

## ИММУНОДЕФИЦИТЫ И НЕКОТОРЫЕ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА

ДОЦЕНКО Э.А.\*, РОЖДЕСТВЕНСКИЙ Д.А.\*\* , ЮПАТОВ Г.И.\*\*\*

\*УО «Белорусский государственный медицинский университет», Республика Беларусь

\*\*УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении», Республика Беларусь

\*\*\*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Республика Беларусь

---

### Резюме.

В обзоре литературы дано понятие об иммунодефицитах (первичные и вторичные), причинах их возникновения и о возможностях проведения иммунокорректирующей терапии. В статье представлены современные классификации иммуномодулирующих препаратов, приведены некоторые представления об иммунной системе и механизмах ее регуляции (классическая схема трехкомпонентного клеточного иммунного ответа и гипотеза TLR/NOD-зависимой регуляции иммунного ответа), а также определены показания к назначению и особенности применения иммуномодуляторов, наиболее часто применяемых в клинической практике. К таким препаратам отнесены лизаты бактерий (бронхо-мунал, имудон, рибомунил, ИПС-19); микробные макромолекулярные соединения (мурамилдипептид, пирогенал, продигиозан, нуклеинат натрия); средства растительного происхождения: (эхинацея пурпурная) синтетические иммуномодуляторы: (пидотимод). Для оценки клинической эффективности представленных лекарственных средств использована классификация степеней и уровней доказательности, предложенная Американской коллегией кардиологов (ACC) и Европейским обществом кардиологов (ESC).

*Ключевые слова:* система иммунитета, иммунодефицит, иммуномодулятор.

### Abstract.

This literature review deals with the data about immunodeficiency diseases (primary and secondary), their etiology and possibilities of their immunocorrection. The article presents modern classifications of immunomodulatory drugs, outlines the current state of immune system functioning and basic mechanisms of its regulation (classical three-component scheme of immune response and the hypothesis of TLR/NOD-dependent regulation of immune reactions) and formulates recommendations for administration and clinical use of the most widely practiced immunomodulatory drugs. Among them are bacterial lysates (Broncho-munal, Imudon, Ribomunyl, IRS-19), microbial macromolecular compounds (licopid, pyrogenalum, Prodigiosanum, sodium nucleinate), plant-derived remedies (Echinacea purpurea), synthetic immunomodulators (Pidotimod). For assessment of clinical efficacy of these drugs the classification based on recommendation of ACC/ESC – (Class of Recommendation / Level of Evidence Construct) has been used.

*Key words:* immune system, immunodeficiency, immunomodulator.

---

Современные алгоритмы лечения многих заболеваний включают в себя применение иммуномодулирующих средств [1, 2]. К иммуномодуляторам относят лекарственные средства различного происхождения, оказывающие разнонаправленное действие на иммунную систему, в зависимости от ее исходного состояния. Иммуномодуляторы используют в комплексной терапии заболеваний, сопровождающихся

признаками вторичной иммунной недостаточности, которая характеризуется часто рецидивирующими бактериальными, вирусными и грибковыми инфекциями, плохо поддающимися традиционным методам лечения [3, 4, 5].

Вместе с тем, требует уточнения несколько обстоятельств. Во-первых, следует понимать, что природа иммунодефицитов двояка: они подразделяются на первичные и вторич-

ные. В основе первичных иммунодефицитов нарушения локализируются на генетическом уровне, что и приводит к неэффективному функционированию иммунной системы. В этом случае говорить об иммуномодулирующей терапии бессмысленно, поскольку воздействия на иммунную систему осуществляются с заместительной целью. Например, при агаммаглобулинемии вводят насыщающие дозы внутривенных иммуноглобулинов [4, 5].

На проблему вторичных иммунодефицитов существует, по крайней мере, две точки зрения, которые условно можно обозначить как «восточная» и «западная». В русскоязычной литературе понятие вторичных иммунодефицитов трактуется весьма широко [3, 6]. настолько широко, что буквально все болезни можно свести к иммунодефициту. Аутоиммунные заболевания – иммунодефицит, связанный с нарушением толерантности к собственным антигенам; онкологические заболевания – иммунодефицит с недостаточной активностью, например, натуральных киллеров, что обуславливает неконтролируемую пролиферацию опухолевых клеток; аллергические заболевания – иммунодефицит в результате нарушения соотношения регуляторных клеток, что приводит к повышенному синтезу IgE и т.д. В «лабораторном» смысле это в принципе верно: все болезни, в основе которых лежат иммунопатологические механизмы, представляют собой в той или иной степени иммунодефицит. Но с точки зрения практического врача эти представления не оправданы, поскольку не позволяют применить имеющиеся знания к конкретному пациенту.

Гораздо более прагматична «западная» точка зрения, которая сводит вторичные иммунодефициты к сравнительно более узким состояниям, при которых в результате нарушения состояния иммунной системы организм человека становится более восприимчив к инфекциям. Мы полагаем, что наиболее четким является следующее определение иммунодефицита. Иммунодефицит – это состояние, при котором иммунная система неспособна выполнять свои нормальные функции, а именно эффективно элиминировать чужеродные агенты, такие как бактерии, вирусы и грибы.

Справедливости ради надо отметить, что для иммунодефицитов, особенно имеющих генетическую природу, характерен и ряд других

симптомокомплексов: гематологические нарушения, желудочно-кишечные расстройства, развитие опухолей, аллергические и аутоиммунные расстройства [4, 5]. Однако наиболее ранним и ведущим является инфекционный синдром. Характерными являются недостаточная эффективность даже мощной антимикробной терапии, часто неполная элиминация инфекционного агента, хронизация патологического процесса. В отличие от рецидивирующей или хронической инфекции, связанной с анатомическими дефектами, для иммунодефицитов характерна мультифокальность инфекционного процесса. Очень важно помнить еще об одном обстоятельстве, о котором почти всегда врачи забывают. Повышенный риск инфекции может не быть связан с патологией иммунной системы. Диагноз иммунодефицита подразумевает исключение иных причин, способствующих развитию инфекционного процесса. Так, не в пользу иммунодефицита свидетельствует рецидив инфекционного процесса в одном и том же месте; при рецидивирующем менингите необходимо исключить патологию ЛОР-органов (хотя рецидивирующий менингит нейссерияльной природы требует исключения дефицита компонентов комплемента); при частых повторных пневмониях следует оценить возможные структурно-анатомические нарушения в системе органов дыхания; при мочекаменной болезни и нарушении пассажа мочи пиелонефрит будет всегда, независимо от состояния иммунной системы. Кстати, следует помнить, что ряд патогенов обладает крайне высокой контагиозностью, которая не зависит от состояния иммунной системы – легочная форма чумы, грипп и др.

Важным следствием такой «жесткой» трактовки вторичного иммунодефицита является ориентир на клинические проявления иммунодефицита. Нет и не может быть иммунодефицита без клинических проявлений. Поэтому диагноз иммунодефицита по данным иммунограммы, без учета клинической картины (как это зачастую происходит в клинике), неправомерен. Кроме того, такие представления сужают понимание иммуномодулирующей терапии и сводят ее к иммуностимулирующей, то есть повышающей активность иммунной системы, в отличие от иммуносупрессивной, когда требуется подавить избыточную активность иммунной системы. Отдельную группу иммуно-

модуляторов составляют иммунодепрессанты, которые в настоящей статье мы не рассматриваем.

И, наконец, третий важный момент, отличающий «восточный» и «западный» подходы к иммунодефицитам связан с тем, что в последнем случае официальная медицина крайне осторожно относится к применению иммуномодуляторов, прежде всего по причине отсутствия рандомизированных контролируемых испытаний для большинства таких препаратов.

В настоящей статье мы коснемся особенностей применения иммуномодуляторов, наиболее часто применяемых в клинической практике. Для оценки клинической эффективности лекарственных средств использована классификация степеней и уровней доказательности предложенная Американской коллегией кардиологов (ACC) и Европейским обществом кардиологов (ESC), 2006:

**Степень доказательства:**

- I – положительный эффект ЛС убедительно доказан, не требуется проведения дополнительных исследований. ЛС должно быть включено в рекомендации по лечению.
- II – положительный эффект ЛС доказано превышает его вероятное нежелательное действие. Данные могут быть распространены на всю популяцию за исключением отдельных групп пациентов. ЛС может быть включено в рекомендации.
- III – положительный эффект ЛС вероятно превышает риск его нежелательного действия. Данные не могут быть распространены на всю популяцию, требуется проведение дополнительных исследований. Включение ЛС в рекомендации требует обсуждения.
- IV – положительный эффект ЛС сопоставим с риском его нежелательного действия. ЛС не должны включаться в рекомендации

**Некоторые представления об иммунной системе и ее регуляции.** Иммунная система представляет собой совокупность клеток, тканей и органов, основная функция которых заключается в поддержании постоянства антигенного состава организма. Еще в процессе внутриутробного развития происходит «знакомство» клеток с антигенами организма, в результате которого вырабатывается т.н. иммунная толерантность и клетки лишаются воз-

можности реагировать на собственные антигены организма, но активируются при введении в организм чужеродных антигенов.

Различают 3 вида иммунитета, каждый из которых контролируется тем или иным отделом иммунной системы (табл. 1).

**Классическая схема трехкомпонентного клеточного иммунного ответа.** В процессе развития иммунной реакции происходит взаимодействие клеток 3 видов: макрофагов, Т-лимфоцитов хелперов и эффекторных клеток клеточного или гуморального звена иммунитета [4, 7-11]. Рассмотрим этот процесс подробнее (рис. 1).

Первыми с антигенами контактируют макрофаги (антигенпредставляющие клетки), которые поглощают антиген и соединяет с НЛА-белком II класса [12]. Получившийся комплекс фосфорилирует 3ζ-цепи CD3-антигена, и сиг-

**Уровень доказательства:**

- A – данные получены в результате систематического мета-анализа или многочисленных рандомизированных клинических испытаний с адекватной методологией.
- B – данные получены в результате единичных РКИ или нескольких нерандомизированных испытаний.
- C – данные получены в испытаниях типа «описание случаев, наблюдений» или представляют собой мнения экспертов.

**Таблица оценки доказательности:**

	A	B	C
I			
II			
III			
IV			

- приемлемые уровни для рекомендаций
- возможные уровни для рекомендаций
- несоответствующие рекомендациям уровни

нал передается далее на цитоплазматическую тирозинкиназу ZAP-70. ZAP-70 фосфорилирует остатки тирозина в 2 ферментах:

– Немедленно после активации ZAP-70 фосфорилирует фосфолипазу C, которая при этом активируется и гидролизует фосфатидинозитол бифосфат (PIP<sub>2</sub>) до диацилглицерола (DAG) и инозитол трифосфата (IP<sub>3</sub>). Оба этих соединения повышают концентрацию внутриклеточного кальция и он, в свою оче-

Таблица 1 – Виды иммунитета

Вид иммунитета	Клетки	Функция
Гуморальный	В-лимфоциты	Продукция иммуноглобулинов – антител, которые обеспечивают противовирусный иммунитет. Участие в воспалении.
Клеточный	Т-лимфоциты	Продукция цитотоксинов. Обеспечение противовирусного, противоопухолевого иммунитета, отторжение трансплантата. Участие в воспалении.
	ЕК-клетки	Разрушение инфицированных вирусами и внутриклеточными бактериями клеток, клеток опухолей, которые лишены нормальных антигенных маркеров.
Неспецифический	Макрофаги	Распознают антиген и представляют его лимфоидным клеткам. Фагоцитируют внеклеточные бактерии.
	Гранулоциты	Фагоцитируют бактерии. Противопаразитарный иммунитет.
	Тромбоциты Комплемент	Фагоцитоз бактерий и вирусов. Участие в воспалении, лизисе клеток и бактерий.

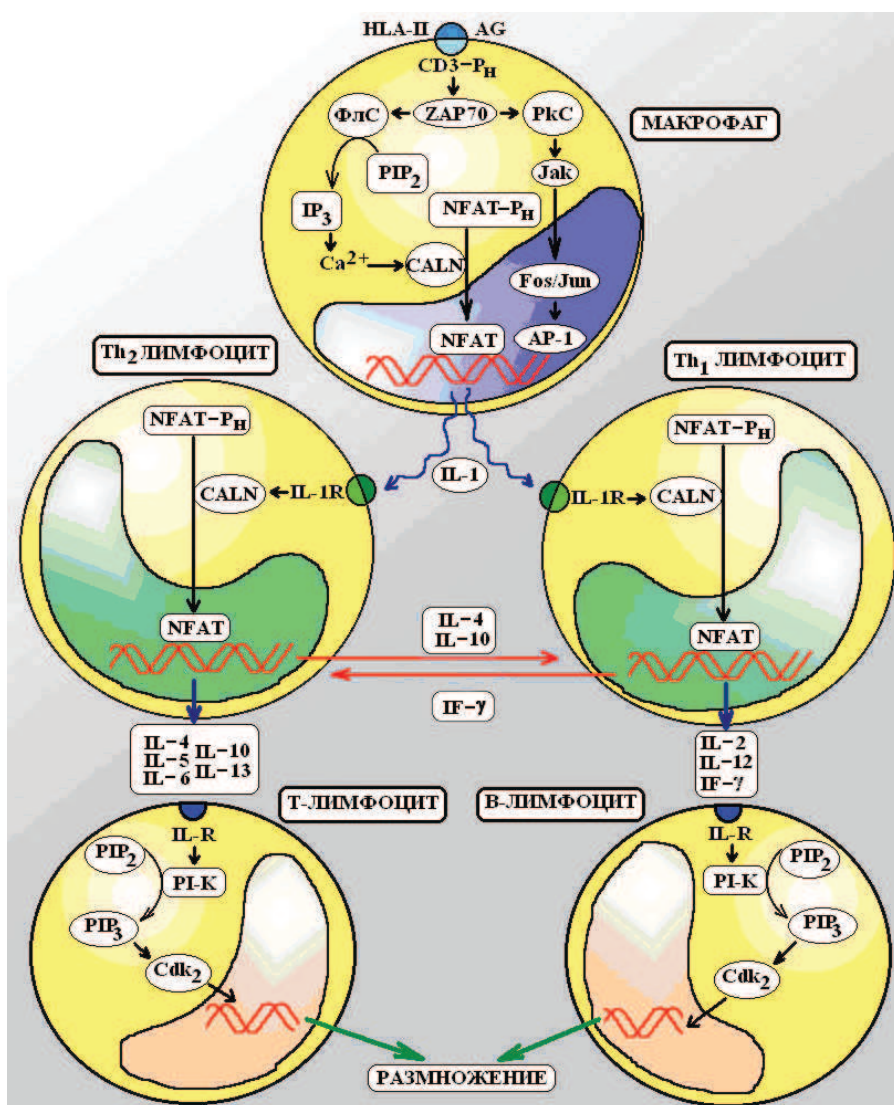


Рисунок 1 – Взаимодействие клеток в процессе иммунного ответа. AG – антиген, HLA-II – антигены гистосовместимости II класса, CD3-Ph – фосфорилированные CD3 антигены, ФЛС – фосфолипаза С, РкС – протеинкиназа С, PIP<sub>2</sub> – фосфатидилинозитол бифосфат, IP<sub>3</sub> – инозитол трифосфат, CALN – кальциейрин, IL – интерлейкины, IF-γ – γ-интерферон.

редь, активирует особый белок кальнейрин. Под влиянием кальцинейрина в цитоплазме клетки происходит дефосфорилирование фактора транскрипции генов NFAT. В фосфорилированном состоянии NFAT находится в цитоплазме клетки и не может попасть в ее ядро, но как только происходит его дефосфорилирование, он легко транслоцируется в ядро клетки и активирует гены синтеза IL-1.

– Значительно позднее ZAP-70 активирует протеинкиназу С, которая стимулирует ферментативную активность янус-киназ клетки (jak-белки). Эти киназы фосфорилируют остатки серина и тирозина в fos- и jun-белках. Образуется комплекс fos/jun, который поступает в ядро клетки и активирует там фактор транскрипции AP-1. Этот фактор также принимает участие в активации генов синтеза IL-1.

Таким образом, конечным результатом этого этапа является синтез IL-1.

Интерлейкин-1 воспринимается рецепторами, которые расположены на поверхности Т-хелперных лимфоцитов (CD4+ лимфоцитов). Под влиянием интерлейкина-1 рецепторы на поверхности хелперов активируются. Эти рецепторы передают сигнал на кальцинейрин, который дефосфорилирует фактор транскрипции NFAT и запускает синтез цитокинов лимфоцитами-хелперами. Выделяют 2 класса Т-лимфоцитов хелперов [13, 14]:

– Th1 – эти лимфоциты в ответ на воздействие IL-1 начинают синтезировать  $\gamma$ -интерферон, IL-2 и IL-12, которые стимулируют размножение цитотоксических Т-лимфоцитов и запускают реакции клеточного иммунитета.

Th<sub>2</sub> – эти лимфоциты в ответ на IL-1 начинают синтезировать IL-4,5,6,10,13, которые усиливают пролиферацию В-лимфоцитов, нейтрофилов и запускают реакции гуморального и неспецифического иммунитета.

В эффекторных клетках (Т- и В-лимфоциты, нейтрофилы) под влиянием цитокинов, которые активируют специфические рецепторы на их поверхности, усиливается активность фомфатидилинозитол киназ (PI-киназ) – достаточно редкой группы ферментов, которая обеспечивает не гидролиз фосфатидилинозитол бифосфата (PIP<sub>2</sub>), а его дополнительное фосфорилирование в фосфатидилинозитол трифосфат (PIP<sub>3</sub>). PIP<sub>3</sub> активирует циклинзависимые киназы 2 типа (Cdk<sub>2</sub>). Эти киназы посту-

пают в ядро эффекторных клеток и запускают их пролиферацию.

Отдельно следует остановиться на роли такой субпопуляции Т-лимфоцитов как CD8+-лимфоциты. Эти лимфоциты воспринимают своими рецепторами HLA-антигены I класса. Данным типом антигенов помечены в организме собственные клетки. Пока сигнал с антигенов поступает на Ts, реакция иммунной системы на собственные клетки организма не развивается. Если по каким-либо причинам антигенная структура белков HLA-I на клетке претерпит изменения (злокачественное перерождение клетки, изменение антигенов внутриклеточными вирусами), они перестают распознаваться супрессорами. В результате Т-лимфоциты CD8+ перестают сдерживать иммунную реакцию, начинают активно делиться, трансформируются в Т-лимфоциты киллеры и уничтожают клетки, которые ранее были «своими», а теперь утратили «статус неприкосновенности».

Таким образом, хелперы запускают иммунную реакцию на внедрение в организм чужих антигенов, а супрессоры – на утрату или повреждение своих антигенов.

**Гипотеза TLR/NOD-зависимой регуляции иммунного ответа** [15, 16]. В настоящее время в иммунологии происходит смена т.н. «парадигмы Th<sub>1</sub>/Th<sub>2</sub>-регуляции иммунного ответа» на парадигму «TLR/NOD-зависимой регуляции иммунного ответа» (рис. 2).

TLR (Toll подобные рецепторы) – семейство мембранных и цитозольных протеинов, которые распознают уникальные для микроорганизмов химические структуры и запускают развитие врожденных иммунных реакций направленных на уничтожение внедрившегося микроорганизма. Первым подобным рецептором был описанный у плодовой мушки *Drosophilla* Toll-рецептор, который определял развитие спинно-брюшной топологии тела и одновременно обеспечивал врожденный противогрибковый иммунитет к патогенным грибкам.

В настоящее время описано 13 типов TLR (табл. 2). Каждый рецептор состоит из 2 доменов: наружного, который содержит лейциновые и цистиновые последовательности, обеспечивающие распознавание и связь рецептора с антигеном, и внутреннего, который имеет высокую гомологию с доменом рецеп-

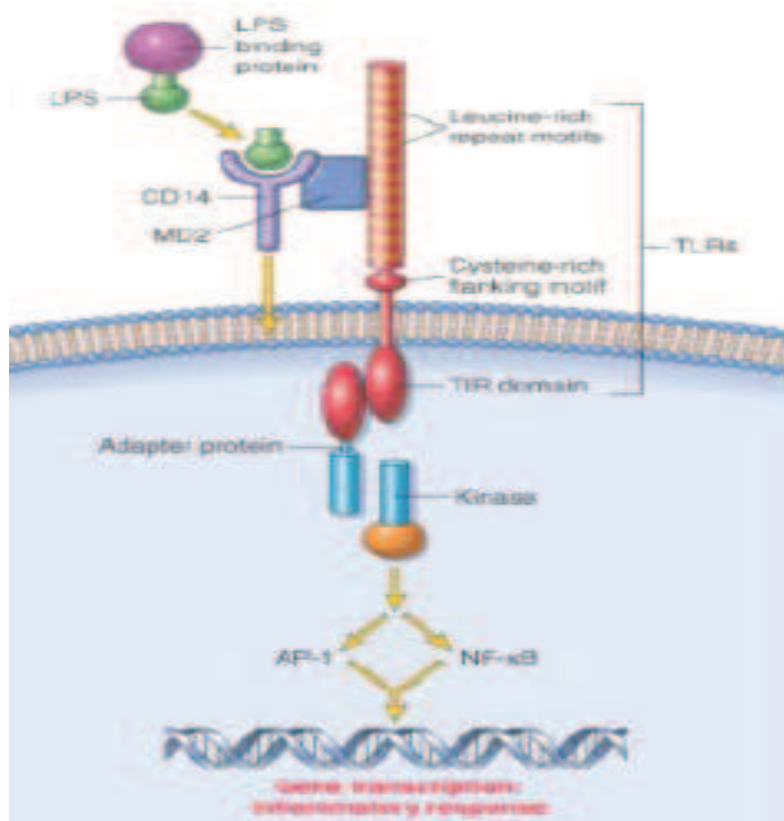


Рисунок 2 – Структурная организация Toll-рецепторного комплекса. LPS – липополисахарид бактерий, LPS binding protein – липополисахарид-связывающий белок, Leucine-rich repeat motifs – лейциновые мотивы, Cysteine-rich linking motif – цистеиновый шарнирный мотив, TLR4 – Toll подобный рецептор 4 типа, TIR domain – Toll/IL-1 рецепторный мотив, Adapter protein – адапторные протеины, Kinase – киназы. По Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 7<sup>th</sup> ed.

Таблица 2 – Некоторые представители семейства TLR и NOD-протеинов

Вид	Локализация	Лиганд	Микроорганизм
TLR1, TLR2, TLR6	Поверхностный	Липопротеин, пептидогликан	Грам-положительные бактерии Грибки Микобактерии
TLR4	Поверхностный	Липополисахарид	Грам-отрицательные бактерии
TLR3	Цитозольный	dsРНК*	Вирусы
TLR7, TLR8	Цитозольный	ssРНК	Вирусы
NOD1	Цитозольный	Пептидогликан	Грам-отрицательные бактерии
NOD2	Цитозольный	Мурамилдипептид	Грам-отрицательные бактерии

тора IL-1 (TIR-домен) и отвечает за передачу антигенного сигнала. Процесс распознавания и связывания антигена протекает при участии димерного TLR-комплекса и ко-рецептора (CD14, рецепторы холецистокинина и др.), после чего сигнал передается на адапторные белки – MyD88, MAL/TIRAP, TRIF, TRAM, которые посредством внутриклеточных киназ активируют транскрипционные факторы и запускают продукцию провоспалительных цитокинов (IL-1, ИФβ).

NOD – нуклеотид-связывающие домены олигомеризации, представляют собой семейство цитозольных протеинов, выполняющих функции антигенного распознавания химических структур фагоцитированных микроорганизмов. Каждый протеин содержит центральный олигомеризационный домен, который обеспечивает его взаимодействие с геномом иммунной клетки, а также C-концевой лиганд-распознающий домен (LRD) и N-концевой домен для связи с эффектором (EBD). Активация

NOD-рецепторного белка приводит к образованию интерлекин-конвертирующего фермента (ICE), переводящего неактивный про-IL-1 в активный IL-1.

К группе иммуномодулирующих относятся лекарственные средства, которые обладают способностью стимулировать иммунные процессы, восстанавливать нарушенные функции иммунной системы, активировать иммунокомпетентные клетки (Т- и В-лимфоциты), а также дополнительные факторы иммунитета (макрофаги, систему комплемента и др.).

Основная область клинического применения иммуномодуляторов – вторичные иммунодефициты, проявляющиеся частыми рецидивирующими или резистентными к терапии инфекционно-воспалительными заболеваниями. В настоящее время четко сформулированы основные принципы применения иммуномодуляторов [18-21]:

1. Основное показание для применения иммуномодуляторов – лечение и профилактика синдрома вторичного иммунодефицита.

2. Необходимо четко определить у пациента клинические признаки иммунологической недостаточности.

3. В процессе лечения иммуномодуляторами необходим иммунологический мониторинг.

4. Иммуномодуляторы – средства 2-й линии в комбинированной фармакотерапии заболеваний.

5. Иммуномодуляторы необходимо использовать в строгом соответствии с утвержденными Министерством здравоохранения схемами и применять только зарегистрированные в официальном порядке лекарственные средства.

Основными критериями оценки эффективности курса иммуномодулирующей терапии являются:

– снижение частоты рецидивов инфекционных заболеваний у пациента;

– уменьшение потребности в базисной фармакотерапии;

– нормализация иммунного статуса;

– уменьшение сроков госпитализации и длительности обострения заболевания.

Существует достаточно много классификаций иммуномодуляторов, но, по всей видимости, наиболее полная из них основана на химическом строении и происхождении. Ниже приведена классификация иммуномодуляторов по происхождению, приведенная в Рос-

сийском Федеральном руководстве по использованию лекарственных средств [22].

### ***I. Препараты экзогенного происхождения***

1. Бактериальные

2. Растительные

### ***II. Препараты эндогенного происхождения***

1. Иммунорегуляторные пептиды

Естественные

Химически синтезированные

2. Цитокины

Интерлейкины

Интерфероны (природные, рекомбинантные)

Индукторы интерферона (природные, синтетические)

Прочие препараты

### ***III. Химически чистые и синтезированные препараты***

1. Вещества, полученные с помощью направленного синтеза.

2. Аналоги иммуномодуляторов эндогенного происхождения.

С практической точки зрения удобна следующая классификация иммуномодулирующих средств (по Д.К. Новикову с изм. [3]):

I. Средства бактериального происхождения:

1. Лизаты бактерий: бронхо-мунал, имудон, рибомунил, ИРС-19;

2. Микробные макромолекулярные соединения: мурамилдипептид, пирогенал, продигозан, нуклеинат натрия.

II. Средства растительного происхождения: эхинацея пурпурная.

III. Цитокины и медиаторы:

1. Тимические гормоны: тактивин, тималин, тимоген;

2. Пептиды костного мозга: миелопид;

3. Индукторы интерферона: криданомод, тилорон, меглумин акридоацетат, арбидол, амизол;

4. Интерфероны: интерферон  $\alpha$ , интерферон  $\beta$ ;

5. Интерлейкины: интерлейкин-1 $\beta$ , интерлейкин-2;

6. Колонистимулирующие факторы: филграстим, молграмостим, сарграмостим;

7. Моноклональные антитела: инфликсимаб, адалимумаб, омализумаб.

IV. Синтетические иммуномодуляторы: левамизол, галавит, полиоксидоний, имунорикс.

В настоящее время иногда предлагают выделять особую группу иммуномодуляторов «точечного воздействия» – иммунокорректоры, которые обладают высокой иммунотропностью к определенному звену иммунной системы: субпопуляции клеток, обеспечивающих Т-клеточный или В-клеточный ответ, макрофагам. Тем не менее, с учетом сложности строения и многогранности функций иммунной системы данный аспект проблемы требует дальнейшего исследования.

Рассмотрим некоторые, наиболее часто применяемые в клинической практике иммуномодуляторы.

### Лизаты бактерий («вакциноподобные» средства)

**Имудон (Imudone).** Представляет собой лиофилизированную смесь инактивированных бактерий (4 вида лактобактерий, 8 видов бактериальных патогенов орофарингеальной зоны и *Candida spp.*).

Механизм действия. При рассасывании таблеток бактериальные клетки вступают в контакт с макрофагами – антиген-представляющими клетками слизистой оболочки полости рта. При этом антигенные структуры бактерий распознаются димерами TLR4/TLR4, TLR1/

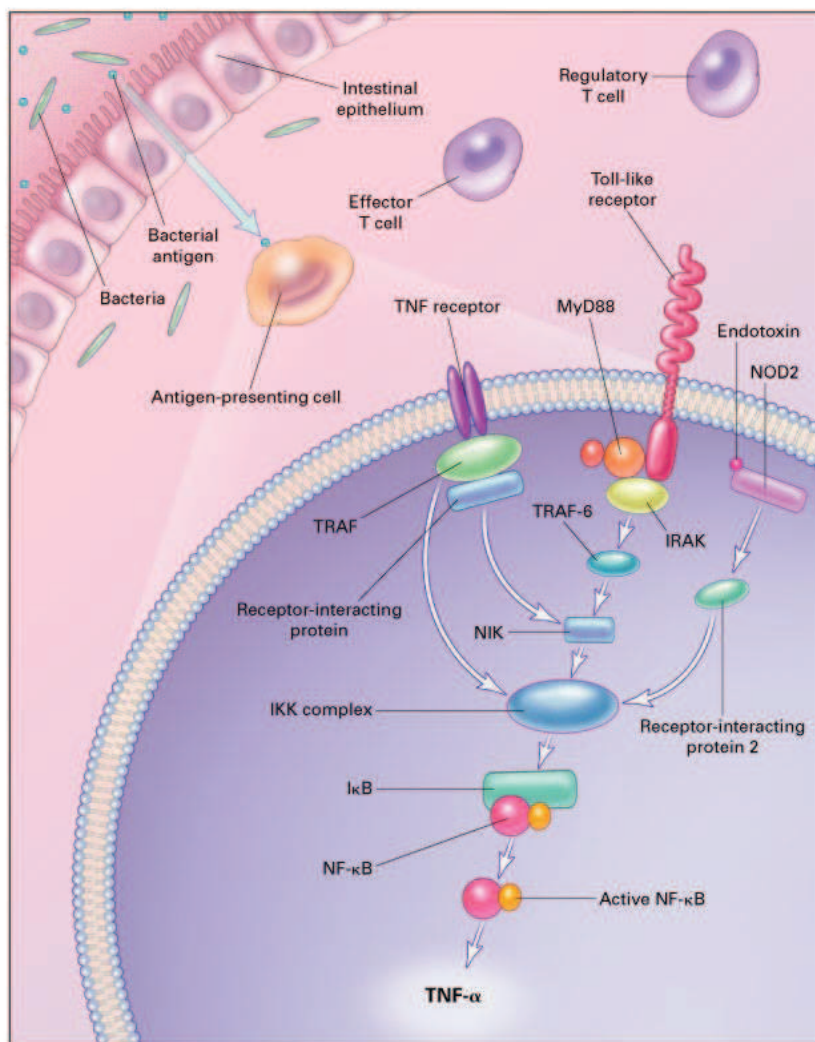


Рисунок 3 – Механизм развития иммунного ответа на бактериальные антигены вакцин в ЖКТ. Взаимодействие липопротеинов и пептидогликанов бактерий поверхностью антиген-представляющих клеток слизистых оболочек ЖКТ приводит к запуску Toll-опосредованной иммунной реакции. Пояснения в тексте. При взаимодействии мурамилдипептида с цитозольными NOD2 рецепторами происходит коstimуляция продукции IL-1.



TLR2 и TLR6/TLR2-рецепторов. Через TIR домен рецептора сигнал передается на адапторные белки:

– MyD88, MAL/TIRAP: под влиянием адапторного белка происходит аутофосфорилирование киназ транскрипционных факторов IRAK1, IRAK4 и переход их в активное состояние. Киназы обеспечивают переключение сигнала вначале на белки ассоциированные с рецепторами ростовых факторов TNF $\alpha$  (TAK1, TAB2) а затем собственно на транскрипционный фактор NF $\kappa$ B. В цитоплазме клетки NF $\kappa$ B находится в составе неактивного комплекса с ингибитором, под влиянием TAK1 и TAB2 происходит протеолиз ингибитора I $\kappa$ B и высвободившийся NF $\kappa$ B получает возможность перейти в ядро клетки и инициировать транскрипцию генов воспалительных цитокинов TNF $\alpha$ , IL-1 (рис. 3).

– IRF3: под влиянием данного адапторного белка при участии ИФ $\beta$  происходит активация транскрипционного фактора STAT1, который транслоцируется в ядро, где поддерживает инициированную транскрипцию генов провоспалительных цитокинов.

**Бронхо-мунал (Broncho-munal).** Представляет собой лифилизированный лизат 8 наиболее частых респираторных патогенов. Механизм действия бронхо-мунала аналогичен механизму имудона. Сдвиги в иммунном статусе, которые возникают при его приеме, носят не только местный, но и системный характер и отражены в таблице 3.

В связи с отсутствием липополисахаридных эндотоксинов вероятность развития гиперергической реакции при его приеме невелика и он может назначаться детям в возрасте 0,5-3 лет, что невозможно для имудона.

Основная область применения бронхо-мунала – хронические респираторные заболевания на фоне вторичного иммунодефицита. Курс лечения продолжается 3 месяца путем ежемесячных 10-дневных циклов применения препарата по 1 капсуле в сутки. Как правило, созданный иммунитет сохраняется до 9 месяцев.

**Рибомунил (Ribomunyl).** Содержит стандартизированную до 70% РНК смесь рибосом 4 респираторных патогенов и протеогликаны мембран *Klebsiella pneumoniae*. Для рибомуни-ла характерен тот же механизм действия и из-

менения в иммунном статусе, что и для других препаратов этой группы. Рибосомы представляют собой медленнодействующую фракцию лекарства, которая обеспечивает специфический иммунный ответ («эффект вакцины») [23], а протеогликановая быстродействующая фракция обеспечивает при этом неспецифический иммунный ответ.

Высокая очистка антигенных фракций приводит к значительному возрастанию иммуностропной активности ( $\approx$ 8-10 раз по сравнению с бронхо-муналом).

Рибомунил применяют в дозе 750 мкг в виде 4-дневных курсов: в первый месяц еженедельно, затем на протяжении 2-5 месяцев 4-дневные курсы повторяют ежемесячно. После курса лечения иммунный ответ сохраняется до 6 месяцев.

**ИРС-19 (IRS-19).** Содержит лизат 19 бактерий, которые являются наиболее частой этиологической причиной респираторной патологии. Практически исключительно обеспечивает активацию неспецифического и IgA-опосредованного гуморального иммунитета. Вследствие низкой иммуногенности может применяться у детей в возрасте до 3 мес.

Интересной особенностью ИРС-19 является его способность переключать иммунный ответ с ИФ $\gamma$ -опосредованного пути (T $_{H1}$ ) на IL-4 опосредованный путь (T $_{H2}$ ).

ИРС-19 применяется, в основном, при респираторной и ЛОР-патологии у лиц с вторичными иммунодефицитами. Препарат распыляют на слизистую оболочку носа по 1 дозе в каждый носовой ход 2 раза в день для профилактики обострения хронической инфекции и до 5 раз в день – при лечении обострившегося инфекционного процесса. Курс лечения продолжается 2 недели и создает иммунный ответ напряженностью до 4 месяцев.

Оценка доказательной базы. В настоящее время данная группа иммуномодуляторов активно ротируется в клинической практике. Тем не менее, их доказательная база представлена в основном разрозненными рандомизированными клиническими испытаниями с ограниченным числом включенных пациентов, использованием вторичных точек контроля эффективности. Поэтому в настоящее время уровень их доказательности соответствует категории IIВ [22].

Таблица 3 – Сравнительная характеристика лизатов бактерий

	Иммунотропные эффекты												Вид эффекта	Суточная доза антигена	Нежелательное действие		
	ИФ $\alpha$	ИФ $\gamma$	IL-1	IL-4	IgAs	IgM	IgG	IgE	Лизоцим	МКА							
Имудон	<i>Streptococcus spp.</i>	+															
	<i>Enterococcus spp.</i>	+															
	<i>Staphylococcus spp.</i>	+															
	<i>Haemophilus spp.</i>		+														
	<i>Klebsiella spp.</i>	+															
	<i>Moraxella spp.</i>			+													
	<i>Lactobacillus spp.</i>	+															
	<i>Corynebacterium spp.</i>	+															
	<i>Fusobacterium spp.</i>	+															
	<i>Candida spp.</i>	+															
Бронхо-мунал	<i>Streptococcus spp.</i>	+															
	<i>Enterococcus spp.</i>	+															
	<i>Staphylococcus spp.</i>	+															
	<i>Haemophilus spp.</i>		+														
Рибо-мунил	<i>Streptococcus spp.</i>	+															
	<i>Enterococcus spp.</i>	+															
	<i>Staphylococcus spp.</i>	+															
	<i>Haemophilus spp.</i>		+														
ИРС-19	<i>Streptococcus spp.</i>	+															
	<i>Enterococcus spp.</i>	+															
	<i>Staphylococcus spp.</i>	+															
	<i>Haemophilus spp.</i>		+														
	<i>Klebsiella spp.</i>	+															
	<i>Moraxella spp.</i>			+													
	<i>Lactobacillus spp.</i>	+															
	<i>Corynebacterium spp.</i>	+															
	<i>Fusobacterium spp.</i>	+															
	<i>Candida spp.</i>	+															
ИРС-19	<i>Streptococcus spp.</i>	+															
	<i>Enterococcus spp.</i>	+															
	<i>Staphylococcus spp.</i>	+															
	<i>Haemophilus spp.</i>		+														
	<i>Klebsiella spp.</i>	+															
	<i>Moraxella spp.</i>			+													
	<i>Lactobacillus spp.</i>	+															
	<i>Corynebacterium spp.</i>	+															
	<i>Fusobacterium spp.</i>	+															
	<i>Candida spp.</i>	+															
	<i>Streptococcus spp.</i>	+															
	<i>Enterococcus spp.</i>	+															

Примечание: МКА – молекулы клеточной адгезии; МЭ – местный иммунотропный эффект, СЭ – системный иммунотропный эффект.

## Микробные макромолекулярные соединения

**Мурамилдипептид (Muramyl dipeptide, Licopid).** Является синтетическим аналогом минимального антигенного компонента липополисахарида бактериальной стенки. Полагают, что основной иммуностимулирующий эффект штамма VCG противотуберкулезной вакцины связан именно с мурамилдипептидом.

Мурамилдипептид поглощается антигенпредставляющими клетками кишечника – макрофагами пейеровых бляшек и подвергается антигенной обработке. При этом в цитоплазме макрофагов он активирует NOD2-рецепторы, которые управляют активностью интерлейкин-конвертирующего фермента (ICE). Под влиянием ICE происходит конверсия неактивной формы про-IL-1 в активную молекулу IL-1. Таким образом, мурамилдипептид является своеобразным ко-стимулятором иммунного ответа на прочие антигены, резко усиливая продукцию и секрецию IL-1 – основного хелперного сигнала [6, 24].

После приема внутрь биодоступность составляет около 87%, практически не взаимодействует с белками крови после всасывания. Максимальная концентрация в плазме крови создается через 1,5 ч. Период полуэлиминации мурамилдипептида составляет около 4,5 ч, выводится он почками в неизменном виде.

Фармакологические эффекты мурамилдипептида.

1. Иммуностимулирующий противоинфекционный. Под влиянием мурамилдипептида происходит усиление продукции IL-1, TNF $\alpha$  и, вторично, таких цитокинов как IL-6,12, ИФ $\gamma$ . Мурамилдипептид стимулирует гуморальный и клеточный иммунный ответ, активность NK-клеток. Это способствует реализации антибактериального, противогрибкового, противовирусного (в отношении герпесвирусов и гепаднавирусов) иммунного ответа.

2. Противоопухолевый. Мурамилдипептид приводит к повышению экспрессии на поверхности клеток антигенов группы HLA-DR, обеспечивает реализацию стимулированной цитотоксичности в отношении опухолевых клеток и активности NK-клеток.

3. Противовоспалительный эффект. Реализуется при использовании относительно

высоких доз мурамилдипептида: при этом развивается т.н. феномен «shedding» или «сбрасывания» когда происходит разрушение рецепторов к IL-1 и TNF $\alpha$  на поверхности клеток и подавляется воспалительный ответ.

### 4. Репаративный.

Мурамилдипептид применяют при:

– лечении хронических инфекционно-воспалительных заболеваний дыхательных путей, мягких тканей;

– комплексной терапии различных форм туберкулеза (способствует ускорению абацилирования у пациентов, ускоряет разрешение инфильтративных процессов и обратное развитие полостей распада в легких);

– лечении герпетической инфекции, инфекции вызванной вирусом папилломы человека (препарат способствует ускорению достижения ремиссии и снижает риск рецидива инфекции);

– острых и хронических формах гепатитов В и С (преимущественно в детской практике);

– трофических язв;

– лечении кожных форм псориаза.

Таблетки мурамилдипептида по 1 мг принимают сублингвально, а таблетки по 10 мг – внутрь. В случае респираторных инфекций предпочтительно использовать сублингвальное применение препарата. Обычно мурамилдипептид назначают по 1-2 таблетки 1 раз в сутки курсом по 10 дней (при псориазе, гепатите курс до 20 дней). При туберкулезе проводят 3 курса применения мурамилдипептида с интервалом в 2 недели.

Нежелательные эффекты при использовании мурамилдипептида редки. В относительно небольшом количестве случаев возможно развитие гиперпиретических реакций.

Оценка доказательной базы. Доказательная база мурамилдипептида представлена в основном разрозненными рандомизированными клиническими испытаниями с ограниченным числом включенных пациентов, использованием первичных точек контроля эффективности. В настоящее время уровень их доказательности соответствует категории IIВ [22].

**Продигиозан (Prodigiosanum).** Представляет собой высокополимерный липополисахаридный комплекс клеточной стенки *Bac. prodigiosum*.

При введении продигиозан быстро захватывается тканевыми макрофагами (TLR4-рецепторами) и посредством активации факторов транскрипции (рис. 3) запускает иммунный ответ с образованием больших количеств пирогенов TNF $\alpha$  и IL-1. Продигиозан вызывает активацию фагоцитарной функции макрофагов, стимулирует продукцию интерферонов  $\alpha$  и  $\gamma$ , а также реакции Т-клеточного звена иммунитета.

Обычно через 2-3 ч после инъекции у пациента возникала гипертермия (до 38°C), развивался общетоксический синдром (боли в суставах, головная боль, недомогание), лейкопения. Данное состояние сохранялось в течение 3-4 ч. При хронических вялотекущих инфекционных процессах при этом часто наблюдается обострение заболевания.

Продигиозан рекомендовали при лечении хронических вялотекущих инфекционно-воспалительных заболеваний (пиелонефриты, туберкулез, дизентерии), длительно незаживающих ран. Пирогенал применяли внутримышечно в дозе 25-30 мкг 1-2 раза в неделю (курс 3-6 инъекций). За 3 дня до начала терапии пирогеналом следовало провести биологическую пробу с введением 10-15 мкг пирогенала.

Оценка доказательной базы. В настоящее время продигиозан практически не применяется, не имеет четко сформулированных показаний к применению, а его эффективность была исследована только в отдельных описательных или нерандомизированных исследованиях. Преимущества терапии продигиозаном неясны, уровень доказательности его применения отвечает градации IVC [22].

**Пирогенал (Pyrogenalum).** Представляет собой липополисахарид клеточной стенки *P. aeruginosa*. Активность пирогенала определяется минимальными пирогенными дозами (МПД): 1 мкг сухого вещества пирогенала соответствует 10 МПД. По своему действию и фармакологическим эффектам близок к пирогеналу, но отличается более высокой пирогенной активностью [25].

Ранее пирогенал широко применялся при хронических инфекционно-воспалительных заболеваниях нервной системы, простатитах, эпидидимитах, воспалительных заболеваниях органов малого таза у женщин. Предполагали, что помимо иммуномодулирующего действия пирогенал повышал проницаемость

гистогематических барьеров данных органов и улучшал поступление антибиотиков в ткани.

Режим дозирования. Дозы пирогенала подбирают путем медленного титрования, начиная с 25-50 МПД внутримышечно 1 раз в день. Инъекции повторяют 2-3 раза в неделю, еженедельно увеличивая дозу на 25 МПД. Эффективной считали дозу при которой развивалась гипертермия до 37,5-38°C. Максимальная разовая доза – 1000 МПД. Курс лечения составляет 10-30 инъекций. Перерыв между курсами обычно составляет 2-3 месяца.

При использовании пирогенала достаточно часто развиваются нежелательные злокачественные пирогенные реакции, которые сохраняются до 6-8 ч после введения. Пирогенные реакции сопровождаются тошнотой, рвотой, болями в позвоночнике.

Оценка доказательной базы. Иммуномодулирующее действие пирогенала изучено недостаточно, его клиническое применение в настоящее время ограничено. Преимущества терапии пирогеналом неясны, уровень доказательности его применения отвечает градации IVC. За рубежом применение иммуномодулирующих средств на основе макромолекулярного комплекса липополисахарида полностью прекращено ввиду их потенциальной небезопасности: высокого риска развития ДВС синдрома, сепсисо-подобных реакций, тяжелых нарушений функции печени, липидтранспортной системы крови [25, 26].

**Нуклеинат натрия (Natrii nucleinas, Derinat).** Нуклеинат натрия представляет собой натриевые соли ДНК и РНК, которые получены при гидролизе клеток дрожжей. Деринат – очищенная натриевая соль ДНК дрожжевых клеток.

Механизм действия окончательно не установлен. При приеме внутрь и нанесении на кожу и слизистые, очевидно, подвергается частичному гидролизу до олигонуклеотидов, которые захватываются макрофагами иммунной системы кишечника (Пейеровых бляшек), кожи (клетки Лангерганса) и индуцируют развитие системного иммунного ответа (рис. 4).

Фармакологические эффекты:

– Повышает фагоцитарную активность макрофагов,

– Стимулирует секрецию иммунными клетками ростовых факторов: IL-1,4 и TNF $\alpha$ , что обеспечивает лимфопоз в региональных

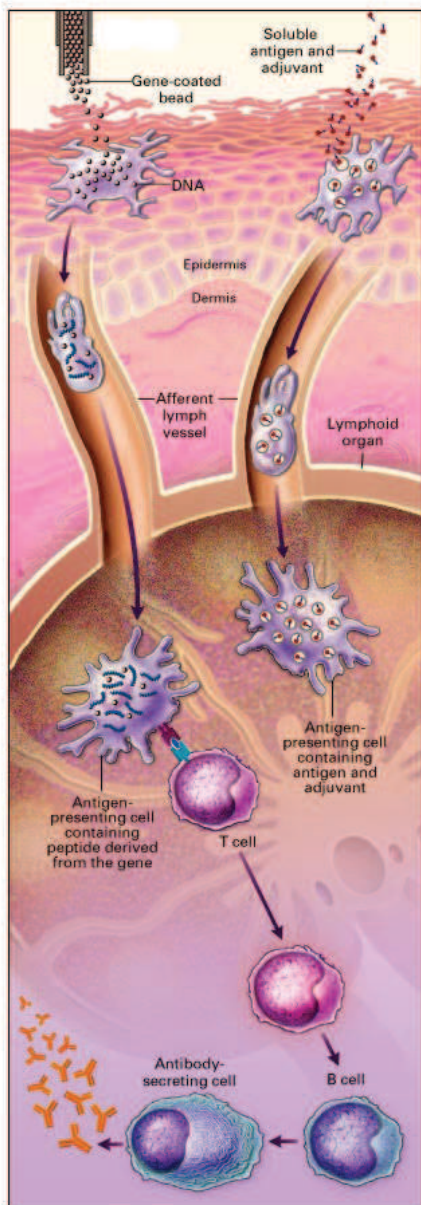


Рисунок 4 – Возможный механизм развития системного иммунного ответа при местной аппликации нуклеиновых кислот. Нуклеиновая кислота самостоятельно или в присутствии адьюванта захватывается макрофагами кожи и слизистых и поступает в региональные лимфоузлы, где после контакта с Т-хелперными лимфоцитами запускает каскад гуморальной системы иммунитета.

лимфатических узлах в зоне аппликации нуклеината натрия.

– Нуклеинат натрия применяют в качестве неспецифического стимулятора лейкопоза при умеренной лейкопении, агранулоцитозе в дозе 100-200 мг внутрь 4 раза в сутки на протяжении 10 дней.

– В качестве иммуномодулятора при хронических инфекционных процессах и вторичных иммунодефицитах нуклеинат натрия применяют по 1,0-2,0 г в сутки в 3-4 приема на протяжении 2-12 недель.

– Наружно деринат применяют в виде закапываний в носовые ходы, глаза, введений на тампонах в прямую кишку и влагалище, повязок на трофические язвы 2-6 раз в сутки. Курс лечения продолжается 7-14 дней.

– Инъекционное введение дерината применяют при инфекциях органов малого таза, нарушениях лейкопоза. Препарат вводят по 1 мл с интервалом 24-72 ч в виде курса из 3-10 инъекций.

Оценка доказательной базы. В настоящее время деринат весьма агрессивно продвигается на фармацевтический рынок стран СНГ. В то же время его доказательная база ограничена разрозненными нерандомизированными испытаниями, часто выполненными с огрехами в методологии исследования и наличием конфликта интересов. Уровень его доказательности соответствует ШВ [22].

Обоснованными можно считать его показания, связанные с лечением хронических рецидивирующих инфекционно-воспалительных заболеваний на фоне вторичного иммунодефицита (ожоговые раны, хронические бронхиты, простатиты, проктиты и прочее). Его применение при ИБС, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, облитерирующих заболеваниях сосудов нижних конечностей следует считать в настоящее время недостаточно обоснованными.

### Средства растительного происхождения

*Эхинацея пурпурная (Echinacin liquidum, Echinac, Extr. Echinaceae, Tinc. Echinaceae, Immunal)* в качестве референтного препарата в данной группе выступает эхинацин – смесь 80 мл свежего сока *Echinacea purpurea*, полученного прессованием и 22 об% этилового спирта на каждые 100 г препарата.

В состав сока эхинацеи входят:

– производные кофеиновой кислоты – эхинакозид, цикориевая, кофеатная, каффаровая, хлорогеновая кислоты;

– полисахариды: инулин, фруктаны, фу-

когалактоксилоглюкан, гетероксиан, арабинорамногалактон;

– липофильные компоненты: полиины эфирных масел – эхиналон, 1-пентадецен; алкиламиды ненасыщенных кислот – эхинацеин, изобутиламиды тетраеновой и додекатетраеновой кислот.

Наиболее вероятными действующими началами эхинацеи являются цикориевая кислота, алкиламиды ненасыщенных кислот и полисахариды. Однако, поскольку нет точных данных о конкретном действующем начале, препараты эхинацеи в настоящее время не подвергаются биологической стандартизации.

Механизм действия и фармакологические эффекты:

1. Иммуномодулирующая активность. В настоящее время имеются весьма противоречивые данные относительно иммуномодулирующей активности эхинацеи. В настоящее время мета-анализ 26 клинических испытаний эхинацеи, проведенных в 1990-1997 гг., позволил четко показать, что иммуномодулирующий эффект эхинацеи в условиях целого организма заключается исключительно в повышении неспецифической активности противомикробного иммунитета. Экстракт эхинацеи способствует миграции фагоцитов в очаг поражения, стимулирует фагоцитоз, продукцию активных форм кислорода, которые разрушают антиген. Основным веществом, с которым связана эта форма активности является липидная фракция препарата (эхинацеин, эхинолон) и цикориевая кислота.

В опытах *in vitro*, на культурах клеток было установлено, что полисахаридные фракции эхинацеи (кислый арабиногалактон, разветвленные гетерогликаны с Мг до 5.000 Да) несомненно повышают активность моноцитов – усиливают продукцию IL-1,6,10, ФНО $\alpha$  и INF $\beta$ . Однако в экспериментах на добровольцах этого обнаружено не было. Полагают, что причины данного феномена заключаются в следующем:

– Полисахариды содержатся в больших количествах в корневищах и корнях эхинацеи. Надземная часть растения (из которой получают сок) бедна ими.

– Если препарат эхинацеи содержит более 50 об% этанола, полисахариды подвергаются преципитации и лишаются фармакологической активности (т.е. наиболее богаты

полисахаридами сухие препараты эхинацеи, полученные из корней растения).

– При пероральном введении 99% полисахаридов разрушается микрофлорой кишечника и их биодоступность составляет менее 1%. Чтобы обеспечить поступление фармакологически значимого количества полисахаридов в организм человека, требуется ежедневное введение порядка 600 мл свежего сока корней эхинацеи(!).

2. Противовоспалительное действие. Полагают, что это связано с наличием алкиламидов ненасыщенных кислот (эхинациена, изобутиламидов докозатетраеновой кислоты), которые угнетают активность циклооксигеназы и 5-липоксигеназы, в результате чего снижается синтез медиаторов воспаления (простагландинов и лейкотриенов).

Кроме того, было показано, что производные кофейной кислоты – цикориевая, каффаровая и хлорогеновая кислоты способны блокировать активность гиалуронидазы и уменьшать тем самым сосудистую проницаемость в очаге воспаления.

По некоторым данным по противовоспалительной активности 0,04 мл экстракта эхинацеи эквивалентны 1 мг кортизона.

Как следует из представленных данных, ни один из фармакологических эффектов эхинацеи не связан с наличием эхинакозида. В настоящее время четко установлено, что эхинакозид не отвечает за иммуномодулирующее или противовоспалительное действие. Он обладает лишь крайне слабой бактериостатической активностью в отношении *E. coli* и *S. aureus*. Его эффект в количестве 6 мг сопоставим с эффектом 1 ЕД пенициллина. Следовательно, для получения клинически значимого антибактериального действия человек должен потреблять в сутки более 0,5 кг эхинакозида.

К сожалению, ряд производителей в рекламных целях указывают, что их препараты эхинацеи стандартизированы по содержанию эхинакозида. Как следует из всего вышесказанного, данный метод стандартизации ничего не говорит о реальном содержании действующих веществ в препарате.

Показания к применению:

1. Лечение простудных заболеваний в составе комплексной терапии. По данным ряда авторов, применение эхинацеи на 25-30% осла-

бляет выраженность и длительность симптомов заболевания.

2. Профилактика рецидивов хронических бронхолегочных заболеваний (хронический бронхит), хронического тонзиллита, пиелонефрита.

Поскольку данные об иммуномодулирующем действии эхинацеи неоднозначны, не рекомендуется назначать ее лицам с ВИЧ-инфекцией, аутоиммунными заболеваниями (ревматоидным артритом), туберкулезом, пациентам с трансплантированными органами.

Применяют по 6-9 мл/сут разделенных на 3-5 приемов. При простуде рекомендуется прием в первый день 40 кап (2 мл), затем по 20 капель каждые 1-2 часа до общей дозы в 9 мл. Затем применяют по 2 мл 3 раза в день. Курс терапии эхинацеей не должен превышать 8 недель. В настоящее время показано, что ее прием в течение более длительного срока приводит к постепенному развитию толерантности к лекарству.

Оценка доказательной базы. Растительные лекарственные средства весьма популярны у населения, однако доказательная база эхинацеи ограничена разрозненными нерандомизированными испытаниями, часто выполненными с огрехами в методологии исследования и наличием конфликта интересов. Уровень доказательности соответствует ШВ [22].

### Синтетические иммуномодуляторы

*Пидотимод* (торговое название – *Имунорикс*) относится к группе химически чистых синтезированных препаратов и представляет собой препарат пептидной природы, опыт применения которого в странах Западной Европы превышает 15 лет.

Одной из точек приложения действия пидотимода является усиление экспрессии гена интерлейкина-2, что, по-видимому, и приводит к повышению количества Т- и В-лимфоцитов и их функциональной активности [27]. Кроме того, в эксперименте показано, что при приеме внутрь препарат повышает функциональную активность гранулоцитов и нейтрофилов [28]. In vitro показано, что Пидотимод снижает экспрессию CD30-антигена на лимфоцитах (суперсемейство рецепторов для провоспалительного цитокина - фактора некроза опухолей) [29, 30]. Следствием это-

го эффекта при приеме препарата является уменьшение выраженности воспалительной реакции, что может быть полезно у больных респираторными аллергозами. Обнаружено увеличение продукции эндогенного интерферона и снижение уровня ИЛ-4, с чем связывают повышение активности натуральных киллеров, обеспечивающих защиту организма от зараженных вирусом и мутировавших клеток.

Исследования фармакокинетики на добровольцах показали высокий уровень всасывания при пероральном введении, биодоступность составляет 45%. При приеме препарата per os максимальная концентрация достигается через 1,5 часа, период полувыведения – 4 часа. 95% препарата выводится с мочой.

Показанием к применению является иммунокоррекция бактериальных, грибковых и вирусных инфекций верхних и нижних дыхательных и мочевыводящих путей, в составе комплексной терапии. Целый ряд хорошо спланированных клинических исследований посвящен изучению клинической активности пидотимода при острых и хронических инфекциях респираторного тракта у детей и взрослых [31-37]. Прием иммуномодулятора у детей в дозе 400 мг один раз в день, а у взрослых 800 мг один раз в день в течение 2-х месяцев приводил (по сравнению с приемом плацебо) к снижению частоты эпизодов респираторной вирусной инфекции на 30-50%, как в период лечения, так и после него (эффект последствия). Значимо снижались продолжительность лихорадочного периода, потребность в жаропонижающих препаратах. На основании полученных результатов сделаны выводы о высокой пользе применения Пидотимода для профилактики обострений и рецидивов вирусной респираторной инфекции у взрослых и детей.

В рамках двойного слепого, плацебо-контролируемого рандомизированного, многоцентрового исследования, была изучена иммуномодулирующая эффективность имунорикса у детей с рецидивирующими инфекциями мочевыводящих путей. Разрешение острых проявлений болезни происходило быстрее, чем при приеме плацебо, статистически значимо снизилась потребность в антибиотикотерапии, в более короткие сроки исчезли основные клинические симптомы (лихорадка, дизурические расстройства, гематурия, лейкоцитурия, бактериурия). У пациентов, получавших Пи-

дотимод, наблюдалась заметная тенденция к нормализации показателей иммунного статуса, в частности хемотаксиса и фагоцитарного индекса. После купирования обострения болезни у больных отмечено выраженное снижение частоты рецидивов [33].

Имунорикс оказался полезен для профилактики рецидивирующих инфекций у детей, страдающих респираторными аллергиями [30, 38].

**Режим дозирования.** Взрослым назначают по 800 мг Пидотимода (2 флакона) дважды в сутки вне приема пищи в течение 15 дней. Дозы и длительность приема препарата могут быть изменены в зависимости от степени тяжести и выраженности симптомов заболевания. Длительность курса не более 90 дней. Детям старше 3 лет назначают по 400 мг Пидотимода (1 флакон) дважды в сутки вне приема пищи в течение 15 дней, но длительность курса также не более 90 дней. Суточная доза на прием не должна превышать 800 мг внутрь для детей старше 3-х лет и, соответственно, 1600 мг внутрь для взрослых.

Оценка доказательной базы. Имунорикс (Пидотимод) располагает определенной доказательной базой. Известен ряд хорошо спланированных клинических исследований, проведенных в Европе, подтвердивших его безопасность, клиническую эффективность как при профилактическом применении (монотерапия), так и в качестве лечебного средства при комплексной терапии. Имунорикс является одним из немногих иммуностимулирующих препаратов, рекомендованных для профилактики респираторной инфекции у детей с некоторыми видами первичных иммунодефицитов [1]. Уровень доказательности соответствует IB [22].

**Полиоксидоний, МНН азоксимера бромид.** Полиоксидоний - это физиологически активное соединение с молекулярной массой 100 кДа. По своей химической структуре он является сополимером N-окиси 1,4-этиленпиперазина и (N-карбоксиэтил)-1,4-этиленпиперазиния бромида с молекулярной массой 80 кДа

Полиоксидоний обладает иммуномодулирующим действием, увеличивает резистентность организма в отношении локальных и генерализованных инфекций. Основой механизма иммуномодулирующего действия полиоксидония является прямое воздействие на

фагоцитирующие клетки и естественные киллеры, а также стимуляция антителообразования [39].

Показания к применению. У взрослых в комплексной терапии: хронических рецидивирующих инфекционно-воспалительных заболеваний, не поддающихся стандартной терапии, в стадии обострения, и в стадии ремиссии; острых и хронических вирусных и бактериальных инфекций (в т.ч. урогенитальных инфекционно-воспалительных заболеваний); острых и хронических аллергических заболеваний (в том числе поллиноза, бронхиальной астмы, атопического дерматита), осложненных хронической рецидивирующей бактериальной и вирусной инфекцией; в онкологии в процессе и после химио-и лучевой терапии для снижения иммуносупрессивного, нефро- и гепатотоксического действия лекарственных средств; для активации регенераторных процессов (переломы, ожоги, трофические язвы); ревматоидного артрита, длительно леченного иммунодепрессантами; при осложненном ОРЗ течении ревматоидного артрита; для профилактики послеоперационных инфекционных осложнений; для профилактики гриппа и ОРЗ.

Показания к применению лекарственного средства весьма широки, что, с точки зрения клинициста, означает либо его неэффективность, либо недостаточную доказательную базу. Тем не менее, препарат имеет свою терапевтическую нишу и эффективен, в первую очередь у пациентов инфекционно-воспалительными заболеваниями и часто рецидивирующими вирусными инфекциями [39, 40, 41].

Способ применения и дозы: внутривенно, внутримышечно, ректально, интравагинально. Способ применения и доза выбираются врачом в зависимости от массы тела, диагноза, остроты и тяжести процесса, возраста больного.

Внутримышечно препарат назначают в дозе 6-12 мг через день, на курс 10-14 инъекций. Ректально: 1 раз в сутки на ночь, после опорожнения кишечника, по 1 суппозиторию 6 мг или 12 мг. Схема введения: первые 3 дня ежедневно, а затем с интервалом 48 часов. Курс лечения - 10 суппозиторияев.

Оценка доказательной базы. Доказательная база ограничена отдельными рандомизированными испытаниями, к сожалению, часто выполненными с методологическими



погрешностями и наличием конфликта интересов. Уровень доказательности соответствует IB [22].

### Заключение

По сравнению с рядом серьезных монографий [42] в настоящей статье рассмотрена лишь небольшая часть современных иммуномодулирующих средств, наиболее широко используемых в клинической практике. Однако даже такой небольшой обзор позволяет сформулировать некоторые проблемы, касающиеся иммуномодулирующей терапии.

Назначение иммуномодуляторов должно проводиться только при наличии клинических проявлений иммунной недостаточности. Изолированные изменения в иммунном статусе, без клинических данных, не является показанием к их назначению.

Доказательная база клинической эффективности применения иммуномодуляторов недостаточна и в настоящее время имеет уровни В и С (то есть единичные рандомизированные клинические испытания и мнение экспертов).

Имуномодуляторы применяют в составе комплексного лечения, в сочетании с лекарственными средствами, воздействующими на этиологический фактор.

### Литература

1. Cantani, A. Pediatric Allergy, Asthma and Immunology / Arnaldo Cantani. – Berling : Springer, 2008. – 1619 p.
2. Masihi, K. N. Immunomodulatory agents for prophylaxis and therapy of infections / K. N. Masihi // Antimicrobial Agent. – 2000 Apr. – Vol. 14, N 3. – P. 181-191.
3. Новиков, Д. К. Клиническая иммунология : учеб. пособие для студ. учреждений, обеспечивающих получение высш. мед. образования / Д. К. Новиков, П. Д. Новиков. – Витебск : ВГМУ, 2006. – 392 с.
4. Основы клинической иммунологии / Э. Чепель [и др.]. – М. : Гэотар-Медиа, 2008. – 416 с.
5. Spickett, G. Oxford handbook of clinical immunology and allergy / Gavin Spickett. – Oxford : University Press, 2006. – 627 p.
6. Доценко, Э. А. Место иммуномодулирующего препарата «Имунорикс» (пидотимод) в когорте иммуностимулирующих препаратов / Э. А. Доценко // Медицинская панорама. - 2009. - № 2. - С. 69-71.
7. von Andrian, U. H. T-cell function and migration. Two sides of the same coin / U. H. von Andrian, C. R. Mackay // N Engl J Med. – 2000 Oct. – Vol. 343, N 14. – P. 1020-1034.
8. Clark, E. A. How B and T cells talk to each other / E. A. Clark, J. A. Ledbetter // Nature. – 1994 Feb. – Vol. 367, N 6462. – P. 425-428.
9. Elson, C. O. Genes, microbes, and T cells – new therapeutic targets in Crohn's disease / C. O. Elson // N Engl J Med. – 2002 Feb. – Vol. 346, N 8. – P. 614-616.
10. Hennecke, J. T cell receptor-MHC interactions up close / J. Hennecke, D. C. Wiley // Cell. – 2001 Jan. – Vol. 104, N 1. – P. 1-4.
11. Lenschow, D. J. CD28/B7 system of T cell costimulation / D. J. Lenschow, T. L. Walunas, J. A. Bluestone // Annu Rev Immunol. – 1996. – Vol. 14. – P. 233-258.
12. Mellman, I. Dendritic cells: specialized and regulated antigen processing machines / I. Mellman, R. M. Steinman // Cell. – 2001 Aug. – Vol. 106, N 3. – P. 255-258.
13. Abbas, A. K. Functional diversity of helper T lymphocytes / A. K. Abbas, K. M. Murphy, A. Sher // Nature. – 1996 Oct. – Vol. 383, N 6603. – P. 787-793.
14. Weiss, A. Structure and function of the T cell antigen receptor / A. Weiss // J Clin Invest. – 1990 Oct. – Vol. 86, N 4. – P. 1015-1022.
15. Immunobiology of dendritic cells / J. Banchereau [et al.] // Annu Rev Immunol. – 2000. – Vol. 18. – P. 767-811.
16. Janeway, Jr. C. A. Innate immune recognition / Jr. C. A. Janeway, R. Medzhitov // Annu Rev Immunol. – 2002. – Vol. 20. – P. 197-216.
17. Takeda, K. Toll-like receptors / K. Takeda, T. Kaisho, S. Akira // Annu Rev Immunol. – 2003. – Vol. 21. – P. 335-376.
18. Drug Facts and Comparisons 2006. – 60th ed. – Wolters Kluwer Health, 2006. – 2836 p.
19. Hardman, J. G. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics / J. G. Hardman, L. E. Limbird, A. G. Gilman. – 10th ed. – New York : McGraw-Hill, 2001. – 2045 p.
20. Brody, T. M. Human Pharmacology: molecular to clinical / T. M. Brody, J. Larner, K. P. Minneman. – 3rd ed. – St. Louis : Mosby, 1998. – 1001 p.
21. Mycek, M. J. Lippincott's Illustrated Reviews: pharmacology / M. J. Mycek, R. A. Harvey, P. C. Champe. – 2nd ed. – Philadelphia : Williams & Wilkins, 2000. – 528 p.
22. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств : (формулярная система) / под ред. А. Г. Чучалина, Ю. Б. Белоусова, В. В. Ясенцева. – Вып. XII. – М., 2011. – 938 с.

23. Mackay, I. Vaccines and vaccination / I. Mackay, F. S. Rosen // *N Engl J Med.* – 2001 Oct. – Vol. 345, N 14. – P. 1042-1053.
24. Андропова, Т. М. Ликопид (ГМПД) – современный отечественный высокоэффективный иммуномодулятор / Т. М. Андропова, Б. В. Пинегин, И. Г. Козлов. – 4-е изд., доп. и перераб. – М., 2008. – 24 с.
25. Короткевич, Т. В. Особенности изменения содержания холестерина в липопротеинах крови и в печени у крыс при повреждении печени различного генеза / Т. В. Короткевич, Ф. И. Висмонт // *Медицинский журнал.* – 2005. – № 3. – С. 75-77.
26. Shock and multiply organ dysfunction after self-administration of Salmonella endotoxin / A. M. Taveira da Silva [et al.] // *N Engl J Med.* – 1993 May. – Vol. 328, N 20. – P. 1457-1460.
27. Coppi, G. Protective effects of pidotimod against bacterial infections in mice / G. Coppi, A. Falcone, S. Manzardo // *Arzneimittelforschung.* – 1995. – Vol. 44, N 12A. – P. 1417-1421.
28. Katzung, B. G. Basic & Clinical Pharmacology / B. G. Katzung. – 8th ed. – New York : McGraw-Hill, 2000. – 1228 p.
29. Dinarello, C. Proinflammatory cytokines / C. Dinarello // *Chest.* – 2000. – Vol. 118, N 2. – P. 503-508.
30. Immune modulator pidotimod decreases the in vitro expression of CD30 in peripheral blood mononuclear cells of atopic asthmatic and normal children / D. Gourgiotis [et al.] // *J. Asthma.* – 2004. – Vol. 41, N 3. – P. 285-287.
31. Immunoactivation by Pidotimod in children with recurrent respiratory infections / G. R. Burgio [et al.] // *Arzneimittelforschung.* – 1994. – Vol. 44, N 12. – P. 1525-1529.
32. Efficacy and safety of pidotimod in the treatment of recurrent respiratory infections in children / G. Caramia [et al.] // *Arzneimittelforschung.* – 1994. – Vol. 44, N 12. – P. 1480-1484.
33. Efficacy and safety of pidotimod in the treatment of recurrent urinary infections in children / G. Garamia [et al.] // *Arzneimittelforschung.* – 1994 Dec. – Vol. 44, N 12a. – P. 1480-1484.
34. Pidotimod in the treatment of recurrent respiratory infections in paediatric patients / P. Careddu [et al.] // *Arzneimittelforschung.* – 1994. – Vol. 44, N 12. – P. 1485-1489.
35. Modulating effects of the synthetic thymic dipeptide pidotimod on the immune system in the aging rat / A. Chiarenza [et al.] // *Pharmacol. Toxicol.* – 1994. – Vol. 74, N 4-5. – P. 262-266.
36. Di Filippo, C. Pidotimod in treatment of recurrent pharyngotonsillitis / C. Di Filippo, C. Varacalli, F. Sardo // *Acta Med. Drug Review.* – 1995. – Vol. 34, N 7. – P. 324-328.
37. Passali, D. Pidotimod in the management of recurrent pharyngotonsillar infections in childhood / D. Passali, C. Calearo, S. Conticello // *Arzneimittelforschung.* – 1994. – Vol. 44, N 12. – P. 1511-1516.
38. The effect of pidotimod on asthma in children / J.-Y. Zheng [et al.] // *Respirology.* – 2005. – 10 Suppl. – P. A119.
39. Пинегин, Б. В. Иммуномодулятор полиоксидоний: механизмы действия и аспекты клинического применения / Б. В. Пинегин, А. В. Некрасов, Р. М. Хаитов // *Цитокины и воспаление.* – 2004. – Т. 3, № 3. – С. 41-47.
40. Минеев, В. Н. Иммунокоррекция полиоксидонием в профилактике гриппа и ОРВИ / В. Н. Минеев // *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости.* – 2006. – № 1. – С. 91-93.
41. Влияние полиоксидония на уровень антителообразования к возбудителям флегмон челюстно-лицевой области и эффективность санации гнойных очагов у пациентов с разными типами реактивности / М. Н. Порфиридиас [и др.] // *Стоматолог.* – 2008. – № 11. – С. 50-57.
42. Новиков, Д. К. Клиническая иммунопатология : рук. / Д. К. Новиков, П. Д. Новиков. – Москва : Медицинская литература, 2009. – 448 с.

Поступила 03.06.2014 г.

Принята в печать 05.08.2014 г.

#### Сведения об авторах:

Доценко Э.А. – д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет»;

Рождественский Д.А. – к.м.н., заведующий Республиканской клинико-фармакологической лабораторией УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»;

Юпатов Г.И. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

**Адрес для корреспонденции:** Республика Беларусь, 210026, г. Витебск, ул. Суворова, 38-57. E-mail: [yupatovgi@gmail.com](mailto:yupatovgi@gmail.com) – Юпатов Геннадий Иванович.