

Новикова И.А.

Современные аспекты клинического применения иммуномодуляторов

Гомельский государственный медицинский университет, Беларусь



Novikova I.A.

Gomel State Medical University, Belarus

The modern aspects of clinical application of immunomodulators

Резюме. Рассматриваются вопросы рационального использования различных иммуномодуляторов, позволяющих минимизировать возможные негативные последствия и получить максимальный терапевтический эффект. Проанализирован опыт применения некоторых иммуномодуляторов, наиболее широко представленных на фармацевтическом рынке Республики Беларусь.

Ключевые слова: иммуномодуляторы, клиническое применение.

Медицинские новости. - 2015. - №5. - С. 23-26.

Summary. *It was considered the questions of the rational use of different immunomodulators for minimizing the possible negative consequences and for getting the maximal therapeutic result. It was analyzed the experience of usage of some immunomodulators which are the most widely represented in the pharmaceutical market of Republic of Belarus.*

Keywords: *immunomodulators, clinical application.*

Meditsinskie novosti. - 2015. - N5. - P. 23-26.

Средства, воздействующие на различные звенья иммунной системы, получили широкое распространение в современной клинической медицине. Наибольшее количество дискуссий вызывает вопрос о целесообразности применения препаратов, в терапевтических дозах восстанавливающих нарушенный иммунный ответ (иммуностимуляторов, иммуномодуляторов). С одной стороны, высокая распространенность хронических рецидивирующих воспалительных заболеваний, как проявлений иммунологической недостаточности, убеждает в обоснованности включения иммуномодуляторов (ИМ) в комплексную терапию, что признается специалистами большинства стран мира. С другой стороны, отсутствие научно обоснованных данных о механизмах действия ряда ИМ, сложность доказательства их эффективности, зависимость результата от тактики и схемы применения является поводом для сомнений.

Существенно усугубляет проблему часто некорректное применение иммуномодуляторов врачами без учета особенностей и механизмов действия, возможных побочных эффектов, клинико-иммунологического состояния пациентов, а также самостоятельный прием ИМ пациентами в плане «самолечения», что обусловлено широкой рекламой препаратов для «усиления» иммунитета. В лучшем случае такое лечение не дает ожидаемого эффекта, а в худшем может привести к ряду нежелательных реакций (аллергизация, индукция аутоиммунного процесса, угнетение иммунной системы и др.).

В связи с вышеизложенным, одной из важнейших задач, требующих решения в рамках обозначенной проблемы, является рациональное использование различных иммуномодуляторов, позволяющее минимизировать возможные негативные

последствия и получить максимальный терапевтический эффект. В настоящей статье проанализирован опыт применения некоторых иммуномодуляторов, наиболее широко представленных на фармацевтическом рынке Республики Беларусь.

Препараты

микробного

происхождения и их аналоги

Выделяют три основных вида микробных иммуностимуляторов:

- очищенные бактериальные лизаты: бронхомунал, ИРС-19, имудон;
- мембранные фракции: ликолипид;
- комбинированные препараты (бактериальные рибосомы + мембранные фракции): рибомунил.

Преимущество данных препаратов заключается в сочетании вакцинирующего и иммуномодулирующего эффектов. Вакцинирующий эффект проявляется увеличением содержания специфических антител к микробным антигенам, входящим в состав препаратов. Иммуномодулирующий эффект проявляется стимуляцией функциональной активности макрофагов и нейтрофилов, а также секреции лактоферрина, лизоцима, интерферона и других факторов антимикробной защиты [2].

Препараты данной группы могут применяться как системно (рибомунил, бронхомунал, ликолипид), так и местно (ИРС-19, имудон).

Бронхомунал содержит 7 лиофилизированных лизатов наиболее частых бактериальных возбудителей респираторных заболеваний (*Str. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *ozlanae*, *St. aureus*, *Str. viridans*, *Str. pyogenes*, *Moxarella catarrhalis*). Считается, что препарат реализует эффект через пейеровы бляшки в слизистой оболочке кишечника, усиливая функциональную активность клеток моноцитарно-макрофагальной системы. Продемонстрировано усиление местного иммунитета слизистых оболочек на фоне приема препарата [2]. Назначение бронхомунала рекомендуется при рецидивирующих инфекциях дыхательных путей как средство профилактики (монотерапия 10 дней в месяц в течение 3 месяцев) или дополнительной терапии (в комплексе с другими препаратами в остром периоде заболевания, курс 10-30 дней). В педиатрической практике используют «Бронхомунал П», в котором содержится половинная взрослая доза бактериального лизата (0,0035 г). Побочные явления наблюдаются очень редко в виде диспепсии, болей в эпигастрии, повышенной чувствительности к препарату.

Рибомунил является более современным препаратом и состоит из рибосом патогенных микробов - наиболее частых возбудителей инфекций респираторного тракта (*Str. pneumoniae*, *Str. pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*), к которым в качестве адьюванта (усилителя иммунного ответа) добавлены мембранные фракции (протеогликаны)К/е05/е//арлеитол/ае. Рибосомы за счет антигенов бактерий индуцируют специфический иммунный ответ к перечисленным выше возбудителям (то есть реализуется вакциноподобное действие), а мембранные протеогликаны стимулируют врожденный иммунитет. Препарат максимально эффективен у детей (хотя может назначаться и взрослым) с рецидивирующими инфекциями лор-органов и дыхательных путей на фоне недостаточности секреторного IgA. Применение рибомунила снижает частоту

рецидивирования, тяжесть инфекции и потребность в антибактериальных препаратах. Рибомунил назначается по схеме длительным курсом (в течение 6 месяцев). На это время для предупреждения побочных реакций рекомендуется избегать переохлаждения, контактов с инфекционными больными, не проводить специфического лечения (противотуберкулезного, противоаллергического). При рецидиве инфекции применение препарата не прекращают. Препарат разрешен к применению с 6-месячного возраста.

Ликопид является синтетическим аналогом клеточной стенки бактерий *L. bulgaricus*. Препарат считается наиболее перспективным в группе средств микробного происхождения. В связи с открытием на клетках организма образ-распознающих рецепторов раскрыты механизмы его действия на врожденный иммунитет, доказана реализация эффекта через рецептор NOD2 [1, 2].

Ликопид эффективен в терапии упорно рецидивирующих воспалительных процессов различной этиологии, как бактериальной, так и вирусной (герпес-вирусные и папилломатозные инфекции). Тактика применения ликопида зависит от характера процесса. При вялотекущем процессе лучший эффект удастся получить при включении препарата в возрастных дозировках в комплекс антибактериальной терапии. С профилактической целью (для предупреждения рецидивирования), а также при лечении рецидивирующих вирусных инфекций ликопид может назначаться в виде монотерапии длительными курсами небольшими дозами. Например, для профилактики рецидивирующей герпетической инфекции и рецидивирующего фурункулеза у взрослых эффективно назначение ликопида по 2,5 мг 3 раза в неделю в течение четырех недель [5].

ИРС-19- иммуномодулирующий препарат местного применения (респираторный спрей). Содержит лизаты 19 наиболее распространенных возбудителей инфекций верхних дыхательных путей. При распылении препарат покрывает слизистую оболочку носа, обеспечивая эффективный иммунный ответ именно там, куда инфекция попадает в первую очередь - в дыхательных путях. Действие ИРС-19 начинается на поверхности слизистой буквально в течение 1 часа после впрыскивания, что позволяет предотвратить прогрессирование заболевания или провести экстренную профилактику (при переохлаждении или контакте с носителями). Эффект сохраняется на протяжении 3-4 месяцев. ИРС-19 хорошо переносится, разрешен к применению у детей с трех месяцев и взрослых.

В целом препараты микробного происхождения характеризуются высоким профилем безопасности и достаточно мягким действием, хотя возможны кратковременные реакции в виде ринореи (при местном применении), субфебрилитета, обострения очагов хронической инфекции, аллергической сыпи, наблюдающихся преимущественно у детей. Эффект препаратов данной группы развивается относительно медленно (особенно при назначении в низких дозах) и сохраняется приблизительно около 1 года (для препаратов системного применения).

Тимические и их аналоги

факторы

Тимус человека продуцирует пептидные субстанции, часто называемые «гормонами» тимуса, которые повышают активность Т-клеточного иммунитета, усиливают миграцию костномозговых предшественников в тимус, а также регулируют созревание гонадной оси и обладают нейропептидной активностью [1, 2]. В клинической практике издавна использовались препараты, полученные на основе экстрактов ткани тимуса животных, - тактивин, тимоптин, тимактид,

тималин. Однако в настоящее время биологические препараты тимуса считаются недостаточно эффективными, и более широкое применение получают синтетические аналоги тимических гормонов — иммунофан, тимопентин и др. Препараты показаны взрослым при заболеваниях с проявлениями тимической недостаточности — нарушениях Т-клеточного иммунитета — в качестве заместительной терапии. Продемонстрирован хороший клинический эффект в комплексном лечении (одновременно с базовой терапией) тяжелых рецидивирующих гнойно-воспалительных и вирусных процессов различной локализации, лимфопролиферативных заболеваний, рассеянного склероза, псориаза, для ликвидации последствий послеоперационного стресса [1, 2]. В то же время следует помнить, что назначение производных тимуса, особенно длительное, может привести к еще более выраженному дисбалансу в иммунной системе, поэтому с профилактической целью такие препараты обычно не назначают.

Интерфероны и их индукторы

Интерфероны (ИФ) приобрели широкую известность и популярность в практической медицине благодаря наличию противовирусного эффекта. Препараты ИФ подразделяют по типу активного комплекса на альфа, бета, гамма-интерфероны, а по технологии получения на природные (ИФ первого поколения) и рекомбинантные (ИФ второго поколения) [1, 2]. Для адекватного применения препаратов ИФ в клинической практике необходимо четко представлять, к производным какого типа интерферонов относится данное лекарственное средство. Действие альфа- и бета-интерферонов направлено преимущественно на подавление синтеза вирусных белков и блокаду выхода вирионов из клетки (противовирусный эффект), тогда как γ -интерферон обладает преимущественно иммуномодулирующим действием: стимулирует активность клеток иммунной системы (Т-клетки, естественные киллеры, нейтрофилы, макрофаги), усиливает экспрессию антигенов гистосовместимости классов I и II [1].

Препараты ИФ в высоких дозах (суточная доза до 9-12 млн МЕ) длительными курсами (до 1-1,5 лет) с определенным успехом применяются в терапии таких заболеваний, как гепатит С, рассеянный склероз, в онкологической и онкогематологической практике [2].

В низких и средних дозах интерфероны (альфа и бета) используются, как правило, при упорно рецидивирующих вирусных инфекциях: герпетическая инфекция (ВПГ-1, ВПГ-2), цитомегаловирусная и папилломавирусная инфекции. Рекомендуемая производителями длительность курсового лечения в вышеперечисленных случаях составляет 2-2,5 месяца с постепенным снижением дозы препарата.

Вопрос о применении препаратов альфа- и бета-интерферонов для лечения и профилактики острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) и гриппа весьма дискуссионен. Прежде всего следует отметить, что наиболее удобная лекарственная форма — препараты назального интерферона не считаются достаточно эффективными. Кроме того, вирусы сами по себе обладают интерфероногенной активностью, поэтому четкие доказательства того, что местный иммунитет вообще нужно стимулировать, отсутствуют.

Препараты ИФ дают значительное количество побочных эффектов, особенно выраженных при длительном применении: гриппоподобный синдром, обострения со стороны ЖКТ (диарея, боли в животе и др.), ЦНС (головные боли, нарушения сна, депрессия, тремор мышц, нейропатия), сердечно-сосудистой системы (гипертонические кризы, аритмия), мочевыводящей системы (протеинурия, альбуминурия), кожи (зуд, гиперемия, выпадение волос), суставов (артралгии) [2].

К недостаткам препаратов ИФ относится также возможность образования антител к ИФ, необходимость только парентерального применения (в связи с разрушением в пищеварительной системе), а также быстрая инактивация (так, период полувыведения альфа-ИФ при внутримышечном введении составляет 2-4 часа). Имеются публикации об опасности возникновения аутоиммунных заболеваний у пациентов, длительно получающих ИФ [4].

Индукторы интерферонов лишены некоторых недостатков ИФ. Индукторы интерферонов включают ряд препаратов как синтетического (циклоферон, арбидол, амиксин и др.), так и природного происхождения (кагоцел, ридостин, мегосин и др). В частности, они не индуцируют выработку анти-ИФ антител, не дают вышеописанных побочных симптомов. Однако в некоторые возрастные периоды (например, у новорожденных, детей грудного возраста, людей пожилого возраста), а также при нарушениях интерфероногенеза индукторы ИФ могут оказаться неэффективными. Возможно, последнее обстоятельство и обуславливает выраженные индивидуальные различия в эффективности препаратов данной группы (высокая эффективность у одних пациентов и абсолютная бесполезность у других). К недостаткам подобной терапии относится также одновременная стимуляция продукции различных типов ИФ, в частности не только альфа-ИФ, но и бета-ИФ, в большей степени способного опосредовать нежелательное иммуносупрессивное действие. При этом соотношение в продукции указанных ИФ сугубо индивидуально, что в ряде случаев делает терапевтический эффект непредсказуемым. Также следует отметить, что эффективность индукторов ИФ в целом существенно ниже, чем препаратов интерферонов. Для таких средств характерен определенный латентный период в реализации фармакотерапевтического воздействия, то есть клинический эффект наступает не сразу, поэтому интерфероногены менее эффективны для лечения острых процессов. Остаются невыясненными и мало изученными с биохимической точки зрения фармакодинамика ряда препаратов этой группы, а также механизм их интерферон-индуцирующей и противовирусной активности. Сведения о регистрации препаратов данной группы в качестве лекарственных средств за пределами бывшего СССР отсутствуют [1, 2].

Химически чистые и синтетические препараты с поливалентными эффектами

Полиоксидоний - N-оксидированное производное полиэтиленпиперазина. Это линейный высокомолекулярный полимер, на поверхности которого имеется большое количество активных групп. Препарат сочетает иммуностимулирующие, мембранопротекторные и детоксицирующие свойства. Действие препарата направлено преимущественно на фагоцитирующие клетки, а также функциональную активность Т- и В-лимфоцитов [1]. Препарат хорошо зарекомендовал себя при тяжелых, не поддающихся традиционной терапии гнойно-воспалительных и инфекционных заболеваниях, в лечении неопластических процессов, в комплексной терапии бронхиальной астмы (гормонозависимой, инфекционно-аллергической). Препарат удобен для применения у пациентов с сопутствующей аллергической патологией (в связи с мембраностабилизирующим действием). Максимального эффекта удается достичь при назначении препарата в фазе обострения воспалительного процесса на фоне выраженной интоксикации. Изготовитель предлагает многообразие лекарственных форм препарата. Полиоксидоний можно назначать внутримышечно, внутривенно (капельно),

подкожно, ректально или интравагинально, сублингвально и внутрь *{per os}*). Способ назначения и доза препарата выбирается в зависимости от массы тела, диагноза, остроты и тяжести процесса.

Гроприносин (Инозин пранобекс) - лекарственное средство, по химической природе являющееся синтетическим аналогом инозина, соединенного в соотношении 1:3 со вспомогательной молекулой (соль р-ацетамидобензойной кислоты с 14,1\1-диметиламино-2-пропанолом), которая способствует лучшему проникновению инозина через мембрану лимфоцитов и других клеток.

Инозин пранобекс зарегистрирован в 62 странах мира под различными торговыми названиями (Isoprinosine®, Viruxan®, Virimmun®, Imunovir®, Delimmun®), в Республике Беларусь - под названием **Groprinosin®** (Гроприносин). Препарат включен в Национальный формуляр Великобритании в качестве противовирусного средства для лечения герпетической и папилломавирусной инфекции.

В исследованиях *invitro* (культура ткани), а также в клинических наблюдениях продемонстрирована способность препарата угнетать репликацию как ДНК-, так и РНК-вирусов, включая *Herpes simplex*, аденовирусы, полиовирусы, вирусы гриппа А и В, вирусы папилломы человека, риновирусы, ECHO и др. [3, 6, 7]. Механизм противовирусного действия может заключаться в подавлении синтеза вирусной РНК, что продемонстрировано в культуральных исследованиях для вируса гриппа [9]. На организменном уровне важнейшую роль играет способность Гроприносина предупреждать вирус-индуцированную иммуносупрессию (которая характерна как в остром периоде, так и в течение 4-6 недель после заболевания), что способствует активации клеточных факторов защиты и элиминации вируса из организма.

Иммуномодулирующее действие Гроприносина продемонстрировано в культуре клеток: повышение способности Т-лимфоцитов отвечать на антигены и вырабатывать ИЛ-2, активация Т-хелперов 1 типа (ответственны за клеточный иммунитет), снижение продукции провоспалительных цитокинов (ФИО, ИЛ-1, ИЛ-6 и др.) моноцитами-макрофагами, нейтрофилами, лимфоцитами [6, 8]; в эксперименте на животных [7], в клинических наблюдениях [3, 10].

Сочетание неспецифического противовирусного и иммуномодулирующего действия является важным преимуществом препарата Гроприносин, обуславливая его эффективность при заболеваниях вирусной и смешанной (вирусно-бактериальной) природы. Способность, с одной стороны, активировать Т-клеточный иммунный ответ, а с другой - снижать синтез провоспалительных цитокинов клетками воспаления (макрофаги, нейтрофилы) уменьшает иммунопатологические последствия вирусных инфекций. В совокупности снижение вирусной нагрузки и оптимизация работы иммунной системы обеспечивают такие клинические эффекты Гроприносина, как:

- быстрая локализация очага инфекции (что в свою очередь дополнительно снижает вирусную нагрузку);
- ускорение обратного развития воспалительных процессов;
- облегчение течения вирусных заболеваний;
- сокращение сроков реконвалесценции;
- увеличение периодов ремиссии при хронических рецидивирующих заболеваниях;
- снижение риска осложнений, вероятности реинфекции и бактериальной суперинфекции.

Препарат имеет высокий профиль безопасности. За почти 40-летний период применения всех лекарственных аналогов инозина пранобекса не зарегистрировано случаев серьезных побочных эффектов. Возможны тошнота, боль в эпигастрии, сухость кожи, головокружение, слабость, головная боль, аллергическая реакция, сонливость, однако они были нечастыми и не требовали отмены препарата.

Таким образом, современные данные свидетельствуют, что Гроприносин занимает достойное место в ряду эффективных и безопасных противовирусных препаратов.

Гомеопатические средства. Широкое распространение в качестве иммуномодуляторов в нашей республике получили гомеопатические средства (афлубин, анаферон, оциллококцинум). Как врачей, так и пациентов привлекает отсутствие сведений по побочным эффектам этих препаратов. Однако почему-то не возникает вопросов о наличии у них лечебного действия. Можно ли себе представить, что сверхразбавленные растворы какого-либо вещества, присутствие которого в препарате невозможно доказать даже с помощью современных методов исследований, способны вообще оказать какой-либо эффект. Поэтому следует констатировать, что сегодня гомеопатические препараты не имеют внятно объяснения механизма действия и рассматривать их как лекарственные средства вряд ли целесообразно.

Суммируя представленный материал, хотелось бы еще раз обратить внимание практикующего врача, что использование иммуномодуляторов должно основываться на сведениях о механизмах их действия, а также на доказательствах их эффективности и безопасности. При этом можно принять во внимание международный опыт, обзоры по результатам многоцентровых клинических испытаний, рекомендации экспертов ВОЗ. Сегодня с позиций доказательной медицины только очень небольшая часть иммуномодуляторов может быть отнесена к средствам выбора в лечении иммуноопосредованных заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аллергология и иммунология: национальное руководство / под ред. Р.М.Хаитова, Н.И.Ильиной. - М., 2009. - 656 с.
2. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. - Киев, 2010. - 552 с.
3. Каримов И.З. // JliKap. справа. Врачеб. дело. - 2004. - №7. - P.74-77.
4. Наровлянский А.Н., Ершов Ф.И., Гинцбург А.Л. // Иммунология. - 2013. - №4. - С.168-172
5. Романива О.А., Новикова И.А. // Рецепт. - 2013. - №5 (91). - С.54-62.
6. Hasko G., Sitkovsky M.V., Szabo C. // Trends Pharmacol. Sciences. - 2004. - N25. - P.152-157.
7. Mabley J.G., Pacher P., Liaudet L. et al. // An. J. Gastrointest. Liver Physiol. - 2003. - V. 284. - P.138-144.
8. Nemeth Z.H., Hasko G., Szabo C. // Int. J. Molecul. Med. - 2001. - N8. - P.617-621.
9. Ohnishi H., Kosuzume H., Inaba H. et al. // Infect. Immun. - 1982. - N 38 (1). - P.243-250.
10. Wallace J.L., Bakes! J.G. // Clin. Immunol. Immunopathol. - 1986. - N1. - P.179-186.