепторов MDA5 и TLR3 приводит к снижению реактивности бронхов и выраженности воспаления, несмотря на снижение уровня интерферонов, которое наблюдалось в обеих группах животных [7].

Физиологическая трактовка данной работы может заключаться и в том, что избирательное воздействие на различные звенья иммунного ответа, в т.ч. путем применения антагонистов рецепторов врожденного иммунитета, является перспективным направлением в лечении бронхообструктивного синдрома и бронхиальной астмы.

Сегодня назначение препаратов, влияющих на различные звенья иммунной системы при бронхиальной астме и др. болезнях респираторного тракта, уже не считается чем-то необычным.

Но назначение такой терапии должно осуществляться с учетом персональных особенностей пациента, возможностей данного иммуномодулятора, его механизма действия и особенностей различных видов иммунитета в условиях аллергического воспаления.

Показано, что при бронхиальной астме в период обострения наблюдаются изменения субпопуляционного состава лимфоцитов, проявляющиеся, прежде всего, в повышении содержания активированных Т-хелперов, уменьшении доли и изменении экспрессии дифференцировочных маркеров естественных клеток-киллеров [8]. Полученные ранее данные также указывают на нарушение функционирования регуляторных Т-клеток (Трег) при аллергических состояниях и астме [9]. Наши исследования также подтверждают значимость Th2 пути в патогенезе бронхиальной астмы, о чем свидетельствует высокий уровень ИЛ 4 в крови и его повышенная спонтанная и индуцированная продукция у больных бронхиальной астмой в стадии обострения. Повышение сывороточных концентраций и продукции лейкоцитами крови ИЛ 9 свидетельствует о важной роли этого провоспалительного цитокина при обострении бронхиальной астмы. Имеющиеся в литературе сведения о роли ИЛ 9 при бронхиальной астме позволяют предположить, что данный цитокин может рассматриваться не только как индикатор системного воспаления, но и как фактор прогноза течения болезни [10]. Весьма вероятно, что ИЛ 9 может рассматриваться в качестве биомаркера для создания таргетных препаратов для лечения обострений астмы и астматического статуса. Это направление представляется перспективным, поскольку подавление продукции других цитокинов — представителей Th2-ответа (ИЛ 4, ИЛ 5, ИЛ 13) при бронхиальной астме оказалось неэффективным [11].

Выявленное в настоящей работе отсутствие изменений содержания в крови и продукции ИЛ 8 и ИЛ 17 не исключает их участия в патогенезе бронхиальной астмы. Очевидно, их роль ограничивается местными реакциями. Об этом свидетельствуют данные других авторов, показавшие, что роль этих медиаторов, главным образом, связана с локальными процессами лейкоцитарной инфильтрации и воспаления слизистой оболочки дыхательных путей, а высокие концентрации данных цитокинов определялись в основном в мокроте больных бронхиальной астмой, где они играют важную роль не только в антибактериальном и противогрибковом иммунитете, но могут обеспечивать иммунопротекцию при вирусной инфекции [12].

Повышенная активность Th2 клеток и продукция ими цитокинов при аллергических болезнях всегда являлись основанием для поиска иммуномодуляторов, направленно снижающих активность Th2 клеток и повышающих активность Th1 клеток [13].

На сегодняшний день единственным препаратом, для которого доказана эффективность селективного влияния на ответ Th1 клеток с повышением их активности, является пидотимод (Иммунорикс).

Воздействуя на адаптивный иммунитет, препарат усиливает антигенпрезентирующую способность макрофагов, дендритных клеток и В-лимфоцитов на стадии представления антигена совместно с антигенами главного комплекса гистосовместимости 2-го класса Т-лимфоцитам, что позволяет обеспечить реализацию полного иммунного ответа [14]. При этом пидотимод

уменьшает фитогемагглютинин-индуцированную экспрессию CD30 в мононуклеарных клетках. Поскольку фенотип CD30 напрямую связан с Th2 клетками, активность которых повышена у больных бронхиальной астмой и др. аллергическими болезнями, можно заключить, что препарат способен влиять на дифференцировку Th1, Th2 клеток в сторону первых. Указанное предположение подтверждает и тот факт, что *in vitro* препарат увеличивает продукцию γ -интерферона и снижает образование ИЛ 4, что показано в работах Gourgiotis [15].

Пидотимод индуцирует созревание дендритных клеток слизистых оболочек респираторного тракта и увеличивает экспрессию HLA-DR и костимулирующих молекул CD83 и CD86, что является важнейшим этапом стимуляции адаптивного иммунитета. Препарат также стимулирует синтез дендритными клетками значительного количества противовоспалительных молекул MCP-1 и фактора некроза опухоли α и ускоряет пролиферацию и дифференцировку Т клеток с Th1 фенотипом [16]. Следствием активации дендритных клеток является усиление функциональной активности как клеточного, так и гуморального иммунитета. В итоге под действием пидотимода в движение приходит вся иммунная система организма, и это движение происходит при интраназальном введении препарата вместе с антигеном, что подтверждает адьювантную роль препарата по отношению к мукозальному иммунитету [16]. Описанные выше механизмы действия позволяют рассматривать пидотимод как принципиально новый тип иммуномодуляторов, обладающих мультинаправленным механизмом действия.

Эффективность препарата при различных патологиях доказана более чем в 60 международных контролируемых клинических исследованиях, в т. ч. в педиатрической практике [17, 18].

В частности, в работе Burgio с соавт. было показано, что у детей с острыми и рецидивирующими респираторными инфекциями пидотимод усиливает хемотаксис фагоцитов и цитотоксическую активность натуральных клеток-киллеров; увеличивает пролиферацию лимфоцитов; нормализует соотношение между Т хелперами и Т супрессорами; стимулирует выработку ИЛ 2 и экспрессию специфических рецепторов лимфоцитами, выработку γ -интерферона и образование антител (секреторного IgA) [19].

Исследование, проведенное в Мексике и включавшее 73 ребенка в возрасте 2–16 лет с аллергическими болезнями (аллергический ринит, атопическая бронхиальная астма с частотой ≥ 4 эпизодов ОРИ в предыдущие 6 мес), также подтвердило значительное снижение частоты и продолжительности респираторных инфекций у данного контингента пациентов [20].

Российскими учеными проведено исследование, в котором помимо исходного интерферонового статуса (ИФН-С), содержания провоспалительного интерлейкина ИЛ 18 и противовоспалительных (ИЛ 4, 10) цитокинов у детей определяли их чувствительность к пидотимоду путем обработки образцов крови препаратом [21].

Такой подход является одним из перспективных методов, позволяет проводить иммунокорректирующую терапию с учетом индивидуальных особенностей пациента. В ходе исследования показано, что *ex vivo* препарат вызывал более чем 4-кратное повышение уровня ИФН-С у часто болеющих детей, у которых этот показатель, как правило, снижен [2]. При этом не отмечалось влияния препарата на продукцию интерферонов в образцах, полученных от детей с нормальными их уровнями. Интересно, что стимуляция фитогемагглютинин-индуцированной продукции интерферонов была менее выражена и в зависимости от срока экспозиции с препаратом увеличивалась в 1,5–2,5 раза по сравнению с индукцией синтеза интерферонов в отсутствие препарата. Под действием препарата было отмечено также повышение уровней ИЛ 18 и ИЛ 10 в плазме крови. Параллельно отмечалось снижение спонтанной и индуцированной секреции ИЛ 4. Таким образом, *ex vivo* препарат стимулирует синтез интерферонов, ИЛ 10 и 18, а также приводит к снижению уровня ИЛ 4, что также подтверждает преимущественную активацию препарата Th1 иммунного ответа организма.

В другом клинико-иммунологическом исследовании анализировали эффективность и безопасность пидотимода в комплексной терапии детей с острыми респираторными инфекциями, протекающими с бронхообструктивным синдромом (дети в возрасте от 3 до 10 лет основной группы получали пидотимод в дозе 400 мг 2 раза в день в течение 14 дней, детям группы контроля проводили стандартную терапию). У всех 30 детей каждой группы оценивали динамику показателей ИЛ 2, 4, 8, ИФН и IgA, M и G, IgE в крови. В смывах со слизистой оболочки носоглотки исследовали уровни ИЛ 2, 4, 8, ИФН и sIgA. При этом в отличие от предшествующего исследования, выполненного *ex vivo*, было отмечено статистически значимое снижение уровней ИЛ 2, ИЛ 8, ИФН на фоне повышения уровня sIgA. Частота повторных случаев ОРИ и эпизодов бронхообструкции в течение 1 года у детей, получавших пидотимод, была ниже, чем в группе контроля. Данное исследование еще раз подчеркивает необходимость индивидуального подхода при назначении иммуномодуляторов детям с различными формами респираторной патологии [22].

Иммунотерапия различных болезней имеет свои особенности в зависимости от наличия сопутствующих патологий. При аллергических болезнях применение иммуномодуляторов представляется целесообразным, когда эти болезни осложнены проявлениями вторичной иммунной недостаточности. В таких случаях целью иммунотерапии является не только ликвидация инфекционного очага, но и снижение выраженности воспалительной реакции, что чаще всего улучшает клиническую картину основной болезни [23]. Вместе с тем, выбор препарата для иммунопрофилактики острых респираторных инфекций у детей при аллергических болезнях должен осуществляться крайне осторожно с учетом возможной гиперреакции ребенка за счет избыточной выработки провоспалительных цитокинов. В таких ситуациях больше показаны препара-

ты с преимущественно корригирующими свойствами, способные помимо стимуляции угнетенных звеньев иммунной системы снижать избыточную активность других компонентов иммунитета.

Многолетнее изучение клинической эффективности и механизмов действия пидотимода убеждает нас в том, что в настоящее время, наряду с бактериальными лизатами, это один из самых изученных иммуномо-

дуляторов, успешно применяющихся для профилактики и лечения респираторной инфекции.

Пидотимод обладает выраженной иммуномодулирующей активностью и, прежде всего, действует на систему врожденного иммунитета: клетки моноцитарно-макрофагальной системы, нейтрофилы и естественные клетки-киллеры, вызывая повышение их функциональной активности при исходно сниженных показателях.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Караулов А.В., Калюжин О.В. Иммунотропные препараты: принципы применения и клиническая эффективность. — М.: МЦФЭР, 2007. — 144 с.
2. Иммунотерапия. Руководство для врачей / под ред. Р.М. Хайтова, Р.И. Атауллаханова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 669 с.
3. Караулов А.В. Безопасность и эффективность применения пидотимода при острых и хронических бронхитах // Вопросы современной педиатрии. — 2010; 9 (6): 139–144.
4. Караулов А.В., Ликов В.Ф. Иммунотерапия респираторных заболеваний / Руководство для врачей. — М., 2004. — 33 с.
5. Караулов А.В., Ликов В.Ф., Кокушков Д.В. Комбинированная иммунотерапия инфекционных заболеваний респираторного тракта / Методические рекомендации. — М., 2008. — 16 с.
6. Johnston S.L., Pattermore P.K., Sanderson G. et al. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9–11 year old children // *Brit. Med. J.* — 1995; 310: 1225–1229.
7. Wang Q., Miller D.J., Bowman E.R. et al. Initiate Pro-Inflammatory Signaling Pathways Leading to Rhinovirus-Induced Airways Inflammation and Hyperresponsiveness // *Plos. Pathog.* — 2011; 7 (5): e1002070. doi: 10.1371/journal.ppat.1002070.
8. Чикилева И.О., Кисилевский М.В., Борисова Т.В. и соавт. Особенности фенотипа больных обострением бронхиальной астмы в период обострения // *Российский биотерапевтический журнал.* — 2011; 3: 71–76.
9. Larche M. Regulatory T. Cells in Allergy and Asthma // *Chest.* — 2007; 132: 1007–1014.
10. Yuhong Z., Michael Mc. L., Roy C. Levitt. Th2 cytokines and asthma — Interleukin-9 as a therapeutic target for asthma *Respir Res.* — 2001; 2 (2): 80–84.
11. Караулов А.В., Анисимова Н.Ю., Должикова Ю.И. и соавт. Спонтанная и индуцированная продукция цитокинов лейкоцитами периферической крови у больных бронхиальной астмой в стадии обострения // *Российский биотерапевтический журнал.* — 2010; 4: 93–96.
12. Marc P. IL-7 Engages Multiple Mechanisms to Overcome Chronic Viral Infection and Limit Organ Pathology // *Cell.* — 2011; 144: 601–613.
13. Караулов А.В., Калюжин О.В., Евсегнеева И.В. и соавт. Эволюция Т-клеточных парадигм при иммунозависимых заболеваниях // *Аллергология и иммунология.* — 2011; 12 (2): 196–198.
14. Illeni M.T., Bombelli G., Poli A., Pattarino P.L. NK cell cytotoxic activity induced by a synthetic immunostimulant (pidotimod): an in vitro study // *J. Chemother.* — 1991; 3 (3): 157–159.
15. Gourgiotis D., Papandopoulos N.G., Bossios A. Immune modulator pidotimod decreases the in vitro expression of CD30 in peripheral blood mononuclear cells of atopic asthmatic and normal children // *J. Asthma.* — 2004; 41 (3): 285–287.
16. Cinzia G., Miriam N., Manuela A. et al. Pidotimod promotes functional maturation of dendritic cells and displays adjuvant properties at the nasal mucosa level // *Int. Immunopharmacol.* — 2009; 9 (12): 1366–1373.
17. De Martino P. et al. Pidotimod: efficacy and tolerability profile in the prophylaxis of RRI / 3rd International Conference on Pediatric Otorhinolaryngology. — 1993.
18. Сенцова Т.Б., Ревякина В.А. Современные иммуномодуляторы в практике педиатра. — М.: *Materia medica*, 2006. — С. 41–43.
19. Burgio G.R., Marseglia G.L., Severi F. et al. Immunoactivation by pidotimod in children with recurrent respiratory infections // *Arzneimittelforschung.* — 1994; 44 (12): 1525–1529.
20. Vargas Correa J.B., Espinosa Morales S., Bolanos Ancona J.C. et al. Pidotimod in recurring respiratory infection in children with allergic rhinitis, asthma, or both conditions // *Rev. Alerg. Mex.* — 2002; 49 (2): 27–32.
21. Григорян С.С., Иванова А.М. Действие пидотимода на продукцию про- и противовоспалительных цитокинов *ex vivo* // *Вопросы современной педиатрии.* — 2011; 10 (4): 129–132.
22. Локшина Э.Э., Кравченко О.В., Зайцева О.В. Применение пидотимода при терапии детей с острой респираторной инфекцией, сопровождающейся рецидивирующим бронхообструктивным синдромом // *Вопросы современной педиатрии.* — 2011; 10 (1): 34–41.
23. Намазова Л.С., Ботвиньева В.В., Вознесенская Н.И. Современные возможности иммунотерапии часто болеющих детей с аллергией // *Педиатрическая фармакология.* — 2008; 5 (1): 1–6.