

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

27
2013*аллергология
и иммунология № 2***Лекции для врачей**

Оригинальная методика оценки состояния
мукозального иммунитета

Выбор пробиотика для укрепления
противоинфекционной защиты

Обзор

Современные подходы к назначению
иммуномодуляторов при заболеваниях
респираторного тракта

Индукторы эндогенного интерферона
в лечении и профилактике вирусных
инфекций

Клинические исследования

Как повысить эффективность
противовоспалительной терапии у больных,
резистентных к глюкокортикостероидам

простуда
ОРВИ
ОРЗ
ТОНЗИЛЛИТ

герпес

ПРЕРВИТЕ ЧЕРЕДУ БОЛЕЗНЕЙ

Применяется в комплексной терапии при частых случаях ОРВИ, хронических синуситах, хронических бронхитах и других инфекциях верхних и нижних дыхательных путей, гнойно-воспалительных заболеваниях кожи и мягких тканей (фурункулез, пиодермия и др.), герпетических инфекциях.



(безрецептурный 1 мг)

Ликопид (1 мг)

подробнее на www.licopid.ru



Препарат удостоен премии Правительства РФ за разработку и создание биотехнологического производства иммуномодулятора Ликопид

Эффективность препарата подтверждают доклинические и 35 клинических исследований по стандартам GLP и GCP в Великобритании: Huntingdon Research Centre Ltd., UK, Toxicol Laboratories Ltd., UK, The Royal Masonic Hospital, London (Charterhouse Clinical Research Unit Limited). Австралии: UNSW Department of Surgery and Department of Oncology, Cancer Care Centre, The St. George Hospital, Sydney
России: Институт иммунологии ФМБА РФ, РНИМУ им. Пирогова и др.

Эффективная
фармакотерапия. 27/2013.
Аллергология
и иммунология. № 2

ISSN 2307-3586

Главный редактор

член-корр. РАМН, докт. мед. наук, проф. Ю.Г. АЛЯЕВ

Ответственный секретарь

докт. мед. наук И.С. БАЗИН

Редакционная коллегия:

докт. мед. наук, проф. В.В. АЛЕКСЕЕВ

докт. мед. наук, проф. В.Б. БЕЛОБОРОДОВ

докт. мед. наук, проф. В.А. ГОРБУНОВА

докт. мед. наук, проф. И.Н. ЗАХАРОВА

член-корр. РАМН, докт. мед. наук, проф. А.В. КАРАУЛОВ

докт. мед. наук, проф. И.М. КОРСУНСКАЯ

докт. мед. наук И.А. ЛОСКУТОВ

докт. мед. наук, проф. О.Н. МИНУШКИН

докт. мед. наук, проф. А.М. МКРТУМЯН

докт. мед. наук, проф. А.Ю. ОВЧИННИКОВ

докт. мед. наук, проф. О.Д. ОСТРОУМОВА

докт. мед. наук, проф. В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ

докт. мед. наук, проф. Е.И. ШМЕЛЕВ

Научный редактор выпуска

член-корр. РАМН, докт. мед. наук, проф. А.В. КАРАУЛОВ

Редакционный совет направления

«Аллергология и иммунология»:

Н.Г. АСТАФЬЕВА, Д.В. БИТЕЕВА,

Л.А. ГОРЯЧКИНА, О.С. ДРОБИК,

А.В. ЕМЕЛЬЯНОВ, Н.И. ИЛЬИНА,

О.М. КУРБАЧЕВА, Н.М. НЕНАШЕВА,

В.А. РЕВЯКИНА, Ю.С. СМОЛКИН,

Г.Д. ТАРАСОВА, Е.П. ТЕРЕХОВА,

Д.С. ФОМИНА, Р.М. ХАИТОВ

© ИД ГК «Медфорум»

127422, Москва, ул. Тимирязевская,

д. 1, стр. 3. Тел. (495) 234-07-34

Генеральный директор ИД ГК «Медфорум»

А. СИНИЧКИН

Руководитель отдела рекламы

В. ВОЙЛАКОВ (med@webmed.ru)

Шеф-редактор О. ПАРПАРА

Выпускающий редактор А. ЗИМЕНКОВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнер А. ВАСЮК

Фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Подписка и распространение

Т. КУДРЕШОВА (podpiska@webmed.ru)

Отпечатано в типографии

ООО «Издательство Юлис»

Тираж: 8000 экз.

Свидетельство о регистрации СМИ

ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Подписной индекс

по каталогу «Роспечать» 70271

Редакция не несет ответственности за содержание
рекламных материалов.

Любое воспроизведение материалов и их
фрагментов возможно только с письменного
разрешения редакции журнала. Мнение редакции
может не совпадать с мнением авторов.

**Авторы, присылающие статьи для публикации,
должны быть ознакомлены с инструкциями
для авторов и публичным авторским договором.**

Информация размещена на сайте www.eftj.ru.

Содержание

Слово научного редактора

А.В. КАРАУЛОВ

Иммуномодуляторы: от прошлого к будущему

4

Лекции для врачей

С.С. АФАНАСЬЕВ, В.А. АЛЕШКИН, Е.А. ВОРОПАЕВА,
М.С. АФАНАСЬЕВ, В.В. СЛОБОДЕНЮК, А.В. КАРАУЛОВ

Микробиоценозы открытых полостей и мукозальный иммунитет

6

О.В. КАЛЮЖИН

Возможности использования пробиотиков для укрепления
противоинфекционной защиты в свете иммуногомеостатической
роли микробиоты

12

Клинические исследования

И.В. НЕСТЕРОВА, С.В. КОВАЛЁВА, Е.И. КЛЕЩЕНКО, Н.В. КОЛЕСНИКОВА,
Г.А. ЧУДИЛОВА, Л.В. ЛОМТАТИДЗЕ, О.Н. ШИНКАРЕВА

Модифицированная программа комбинированной интерфероно-
и иммунотерапии при ассоциированных респираторных и герпетических
вирусных инфекциях у иммунокомпрометированных детей

26

Т.В. ВЕЛИЧКО, В.В. ЛЕБЕДЕВ, Л.А. КАТАРГИНА, О.С. СЛЕПОВА

Коррекция атипичной реакции на стероидную терапию у детей
с иммуновоспалительными заболеваниями

34

Клиническая эффективность

О.В. ШАМШЕВА

Опыт применения Анаферона в педиатрической практике

38

И.В. ЕВСЕГНЕЕВА, В.Ф. ЛИКОВ, Д.В. КОКУШКОВ, З.В. БИЦОЕВА

Полиоксидоний в лечении и профилактике заболеваний ЛОР-органов
и органов дыхания

46

Люди. События. Даты

60-летний юбилей отмечает Александр Викторович КАРАУЛОВ

54

Editor-in-chief

Yu.G. ALYAYEV, MD, DMSci, Prof., RAMSci Corr. Mem.

Executive editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

V.V. ALEKSEYEV, MD, DMSci, Prof.

V.B. BELOBORODOV, MD, DMSci, Prof.

V.A. GORBUNOVA, MD, DMSci, Prof.

A.V. KARAULOV, MD, DMSci, Prof., RAMSci Corr. Mem.

I.M. KORSUNSKAYA, MD, DMSci, Prof.

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

O.N. MINUSHKIN, MD, DMSci, Prof.

A.M. MKRTUMYAN, MD, DMSci, Prof.

A.Yu. OVCHINNIKOV, MD, DMSci, Prof.

O.D. OSTROUMOVA, MD, DMSci, Prof.

V.N. PRILEPSKAYA, MD, DMSci, Prof.

Ye.I. SHMELYOV, MD, DMSci, Prof.

I.N. ZAKHAROVA, MD, DMSci, Prof.

Scientific editor of the issue

A.V. KARAULOV, MD, DMSci, Prof., RAMSci Corr. Mem.

Editorial Council

N.G. ASTAFYEVA, D.V. BITEYEVA,

O.S. DROBIK, D.S. FOMINA,

L.A. GORYACHKINA, N.I. ILYINA,

R.M. KHAITOV, O.M. KURBACHYOVA,

N.M. NENASHEVA, V.A. REVYAKINA,

Yu.S. SMOLKIN, G.D. TARASOVA,

Ye.P. TEREKHOVA, A.V. YEMELYANOV

© **Medforum Publishing House**

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.webmed.ru

General manager

A. SINICHKIN

Head of Advertising Department

V. VOYLAKOV

med@webmed.ru

Managing editor

O. PARPARA

iredaktor@webmed.ru

Contents

Editorial

- A.V. KARAULOV
Immunomodulatory drugs – from past to future 4

Clinical lecture

- S.S. AFANASYEV, V.A. ALESHKIN, Ye.A. VOROPAYEVA, M.S. AFANASYEV,
V.V. SLOBODENYUK, A.V. KARAULOV
Microbiocenoses of open cavities and mucosal immunity 6

- O.V. KALYUZHIN
Probiotics for anti-infectious protection in context of immunogomeostatic role
of microbiota 12

Clinical trials

- I.V. NESTEROVA, S.V. KOVALYOVA, Ye.I. KLESCHENKO, N.V. KOLESNIKOVA,
G.A. CHUDILOVA, L.V. LOMTATIDZE, O.N. SHINKAREVA
Modified program of combination treatment with interferon and immunotherapy
in immunocompromised children with respiratory and herpesvirus associations 26

- T.V. VELICHKO, V.V. LEBEDEV, L.A. KATARGINA, O.S. SLEPOVA
Management of atypical response to steroids in children
with immuno-inflammatory disorders 34

Clinical efficacy

- O.V. SHAMSHEVA
Experiences with Anaferon in pediatric patients 38

- I.V. YEVSEGNEYEVA, V.F. LIKOV, D.V. KOKUSHKOV, Z.V. BITSOYEVA
Polyoxidonium for the prophylaxis and treatment in patients with ENT diseases
and infectious respiratory tract diseases 46

People. The events. Date

- Aleksandr Viktorovich KARAULOV celebrates the 60th birthday 54

Приветствие участникам Объединенного иммунологического форума – 2013

Уважаемые коллеги!

Научные разработки в области иммунологии являются одними из главных достижений современной медицины. Бурное развитие иммунологии обусловлено и появлением новых, связанных с приобретенными иммунодефицитами заболеваний, раскрытие патогенеза которых еще раз подтвердило решающую роль иммунной системы в физиологических и патофизиологических процессах в организме человека. Эти открытия обусловили необходимость создания инновационных методов профилактики, лечения и реабилитации, основанных на направленной регуляции иммунных реакций.

Ежегодно создаются и внедряются новые лекарственные и иммунобиологические препараты, используемые для иммунопрофилактики и иммунотерапии инфекционных и иммунозависимых заболеваний. Многие из этих препаратов являются базовыми в терапии первичных иммунодефицитов, аутоиммунных и онкологических заболеваний, и их своевременное назначение определяет прогноз заболевания. Однако широкое использование многих других иммуномодуляторов обосновано недостаточно и требует дальнейших исследований. Вот почему на Объединенном иммунологическом форуме – 2013 большое внимание будет уделено обсуждению ключевых вопросов применения иммуномодуляторов. Статьи, опубликованные в журнале «Эффективная фармакотерапия. Аллергология и иммунология», могут послужить отправной точкой для проведения такой дискуссии.



Валерий Александрович ЧЕРЕПНЕВ,
академик Российской академии наук
и Российской академии медицинских наук,
президент Российского научного общества
иммунологов



Иммуномодуляторы: от прошлого к будущему



Терапевтическая стратегия, основанная на модуляции иммунного ответа, обладает рядом преимуществ перед традиционным антимикробным лечением. Во-первых, не оказывая непосредственного воздействия на патоген, иммуномодуляторы не вызывают развития множественной лекарственной устойчивости среди микробов. Благодаря этому их применение может стать возможным решением проблемы стремительного распространения антимик-

робной резистентности. Во-вторых, иммуномодуляция позволяет значительно расширить подходы к лечению пациентов с иммунными расстройствами, у которых антибактериальные препараты часто оказываются недостаточно эффективными. В-третьих, иммуномодуляторы, обладая потенциально широким спектром активности в отношении вирусов, бактерий, грибов и простейших, могут использоваться в качестве неспецифической «неотложной терапии» при появлении нового возбудителя или биологической атаке.

Общеизвестны выдающиеся научно-практические достижения отечественных иммунологов – академиков Р.В. Петрова и Р.М. Хаитова, – в числе которых можно отметить разработку основополагающих принципов иммунотерапии, а также создание и внедрение оригинальных иммуномодуляторов и вакцин нового поколения. В этом номере журнала «Эффективная фармакотерапия. Аллергология и иммунология» опубликован ряд обзорных и оригинальных статей, которые касаются различных подходов к иммунотерапии, прежде всего, инфекционных заболеваний.

Создание алгоритмов профилактики и лечения респираторных вирусных инфекций у иммунокомпрометированных детей является важнейшей задачей. Профессором И.В. Нестеровой и соавт. предложена схема комбинированной терапии с включением рекомбинантного интерферона альфа Виферона, противовирусного препарата Изопринозина, а также иммуномодулятора Ликопида. На фоне комбинированной интерфероно- и иммунотерапии установлено снижение частоты повторных эпизодов острых вирусных инфекций и одновременное модулирующее влияние на изученные показатели иммунитета. Полученные результаты свидетельствуют о перспективах персонализированной стратегии применения иммуномодуляторов и расширяют наши представления о возможностях комбинированного применения препаратов с различным механизмом действия.

Профессор О.В. Шамшева анализирует применение Анаферона детского – противовирусного средства с иммуномодулирующей активностью, разрешенного к применению у детей с 1-месячного возраста. Десятилетний опыт применения Анаферона детского в различных регионах России на базе более 50 медицинских учреждений подтверждает эффективность и безопасность препарата в лечении и профилактике вирусных и бактериальных

инфекций у детей. Многие врачи и исследователи скептически относятся к результатам применения иммуномодуляторов при респираторных инфекциях, в основном из-за отсутствия данных, отвечающих принципам доказательной медицины. Так, А.С. Колбин, проанализировав 88 международных контролируемых рандомизированных и нерандомизированных клинических исследований, в которых детям назначался иммуностимулятор/плацебо, сделал вывод о незначительной эффективности многих иммуномодуляторов, за исключением бактериальных лизатов [1]. Профилактическое применение других иммуномодуляторов при респираторных инфекциях требует тщательного обоснования, учитывающего как анализ механизмов их действия, так и доказательства их эффективности [2].

Многогранность и индивидуальные особенности иммунного ответа человека являются серьезным вызовом для разработчиков иммуномодулирующих препаратов. Фундаментальные исследования продолжают указывать новые точки приложения иммуномодуляторов и новые вещества с иммуностропной активностью [3, 4]. Одной из важнейших составляющих доказанной эффективности и безопасности любого препарата, в том числе иммуномодулятора, является изученность молекулярных механизмов его действия. В этом отношении Полиоксидоний и Имунофан выгодно отличаются от многих других иммуностропных средств [5, 6].

В статье Т.В. Величко и соавт. рассмотрены различные клинические варианты атипичной реакции на стероидную терапию у больных с увеитом, а также предложен способ фармакологической коррекции данных нарушений, основанный на регуляторном характере действия препарата Имунофан в отношении клеток иммунной и окислительно-антиокислительной системы. Применение Имунофана позволило повысить эффективность противовоспалительной терапии у больных, резистентных к кортикостероидам, добиться ремиссии и улучшить прогноз заболевания.

Не менее интересен и обзор литературных и собственных исследований, представленных И.В. Евсегнеевой и соавт., по применению Полиоксидония при заболеваниях ЛОР-органов и органов дыхания у детей и взрослых. Работа расширяет наши представления о возможностях Полиоксидония, в частности, обусловленных его выраженной антитоксической активностью, которая не определяется активацией иммунных механизмов.

Необходимость учета физиологической роли микробиоты при разработке методов иммуномодуляции становится еще более очевидной благодаря существенному прогрессу в понимании молекулярных механизмов «диалога» микробов и макроорганизма. Человек – это не просто изолированный вид *Homo sapiens*, а сложная экосистема, в которой хозяин взаимодействует с десятками, а то и сотнями триллионов колонизировавших его разнообразных комменсалов и симбионтов.

В обзоре профессора О.В. Калюжина показано, что микробиота играет важную роль в поддержании иммунного гомеостаза макроорганизма, препятствуя гиперергическим реакциям и укрепляя противомикробную защиту. С одной стороны, заселение экологических ниш человека, особенно слизистых желудочно-кишечного тракта, резидентными микробами, начинающееся во время родов и особенно интенсивно происходящее в первые 2 года жизни, в значительной степени определяет возрастную эволюцию иммунной системы. С другой стороны, иммунная система обеспе-



Иммуномодуляторы: от прошлого к будущему

чивает контроль над микробиомом. Нарушение нормальных взаимодействий между резидентными бактериями и иммунной системой может приводить к развитию иммунозависимых заболеваний и обуславливать недостаточную защиту от патогенов. В последние годы раскрыты многие молекулярные механизмы, обеспечивающие тонкую регуляцию этих взаимодействий. Это создает условия для поиска средств коррекции иммунных расстройств среди пробиотиков. Рост объемов потребления последних выдвинул на первый план вопрос их безопасности. Пробиотики существенно различаются по иммунотропной активности, кроме того, влияние многих из них на противои инфекционную защиту не изучено. Бион® 3 и Бион 3® Кид – комплексные пробиотики последнего поколения, отвечающие международным требованиям безопасности и обладающие доказанной иммунотропной активностью и клинической эффективностью, – являются средствами выбора для профилактики респираторных инфекций и послеоперационных инфекционных осложнений у взрослых и детей.

Резидентная микробиота за счет механизмов колонизационной резистентности образует первую линию защиты от инвазии патогенов. Оригинальная работа профессора С.С. Афанасьева и соавт. развивает данное направление и расширяет представления о мукосальном иммунитете. Не вызывает сомнения необходимость сохранения здорового баланса микробиоты для эффективной борьбы с инфекциями. Сообщество индигенных бактерий в результате широкого применения антибиотиков не только существенно страдает, но и накапливает гены устойчивости к противомикробным средствам, что, в свою очередь, может стать причиной горизонтальной передачи лекарственной резистентности патогенам [7]. Это еще один аргумент в пользу целесообразности разработки альтернативных антибиотикотерапии методов лечения и профилактики инфекционных болезней. Наиболее заметные даже для неспециалиста практические успехи человечества в борьбе с патогенами были достигнуты именно благодаря активной и пассивной специфической модуляции иммунитета. Достаточно вспомнить о победе над натуральной оспой и взятие под контроль целого ряда инфекционных заболеваний в результате вакцинации, а также разработку методов терапии антителами как первой антимикроб-

ной защиты в лечении различных заболеваний, начиная с пневмококковой пневмонии и заканчивая бешенством [8].

На исследования экосистемы «человек – бактерии» возлагались большие надежды в отношении получения информации для разработок новых иммуномодуляторов. И за прошедшие 10 лет можно констатировать существенный прогресс в этой области. Во-первых, уточнена информация о количественном и качественном составе кишечной микробиоты человека. Во-вторых, модернизированы представления о механизмах взаимодействия бактерий с иммунной системой хозяина в контексте их влияния на баланс Th₁/Th₂/Th₁₇/Treg-субпопуляций лимфоцитов. В-третьих, выявлены многие лиганд-рецепторные системы, обеспечивающие укрепление противои инфекционного ответа и иммунную толерантность макроорганизма. В-четвертых, пересмотрена роль преобладающего мукосального изогиа иммуноглобулинов – IgA – как фактора, поддерживающего симбионтную колонизацию слизистых. Таким образом, получены ответы на важнейшие вопросы, сформулированные нами тридцать лет назад при рассмотрении первых результатов применения иммуномодуляторов в лечении респираторных заболеваний [9, 10].

Ключевое значение для эффективной иммуномодуляции имеет фактор времени. Это связано с тем, что препарат, обладающий протективным действием, может увеличивать вероятность повреждения тканей в случае его введения на фоне уже развившейся инфекции. Какой бы ни была цель иммуномодуляции, залогом ее эффективности является принцип индивидуального подхода при определении схем применения иммуномодуляторов. Выявление биомаркеров, отражающих иммунный статус и другие особенности пациента и заболевания, позволит лучше прогнозировать конечный эффект использования иммунотропных средств. Сложность устройства иммунной системы, сложная взаимосвязь и неполная изученность взаимодействий в системе «микроб – хозяин» не должны останавливать дальнейшее развитие иммуномодулирующей терапии.

*А.В. Караулов, доктор медицинских наук,
член-корреспондент РАМН, заслуженный деятель науки*

Литература

1. Колбин А.С., Харчев А.В. Применение иммуностимуляторов при острых инфекциях дыхательных путей у детей. Зарубежный опыт – взгляд с позиций доказательной медицины // Педиатрическая фармакология. 2007. Т. 4. № 3. С. 27–34.
2. Караулов А.В. Комментарий к статье Колбина А.С., Харчева А.В. Применение иммуностимуляторов при острых инфекциях дыхательных путей у детей. Зарубежный опыт – взгляд с позиций доказательной медицины // Педиатрическая фармакология. 2007. Т. 4. № 4. С. 25–26.
3. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Иммуномодуляторы: механизм действия и клиническое применение // Иммунология. 2003. № 4. С. 196–203.
4. Иммуноterapia: руководство для врачей / под ред. Р.М. Хаитова, Р.И. Атауллаханова. М., 2011. 669 с.
5. Полиоксидоний в клинической практике / под ред. А.В. Караулова. М., 2008. 136 с.
6. Караулов А.В. Молекулярно-биологическое обоснование применения Имунофана в клинической практике // Лечащий врач. 2000. № 4. С. 46–47.
7. Penders J., Stobberingh E.E., Savelkoul P.H. et al. The human microbiome as a reservoir of antimicrobial resistance // Front. Microbiol. 2013. Vol. 4. P. 87.
8. Buchwald U.K., Pirofski L. Immune therapy for infectious diseases at the dawn of the 21st century: the past, present and future role of antibody therapy, therapeutic vaccination and biological response modifiers // Curr. Pharm. Des. 2003. Vol. 9. № 12. P. 945–968.
9. Сильвестров В.П., Караулов А.В. Принципы иммунорегулирующей терапии некоторых заболеваний органов дыхания // Терапевтический архив. 1982. № 4. С. 3–9.
10. Сильвестров В.П., Караулов А.В. Антибактериальная и иммуномодулирующая терапия заболеваний органов дыхания // Терапевтический архив. 1983. № 3. С. 3–9.



¹Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора

²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России

Микробиоценозы открытых полостей и мукозальный иммунитет

С.С. Афанасьев¹, В.А. Алешкин¹, Е.А. Воропаева¹, М.С. Афанасьев²,
В.В. Слободенюк¹, А.В. Караулов²

Адрес для переписки: Александр Викторович Караулов, drkaraulov@mail.ru

На презентативном объеме клинических исследований показано, что взаимодействие микробиоценозов слизистых открытых полостей макроорганизма носит динамический характер, обеспечивает жизненно необходимый оптимальный уровень реактивности макроорганизма и его антиинфекционную резистентность. Тем самым подтверждена роль микроорганизмов в обучении защитных систем макроорганизма в процессе онтогенеза. Взаимодействие микроорганизмов биотопов слизистых и возбудителей инфекционных заболеваний с толл-подобными рецепторами является необходимым фактором запуска инфекционного процесса. Впервые представлен алгоритм функционирования колонизационной резистентности слизистых как интегральной составляющей местной антиинфекционной резистентности и мукозального иммунитета в целом. Предложенный запатентованный способ оценки колонизационной резистентности слизистых позволяет объективно оценивать степень нарушения микробиоценозов; его можно рассматривать как полуколичественный метод объективной оценки и их мукозального иммунитета. Регистрация показателей уровней толл-подобных рецепторов, цитокинов и иммуноглобулинов слизистых имеет диагностическое и прогностическое значение, а также позволяет судить об эрадикации патогена.

Ключевые слова: микробиоценоз, мукозальный иммунитет, колонизационная резистентность

Введение

Микрофлора человека является основой его микроэкологии и оказывает непосредственное влияние на жизнедеятельность и состояние макроорганизма. Микробиоценоз открытых полостей макроорганизма – динамическая микроэкологическая система, которая выполняет или регулирует многочисленные функции макроорганизма. В систему микробиоценоза входит макроорганизм, его микрофлора (совокупность типичных для определенного биологического вида и конкретного биотопа ассоциаций микроорганизмов) и окружающая среда. Для окружающей среды характерны единство и способность к саморегуляции, она является интегральной частью организма хозяина и, в частности, местного иммунитета. Человеку свойственен только ему присущий микроэкологический гомеостаз. Показатели состояния микробиоценозов отражают состояние реактивности макроорганизма – способности организма отвечать на воздействия внешней



среды изменением своей жизнедеятельности, тем самым адаптироваться к различным условиям обитания.

Единство системы микробиоценозов слизистых открытых полостей и мукозального иммунитета

Слизистые открытые полости макроорганизма представляют собой единую систему. Их барьерная функция определяется состоянием колонизационной резистентности – способностью микрофлоры и макроорганизма совместно защищать экосистему слизистых от патогенных микроорганизмов; является показателем состояния микробиоценоза биотопа [1–5].

Под местным (мукозальным) иммунитетом подразумевается комплекс клеточных и секреторных неспецифических и специфических реакций, включающий барьерные функции клеток кожи и слизистых оболочек, фагоцитарную активность нейтрофилов и макрофагов, Т-клеточный иммунитет, антитела, антимикробные белки внешних секретов, ингибиторы ферментов, цитокины. Местный иммунитет не отождествляется с секреторным иммунитетом, но в качестве его центрального звена рассматривается В-клеточный ответ лимфоидной ткани слизистых оболочек с участием железистого эпителия, поставляющего секреторный компонент.

Понятие местного иммунитета в настоящее время включает совокупность реагирования всех клеток лимфоидного ряда, заселяющих слизистые оболочки, совместно с макрофагами, нейтрофильными и эозинофильными гранулоцитами, тучными клетками и другими клетками соединительной ткани и эпителия [3, 6–11]. Следовательно, микробиоценозы слизистых открытых полостей и мукозальный иммунитет можно рассматривать как интегральную структурно-функциональную систему организма.

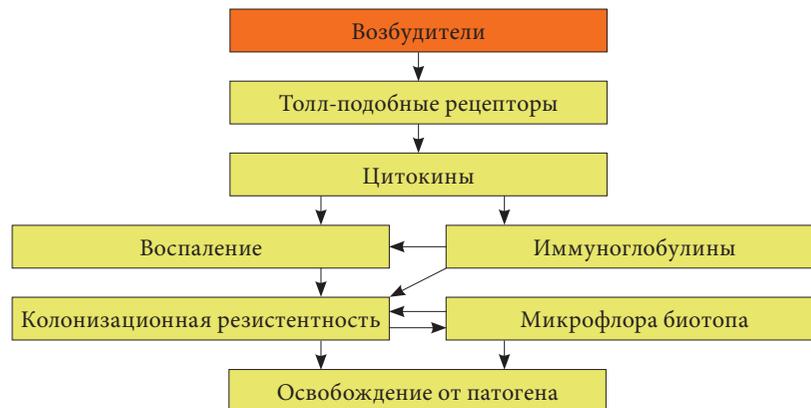


Рис. Алгоритм функционирования колонизационной резистентности слизистых

Взаимодействие микрофлоры биотопа с толл-подобными рецепторами

При изучении урогенитальных хламидиоза и уреаплазмоза, острых инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей, в том числе острых и хронических бронхитов, установлена взаимосвязь толл-подобных рецепторов (Toll-like receptor, TLR) и микрофлоры биотопа. TLR контролируют запуск цитокинового каскада местной антиинфекционной резистентности, через который активируются иммуноглобулиновое звено и воспалительная реакция. Микрофлора биотопа определяет колонизационную резистентность слизистых (рис.), характеризующую течение инфекционного процесса, выраженность клинических и лабораторных проявлений и исход заболевания (излечение, хронизация). Колонизационная резистентность выступает как неотъемлемая часть мукозального иммунитета [7, 8, 12–19].

Функцию TLR оценивали оригинальным запатентованным методом определения уровня экспрессии генов TLR с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени с обратной транскрипцией с использованием специфических праймеров. Предложенный метод оценки TLR можно рассматривать как дополнительный лабораторный тест, уточняющий клинические

формы и прогнозирующий исход заболевания [8, 14, 20–22].

Установлено, что патогенные и условно-патогенные микроорганизмы (УПМ), попадая на слизистые, взаимодействуют с TLR эпителиальных клеток и запускают через активизацию цитокиновой системы воспалительную реакцию. TLR-2 и TLR-4 реагируют на бактериальные патогены, а TLR-3 и TLR-8 – на вирусные. При взаимодействии возбудителя с чувствительными для него клеточными элементами слизистых TLR клеток отвечают экспрессией генов как на патогенные, так и на условно-патогенные микроорганизмы, а при взаимодействии возбудителя с нечувствительными для него клетками эпителия слизистых – только на УПМ.

При остром и хроническом инфекционных процессах ведущими этиологическими факторами инфекционного процесса являются ассоциации из бактериальных и вирусных патогенов, а также УПМ. Различные уровни активации экспрессии генов TLR-2, TLR-4, TLR-3, TLR-8 зависят от качественного состава микробных сообществ (в частности, от превалирования грамположительных или грамотрицательных возбудителей или вирусных патогенов), присутствующих на слизистых оболочках открытых полостей организма. Активация экспрессии генов TLR-2, TLR-4, TLR-3, TLR-8 происходит более



Показатели состояния микробиоценозов отражают состояние реактивности макроорганизма — способности организма отвечать на воздействия внешней среды изменением своей жизнедеятельности, тем самым адаптируясь к различным условиям обитания.

выраженно в ответ на патогенные и условно-патогенные микроорганизмы и менее выражено — на нормофлору. Показатели уровней обсемененности УПМ прямо коррелируют с показателями уровней экспрессии генов TLR-2, TLR-4, TLR-3, TLR-8. Уровни экспрессии генов TLR-2, TLR-4, TLR-3, TLR-8 служат критериями оценки выраженности урогенитального хламидиоза и воспалительного процесса. Повышение экспрессии генов TLR-2, TLR-4, TLR-3, TLR-8 коррелирует с тяжестью клинических проявлений, а при выздоровлении их снижение свидетельствует об эрадикации возбудителя. Естественная или приобретенная супрессия генов TLR-2, TLR-4, TLR-3, TLR-8 обуславливает хроническое течение инфекции. При остром инфекционном процессе выявление низких уровней TLR-2, TLR-4, TLR-3, TLR-8 указывает на начало хронизации инфекционного процесса. При инфекционных поражениях открытых полостей организма родовой и видовой состав патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, выделенных от больных, служит дополнительным объективным критерием тяжести течения инфекционного процесса, а также позволяет дифференцированно судить об эффективности проводимой антибактериальной терапии и вносить необходимые коррективы в нее. Острое течение инфекционного процесса сопровождается

достоверным снижением уровней индигенной микрофлоры в пристеночном и просветном биотопах слизистых, повышенной колонизацией их УПМ, многократным повышением уровней экспрессии генов TLR-2, TLR-4, TLR-3, TLR-8, цитокинов (интерлейкин (ИЛ)-1-бета, ИЛ-8, интерферон (ИФН) гамма), фактора некроза опухоли (ФНО) альфа, иммуноглобулинов (Ig) IgG, IgA, sIgA, IgM и секреторного компонента (sc) и выраженностью местной воспалительной реакции (выявлена достоверная корреляционная зависимость между изменениями уровней перечисленных факторов), что свидетельствует о хорошей местной антиинфекционной резистентности. Хроническое течение инфекционного процесса, по сравнению с острым течением, сопровождается при обострении менее выраженными достоверными снижением уровней индигенной микрофлоры в пристеночном и просветном биотопах слизистых, повышением УПМ, повышением уровней экспрессии генов TLR-2, TLR-4, TLR-3, TLR-8, цитокинов ИЛ-1-бета, ИЛ-8, ИФН-гамма, ФНО-альфа, иммуноглобулинов IgG, IgA, sIgA, IgM и sc и слабо выраженной местной воспалительной реакцией, что свидетельствует о нарушении и снижении мукозальной антиинфекционной резистентности [8, 15, 22–25]. С учетом приведенных выше сведений и положений для оценки колонизационной резистентности слизистых открытых полостей организма была предложена оригинальная методология оценки нарушений их микробиоценозов [16, 26–31, 32, 33]*. При оценке состояния мукозального иммунитета предлагается следующая трактовка показателей выраженности нарушений микробиоценозов (дисбактериозов): высокая степень нарушения микробиоценоза свидетельствует о хорошем состоянии мукозального иммунитета и антиинфекционной резистентности.

Чем ниже степень нарушения микробиоценоза, тем хуже состояние мукозального иммунитета и антиинфекционной резистентности (происходит хронизация инфекционного процесса и удлиняется период выздоровления).

Оценка выраженности нарушений микробиоценоза влагалища

Нормоценоз влагалища. Наличие на поверхности эпителиоцитов менее 25 бактериальных клеток, представленных грамположительными палочками. Количество лейкоцитов менее 10 в поле зрения. Отсутствие ключевых клеток (I степень чистоты мазка). Содержание в отделяемом 6–8 lg КОЕ/г лактобацилл. Содержание в соскобном материале 7–10 lg КОЕ/г лактобацилл. Отсутствие в отделяемом и в соскобном материале условно-патогенной факультативно-анаэробной и облигатно-анаэробной микрофлоры. Концентрация в смыве IgA 0 мкг/мл, sIgA ≤ 10 мкг/мл, IgM 0 мкг/мл, sc ≤ 10 мкг/мл.

Промежуточный тип микробиоценоза влагалища. Наличие на поверхности эпителиоцитов 25–50 бактериальных клеток, представленных грамположительными палочками, единичными грамположительными кокками и грамтрицательными палочками. Количество лейкоцитов 10–20 в поле зрения. Отсутствие ключевых клеток (II степень чистоты мазка). Содержание в отделяемом 4–5 lg КОЕ/г лактобацилл, 3–4 lg КОЕ/г условно-патогенной факультативно-анаэробной или облигатно-анаэробной микрофлоры и/или содержание в соскобном материале 5–6 lg КОЕ/г лактобацилл, 1–2 lg КОЕ/г условно-патогенной факультативно-анаэробной или облигатно-анаэробной микрофлоры. Концентрация в смыве IgA ≤ 10 мкг/мл, sIgA 11–15 мкг/мл, IgM ≤ 10 мкг/мл, sc 10–25 мкг/мл.

Дисбиоз влагалища. Наличие на поверхности эпителиоцитов 50–100 бактериальных клеток, представленных грамположительными

* Исследования поддержаны грантом РФФИ 13-04-01451.



палочками, грамположительными кокками и грамтрицательными палочками, при количестве лейкоцитов 20–40 в поле зрения. Наличие ключевых клеток менее 5 в поле зрения (III степень чистоты мазка). Содержание в отделяемом 1–3 lg КОЕ/г лактобацилл, 5–7 lg КОЕ/г условно-патогенной факультативно-анаэробной микрофлоры и 3–4 lg КОЕ/г условно-патогенной облигатно-анаэробной микрофлоры и/или содержание в соскобном материале 3–4 lg КОЕ/г лактобацилл, 3–4 lg КОЕ/г условно-патогенной факультативно-анаэробной микрофлоры и 5–7 lg КОЕ/г условно-патогенной облигатно-анаэробной микрофлоры. Концентрация в смыве IgA 11–15 мкг/мл, sIgA 16–30 мкг/мл, IgM 11–20 мкг/мл, sc 26–50 мкг/мл.

Бактериальный вагинит. Наличие на поверхности эпителиоцитов не менее 100 бактериальных клеток, представленных единичными грамположительными палочками и обильной грамтрицательной и грамположительной палочковой и кокковой флорой, при количестве лейкоцитов не менее 40 в поле зрения. Количество ключевых клеток не менее 5 в поле зрения (IV степень чистоты мазка). Отсутствие в отделяемом лактобацилл. Содержание в отделяемом 5–6 lg КОЕ/г монокультуры условно-патогенной факультативно-анаэробной или облигатно-анаэробной микрофлоры и/или содержание в соскобном материале 1–3 lg КОЕ/г лактобацилл, 6–8 lg КОЕ/г монокультуры условно-патогенной факультативно-анаэробной или облигатно-анаэробной микрофлоры. Концентрация в смыве IgA > 15 мкг/мл, sIgA > 30 мкг/мл, IgM > 20 мкг/мл, sc > 50 мкг/мл.

Оценка выраженности нарушений микробиоценоза цервикального канала

Нормоценоз микробиоценоза цервикального канала. Количество лейкоцитов < 4 в поле зрения. Содержание в соскобном материале 1–2 lg КОЕ/г

УПМ. Концентрация в смыве IgG ≤ 8 мкг/г белка, sIgA ≤ 7 мкг/г белка, sc ≤ 8 мкг/г белка.

Промежуточный тип микробиоценоза цервикального канала. Количество лейкоцитов 8–10 в поле зрения. Содержание в соскобном материале 2–3 lg КОЕ/г УПМ. Концентрация в смыве IgG 10–13 мкг/г белка, sIgA 11–14 мкг/г белка, sc 13–19 мкг/г белка.

Дисбиоз микробиоценоза цервикального канала. Количество лейкоцитов 14–40 в поле зрения. Содержание в соскобном материале 3–4 lg КОЕ/г УПМ. Концентрация в смыве IgG 30–40 мкг/г белка, sIgA 20–30 мкг/г белка, sc 30–40 мкг/г белка.

Бактериальный вагинит микробиоценоза цервикального канала. Количество лейкоцитов > 40 в поле зрения. Содержание в соскобном материале > 4 lg КОЕ/г УПМ. Концентрация в смыве IgG > 40 мкг/г белка, sIgA > 30 мкг/г белка, sc > 40 мкг/г белка.

Оценка выраженности нарушений микробиоценоза ротоглотки

Нормоценоз. Микробиологические нарушения отсутствуют. Наличие индигенной микрофлоры: *Streptococcus* spp. в количестве 5–6 lg КОЕ/г, *Neisseria* spp. – 4–6 lg КОЕ/г при концентрации в слюне IgA < 20 мкг/мл, sIgA < 20 мкг/мл, IgM 0 мкг/мл, IgG < 50 мкг/мл, sc < 50 мкг/мл.

Промежуточный тип (I степень дисбиотических нарушений). Характеризуется нарастанием нормофлоры (*Streptococcus* spp. – до 6–7 lg КОЕ/г, *Neisseria* spp. – 6–7 lg КОЕ/г) и появлением УПМ в количестве до 3–4 lg КОЕ/г при концентрации в слюне IgA 20–50 мкг/мл, sIgA 20–50 мкг/мл, IgM < 10 мкг/мл, IgG 50–100 мкг/мл, sc 50–100 мкг/мл.

Дисбиоз (II степень дисбиотических нарушений) ротоглотки. Повышение количества нормофлоры (*Streptococcus* spp. – 6–7 lg КОЕ/г, *Neisseria* spp. – 6–7 lg КОЕ/г), повышение уровня факультативно-анаэробной

УПМ до 4–5 lg КОЕ/мл, появление вирулентных вариантов УПМ, характеризующихся выраженными факторами патогенности, при концентрации в слюне IgA 50–100 мкг/мл, sIgA 50–100 мкг/мл, IgM 10–30 мкг/мл, IgG 100–200 мкг/мл, sc 100–200 мкг/мл.

Выраженный воспалительный процесс (III степень дисбиотических нарушений). Характеризуется значительным повышением содержания *Streptococcus* spp. – 7–8 lg КОЕ/г, *Neisseria* spp. – 7–8 lg КОЕ/г, УПМ и количества вирулентных микроорганизмов до 6–8 lg КОЕ/мл при концентрации в слюне IgA > 100 мкг/мл, sIgA > 100 мкг/мл, IgM > 30 мкг/мл, IgG > 200 мкг/мл, sc > 200 мкг/мл.

Оценка выраженности нарушений микробиоценоза кишечника

Нормоценоз. Содержание кишечной палочки ≥ 8 lg КОЕ/г, лактобацилл ≥ 7 lg КОЕ/г, бифидобактерий ≥ 9 lg КОЕ/г, отсутствие УПМ при содержании в копрофильтратах IgA < 10 мкг/мл, sIgA < 10 мкг/мл, IgM 0 мкг/мл, IgG < 10 мкг/мл, sc < 10 мкг/мл.

I степень дисбактериоза кишечника. Характеризуется повышенным или пониженным содержанием кишечной палочки (≥ или ≤ 8 lg КОЕ/г), снижением содержания лактобацилл (≤ 6 lg КОЕ/г) и бифидобактерий (≤ 9 lg КОЕ/г) при содержании в копрофильтратах IgA ≤ 10 мкг/мл, sIgA ≤ 10 мкг/мл, IgM ≤ 5 мкг/мл, IgG 10–20 мкг/мл, sc ≤ 10 мкг/мл.

При оценке состояния мукозального иммунитета предлагается следующая трактовка показателей выраженности нарушений микробиоценозов: чем ниже степень нарушения микробиоценоза, тем хуже состояние мукозального иммунитета и антиинфекционной резистентности.



II степень дисбактериоза кишечника. Характеризуется сниженным содержанием кишечной палочки (≤ 8 lg КОЕ/г), лактобацилл (≤ 6 lg КОЕ/г) и бифидобактерий (≤ 8 lg КОЕ/г), появлением УПМ в количестве ≥ 4 lg КОЕ/г, при содержании в копрофильтрагах IgA 10–20 мкг/мл, sIgA 10–20 мкг/мл, IgM 5–10 мкг/мл, IgG 20–40 мкг/мл, sc 10–20 мкг/мл.

III степень дисбактериоза кишечника. Характеризуется значительным снижением содержания кишечной палочки с неизменными ферментативными свойствами (≤ 6 lg КОЕ/г), появлением слабоферментирующей и/или гемолизующей кишечной палочки (≥ 4 lg КОЕ/г), значительным содержанием лактозонегативных энтеробактерий, грамотрицательных, глюкозу не ферментирующих бактерий, кокковой

флоры (≥ 6 lg КОЕ/г), резким снижением содержания лактобацилл и бифидобактерий – ≤ 5 lg КОЕ/г и ≤ 7 lg КОЕ/г соответственно, при содержании в копрофильтрагах IgA > 20 мкг/мл, sIgA > 20 мкг/мл, IgM > 10 мкг/мл, IgG > 40 мкг/мл, sc > 20 мкг/мл.

Заключение

Впервые выявлено, что во взаимодействии микробиоценозов слизистых открытых полостей макроорганизма носит динамический характер, обеспечивает жизненно необходимый оптимальный уровень реактивности макроорганизма и его антиинфекционную резистентность. Это подтверждает роль микроорганизмов в обучении защитных систем макроорганизма в процессе онтогенеза. Установлено, что запуск инфекционного про-

цесса невозможен без взаимодействия микроорганизмов биотопов слизистых и возбудителей инфекционных заболеваний с TLR.

Впервые представлен алгоритм функционирования колонизационной резистентности слизистых как интегральной составляющей местной антиинфекционной резистентности и мукозального иммунитета в целом. Благодаря предложенному запатентованному способу оценки колонизационной резистентности слизистых представляется возможным объективно оценивать степень нарушения микробиоценозов. Регистрация показателей уровней TLR, цитокинов и иммуноглобулинов слизистых имеет диагностическое и прогностическое значение, а также позволяет судить об эрадикации патогена. 🍀

Литература

1. Бондаренко В.М., Мацулевич Т.В. Дисбактериоз кишечника как клиничко-лабораторный синдром: современное состояние проблемы: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 300 с.
2. Воропаева Е.А., Байракова А.Л., Бичучер А.М. и др. Протеазная активность микрофлоры ротовой полости больных пародонтитом // Биомедицинская химия. 2008. Т. 54. Вып. 6. С. 706–712.
3. Иммунобиологические препараты, перспективы применения в инфектологии / под ред. Г.Г. Онищенко, В.А. Алешкина, С.С. Афанасьева и др. М., 2002. 608 с.
4. Кочеровец В.И., Бунятян Н.Д. Нормальная микрофлора женских мочеполовых органов и препараты для ее коррекции. М.: АКТЕОН, 2011. 72 с.
5. Лахтин М.В., Алешкин В.А., Лахтин В.М. и др. Поведение *Candida tropicalis* и *Candida krusei* в присутствии пробиотических лектинов // Астраханский медицинский журнал. 2011. Т. 6. № 3. С. 97–101.
6. Афанасьев С.С., Алешкин В.А., Воробьев А.А. и др. Влияние препаратов цитокинов на устойчивость бактерий к антибиотикам *in vitro* // Журнал микробиологии. 2005. № 3. С. 95–97.
7. Интерфероновый статус, препараты интерферона в лечении и профилактике инфекционных заболеваний и реабилитация больных / под ред. С.С. Афанасьева, Г.Г. Онищенко, В.А. Алешкина и др. М.: Триада-Х, 2005. 767 с.
8. Караулов А.В., Афанасьев С.С., Алешкин В.А. и др. Хламидийная инфекция. Новые аспекты патогенеза, иммунологии, верификации и лечения инфекции у человека и приматов. М., 2012. 256 с.
9. Серебрянский Ю.Е., Афанасьев С.С., Алешкин В.А. и др. Проблемы цитокинотерапии инфекционных заболеваний. М., 2000. 106 с.
10. Хаитов Р.М. Физиология иммунной системы. М.: ВИНТИ РАН, 2001. 224 с.
11. Шварцман Я.С., Хазенсон Л.Б. Местный иммунитет. Л.: Медицина, 1978. 224 с.
12. Воропаева Е.А., Афанасьев С.С., Алешкин В.А. и др. Микробиологические и иммунологические характеристики дисбиотических нарушений биотопов слизистых оболочек респираторного и урогенитального трактов // Вестник РАМН. 2006. № 1. С. 3–5.
13. Караулов А.А., Афанасьев М.С., Алешкин В.А. и др. Колонизационная резистентность слизистых цервикального канала как неотъемлемая составляющая местного иммунитета // Иммунология. 2011. Т. 32. № 1. С. 11–15.
14. Караулов А.В., Алешкин В.А., Воропаева Е.А. и др. Показатели колонизационной резистентности слизистых ротоглотки как объективные критерии мукозального иммунитета при бронхитах у детей // Иммунология. 2012. Т. 33. № 5. С. 255–259.
15. Карпова Е.П., Захарова И.Н., Солдатский Ю.Л. и др. Роль инфекции в развитии патологии верхнего отдела дыхательных путей у детей: пособие для врачей. М., 2010. 218 с.
16. Макаров О.В., Алешкин В.А., Савченко Т.Н. и др. Инфекции в акушерстве и гинекологии: монография. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2009. 464 с.
17. Метельская В.А., Алешкин В.А., Воропаева Е.А. и др. Колонизационная резистентность и иммунологическая реактивность слизистых ротоглотки у детей в норме и при бронхолегочных заболеваниях // Вестник РАМН. 2010. № 7. С. 10–15.



18. Феклисова Л.В., Галкина Л.А., Казакова С.П. и др. Применение отечественного иммунобиологического препарата Кипферон® суппозитории в комплексной терапии детей, больных ангиной // Педиатрия. 2007. Т. 86. № 5. С. 93–98.
19. Феклисова Л.В., Мескина Е.Р., Галкина Л.А. и др. Оптимизация методов лечения детей с вирусно-бактериальными инфекциями различной этиологии: медицинская технология. М., 2012. 14 с.
20. Афанасьев М.С., Караулов А.В., Алешкин В.А. и др. Роль врожденного иммунитета и микроорганизмов биотопов слизистых оболочек урогенитального тракта женщин в патогенезе хламидийной инфекции // Сеченовский Вестник. 2010. № 2. С. 64–69.
21. Байракова А.Л., Алешкин В.А., Воропаева Е.А. и др. Способ диагностики хронического урогенитального хламидиоза. Патент № 2327995 Российская Федерация от 27.06.2008.
22. Караулов А.В., Метельская В.А., Алешкин В.А. и др. Адгезия клетками назофарингеального и буккального эпителия индигенных и условно-патогенных микроорганизмов как показатель резистентности респираторного тракта детей с бронхитами и пневмониями // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2010. № 3. С. 37–46.
23. Афанасьев М.С., Караулов А.В., Алешкин В.А. и др. Микробиотоп влагалища и его патогенетическая роль при уреоплазмозе и хламидиозе // Астраханский медицинский журнал. 2011. Т. 6. № 1. С. 137–142.
24. Лахтин М.В., Козлов Л.В., Лахтин В.М. и др. Защита потенциальных антител человека от протеолиза секретами клинических штаммов кандид в присутствии лектинов пробиотических бактерий человека // Астраханский медицинский журнал. 2012. Т. 7. № 1. С. 63–68.
25. Топтыгина А.П., Метельская В.А., Воропаева Е.А. и др. Изменения в цитокиновом профиле сыворотки крови и слюны детей при остром и хроническом бронхите // Российский иммунологический журнал. 2011. Т. 5. № 2. С. 145–149.
26. Воропаева Е.А., Афанасьев С.С., Алешкин В.А. и др. Способ оценки микробиоценоза влагалища. Патент № 2249821 Российская Федерация от 10.04.2005.
27. Воропаева Е.А., Афанасьев С.С., Кудрявцева М.В. и др. Микробиология и показатели гуморального иммунитета влагалища женщин с неспецифическими воспалительными заболеваниями гениталий // Журнал микробиологии. 2005. № 3. С. 65–69.
28. Воропаева Е.А., Афанасьев С.С., Алешкин В.А. и др. Новый иммунобиологический препарат «Кипферон, суппозитории» при лечении хронического уреоплазмоза у женщин // Гинекология. 2006. Т. 8. № 3. С. 32–36.
29. Воропаева Е.А., Афанасьев С.С., Алешкин В.А. и др. Микробиологические и иммунологические критерии оценки эффективности лечения уреоплазмоза женщин // Журнал микробиологии. 2007. № 2. С. 65–70.
30. Воропаева Е.А., Караулов А.В., Афанасьев С.С. и др. Оценка микробиоценоза влагалища при акушерской и гинекологической патологии: новая медицинская технология. М. – Астрахань, 2012. 50 с.
31. Зверев В.В., Несвижский Ю.В., Воропаева Е.А. и др. Микробиология и гуморальный иммунитет слизистых открытых полостей человека в норме и при патологических состояниях: учебное пособие. Астрахань – М., 2011. 80 с.
32. Макаров О.В., Савченко Т.Н., Алешкин В.А. и др. Способ оценки микробиоценоза полости матки у женщин с полипами эндометрия в постменопаузальном периоде. Патент № 2430365 Российская Федерация от 27.09.2011.
33. Макаров О.В., Савченко Т.Н., Алешкин В.А. и др. Микрофлора влагалища и цервикального канала у женщин с полипами шейки матки // Вестник РАМН. 2011. № 4. С. 43–47.

Microbiocenoses of open cavities and mucosal immunity

S.S. Afanasyev¹, V.A. Aleshkin¹, Ye.A. Voropayeva¹, M.S. Afanasyev², V.V. Slobodenyuk¹, A.V. Karaulov²

¹ Gabrichevsky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Aleksandr Viktorovich Karaulov, drkaraulov@mail.ru

On presentational volume of clinical studies have shown that the interaction of the microbiocenoses of mucous of macroorganism's open cavities is dynamic in nature, provides a vital optimum level of macroorganism reactivity and its anti-infective resistance. Thereby significantly reaffirmed the role of microorganisms in the macroorganism's defense systems training in ontogeny. The interaction of microorganisms of mucous biotopes and pathogens of infectious diseases with TLR is a necessary factor in starting of infection process. For the first time have presented the algorithm of mucosal colonization resistance functioning as an integral part of the local anti-infective resistance and mucosal immunity in general. The proposed patented method for evaluating mucosal colonization resistance can objectively assess the degree of microbiocenoses impairment; it can be regarded as semi-quantitative method of the objective assessment and their mucosal immunity. Recording of TLR, cytokines and mucosal Ig levels has diagnostic and prognostic value, as well as an indicator of pathogen eradication.

Key words: microbiocenosis, mucosal immunity, colonization resistance



Первый
Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова
Минздрава
России, кафедра
клинической
иммунологии
и аллергологии

Возможности использования пробиотиков для укрепления противоинфекционной защиты в свете иммуногомеостатической роли микробиоты

О.В. Калюжин

Адрес для переписки: Олег Витальевич Калюжин, kalyuzhin@list.ru

В статье проанализированы некоторые дискуссионные вопросы, касающиеся эффективности и безопасности пробиотиков. Представлены современные данные об иммуногомеостатической функции кишечной микробиоты и применении для восстановления/коррекции этой функции продуктов, содержащих живые бактерии. Охарактеризованы пробиотики, совмещающие в себе свойства синбиотиков и симбиотиков и включающие рационально подобранный комплекс витаминов и минералов. Подобные пробиотики, отвечающие международным требованиям безопасности, обладающие доказанной иммунотропной активностью и клинической эффективностью, могут быть рекомендованы в качестве действенных средств коррекции иммунных нарушений у взрослых и детей, а также профилактики острых респираторных инфекций.

Ключевые слова: микробиота, пробиотики, иммунитет, иммунный гомеостаз, инфекционные заболевания, Бион®3, Бион®3 Кид

Введение

В последние 2–3 десятилетия происходит стремительная смена иммунологических парадигм и переосмысление роли системы иммунитета как одной из наиболее важных гомеостатических систем организма. Среди наиболее значимых событий конца XX века – начала нынешнего столетия в области иммунологии, определяющих вектор ее развития, следует выделить открытие паттерн-распознающих рецепторов врожденного иммунитета и структурно-функционального полиморфизма CD4⁺-Т-лимфоцитов. В контексте этих открытий модернизируются представления о роли кишечной микробиоты в поддержании иммунного гомеостаза. Бактерии-



комменсалы, во многом благодаря воздействию на рецепторы врожденного иммунитета, в конечном итоге модулируют дифференцировку Т-лимфоцитов в направлении как регуляторных, так и эффекторных клеток, обеспечивая наряду с толерогенными сигналами укрепление противоинфекционной защиты в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) и за его пределами.

Связь иммунной системы и кишечной микробиоты является объектом пристального внимания не только иммунологов, гастроэнтерологов и микробиологов, но представителей многих других медико-биологических специальностей. В начале мая 2013 г. крупнейшая международная сеть поисковых систем Google на запрос из комбинации слов *microbiota + immunity* выдавала около 1,26 млн результатов, *microflora + immunity* – 2,63 млн. Дополнение вышеуказанных комбинаций в запросе словом *gut* (кишечный) уменьшало число обнаруженных web-страниц примерно вдвое, однако, несмотря на это, количество ссылок впечатляет. Поиск в авторитетной базе медико-биологической литературы PubMed по ключевым словам *microbiota + immunity* выявлял почти 4 тыс. публикаций, а по комбинации *microbiota + immune* – более 5 тыс. научных работ. Уточнение этих поисковых запросов словом *gut* лишь незначительно снижало количество обнаруженных литературных источников.

Растет число публикаций, посвященных фармакологическим, в том числе иммуномодулирующим, эффектам пробиотиков. Принципиальная возможность коррекции и профилактики иммунных расстройств за счет потребления живых симбионтных микробов в целом уже не вызывает сомнения [1]. Однако сообщения о результатах использования пробиотиков при тех или иных иммунозависимых заболеваниях зачастую противоречивы.

Выживаемость пробиотических бактерий

Среди практикующих врачей дискутируются вопросы сохранения жизнеспособности симбионтных микробов на этапах производства/хранения пробиотиков и при прохождении агрессивной среды желудка и верхних отделов тонкой кишки. Обсуждается также способность перорально введенных бактерий колонизировать слизистые дистальных отделов пищеварительной системы. По нашему мнению, данные параметры индивидуальны, каждый конкретный продукт необходимо рассматривать отдельно. Многие разработчики и производители решили технические проблемы, связанные с выживаемостью бактерий как при изготовлении/хранении пробиотиков, так и при прохождении верхних отделов ЖКТ, и доказали возможность более или менее длительного выявления введенных штаммов в образцах фекалий [2]. Подобраны оптимальные условия для лиофильной сушки микроорганизмов, обеспечивающие их жизнеспособность и длительную стабильность при хранении [3]. Технология *delayed release* (замедленное высвобождение), используемая при создании современных защищенных пробиотиков, гарантирует безопасный желудочный и дуоденальный транзит живых бактерий и высвобождение активных компонентов в дистальных отделах ЖКТ. При этом в качестве систем доставки симбионтных микробов предложены кишечнорастворимые капсулы, кислотоустойчивые таблетки [4, 5] и микрокапсулы [6], которые, кроме того, обеспечивают возможность более длительного хранения готового продукта [7]. Вместе с тем доказано сохранение жизнеспособности некоторых пробиотических микроорганизмов при прохождении через ЖКТ и в незащищенной форме, что связано с устойчивостью самих бактерий к соляной кислоте, ферментам и желчным кислотам. Эта устойчивость существенно

варьирует между видами и штаммами бактерий, но в среднем 10–25% поглощенных бактериальных клеток выживают и достигают дистальных отделов кишечника [8]. Продемонстрирован успешный транзит через верхние отделы ЖКТ ряда пробиотических микробов, содержащихся в йогурте [9, 10]. Однако гораздо большая стойкость пробиотических штаммов в йогуртах к действию соляной кислоты, ферментов и желчных кислот достигается путем микрокапсуляции [11], что поддерживает тезис о преимуществах защищенных пробиотиков.

Введение живых бактерий в сочетании с пребиотиками существенно увеличивает вероятность колонизации слизистых оболочек кишечника [12]. Это учтено некоторыми производителями при создании комбинированных препаратов (синбиотиков), включающих не только полезные микроорганизмы, но и ингредиенты, избирательно стимулирующие рост и/или активность представителей нормальной микробиоты.

В контексте выживаемости перорально введенных симбионтных микробов отметим, что даже мертвые представители ряда пробиотических штаммов оказывают значимые иммуностимулирующие эффекты на макроорганизм. Иммуномодулирующие свойства пробиотических микроорганизмов выходят за рамки их жизнеспособности, в связи с чем был предложен термин «парапробиотики» для обозначения продуктов с инактивированными симбионтами, оказывающими положительное влияние на здоровье потребителей [13].

Безопасность пробиотиков и резистентность к антимикробным средствам

Актуальным и широко обсуждаемым вопросом является безопасность пробиотических бактерий, в том числе потенциальная возможность передачи резистентности к антимикробным средствам от этих бактерий патогенам или условно-патогенным микро-



бам. Действительно, кишечный микробиом человека может служить резервуаром генов устойчивости к антибиотикам, и с учетом высокой плотности микроорганизмов в этой экосистеме существует риск горизонтальной диссеминации указанных генов внутри микробного сообщества [14]. В последние годы, благодаря совершенствованию молекулярных методов верификации генов резистентности, уточнена информация о распространенности этих генов среди микробов различных таксономических групп, в том числе среди индигенных бактерий. Расшифрованы молекулярные механизмы появления, селекции, хранения, внутри- и межвидовой передачи лекарственной устойчивости, в частности установлена роль плазмид, транспозонов и интегронов [15]. Некоторые микроорганизмы сами способны синтезировать антимикробные молекулы, и механизмы естественной селекции устойчивых к ним бактерий сформировались еще до появления человека в результате сложных экологических и эволюционных отношений между самими микробами [16]. Широкое и при этом далеко не всегда рациональное применение антибиотиков в последние десятилетия усилило селекцию и распространение резистентных штаммов, в том числе среди индигенных бактерий, которые благодаря эволюционно закрепленным коммуникативным механизмам могут передавать соответствующи-

щие гены не только другим комменсалам, но и патогенам.

Принимая во внимание то, что устойчивость к антимикробным средствам длительное время рассматривалась многими разработчиками как желаемое качество при выборе пробиотических штаммов, потенциальная угроза диссеминации резистентности со стороны пробиотиков существует. В этой связи Продовольственная и сельскохозяйственная организация ООН (Food and Agriculture Organization, FAO) и Всемирная организация здравоохранения (World Health Organization, WHO) сформулировали требования, которым должны соответствовать современные пробиотики и входящие в их состав микроорганизмы [17]. В частности, используемые в конечных продуктах и препаратах пробиотические штаммы обязательно должны проходить контроль на предмет носительства генов антибиотикорезистентности и возможности их горизонтальной передачи. В состав пробиотиков, выпускаемых в соответствии с требованиями FAO/WHO, входят только хорошо изученные, таксономически классифицированные культуры, депонированные в международно признанных коллекциях.

Исследования последних лет демонстрируют, что проблема приобретения/селекции/передачи генов устойчивости к антимикробным средствам связана не только с широким использованием антибиотиков. Во многих случаях резистентные штаммы становятся доминантными микробными популяциями даже в отсутствие селективного давления соответствующих антимикробных препаратов, а гены устойчивости к антибиотикам выявляются у лиц без истории прямого действия этих препаратов [18]. Часто колонизация слизистых оболочек различных биотопов резистентными к химиопрепаратам штаммами комменсалов происходит уже во время родов, вскармливания и контактов в раннем постнаталь-

ном периоде [19]. Многие широко потребляемые пищевые продукты, особенно ферментированные продукты молочного, мясного и растительного происхождения, содержат живые бактерии, несущие передаваемые гены устойчивости к антимикробным средствам [20]. Эти гены выявляются также в почве, воде и других образцах окружающей среды [21, 22]. Постоянно происходит обмен микробами между людьми, а также между человеком и животными, в результате чего так называемый *resistome* – совокупность генов лекарственной устойчивости нашего микробиома – пополняется [14].

Учитывая вышесказанное, риски привнесения новых генов резистентности к антибиотикам, связанные с использованием хорошо изученных пробиотиков, и передачи этих генов другим резидентным и транзиторным представителям микробиоты в оценках многих специалистов выглядят преувеличенными, за некоторыми исключениями. Особое внимание и тщательный контроль безопасности необходимы для видов и штаммов бактерий, которые не только известны как частые носители передаваемых генов резистентности, но и как потенциальные патогены. Такими свойствами обладают, например, многие представители рода *Enterococcus*, в том числе применяемые в качестве пробиотиков. Помимо доказанной способности передавать устойчивость к антибиотикам другим микробам, эти бактерии достаточно часто являются возбудителями нозокомиальных инфекций [23].

Часто используемые в составе пробиотических продуктов представители рода *Bifidobacterium* в результате многочисленных исследований, проведенных в разных странах, признаны безопасными. Гастроинтестинальные и внекишечные инфекции, связанные с бактериями этого рода, встречаются крайне редко [24]. Тем не менее отдельные штаммы бифидобактерий несут в себе ген

Согласно требованиям FAO/WHO, используемые в конечных продуктах и препаратах пробиотические штаммы должны проходить контроль на предмет носительства генов антибиотикорезистентности и возможности их горизонтальной передачи.



устойчивости к тетрациклину – tet(W) [25]. L. Masco и соавт. выявили этот ген у 15 из 100 исследованных штаммов (50 изолятов из пробиотических продуктов и 50 депонированных штаммов) рода *Bifidobacterium*, при этом во всех случаях бактерии – носители tet(W) не содержали конъюгативный транспозон TnB1230, который считается ответственным за распространение этого гена в окружающей среде [26]. Это согласуется с данными K.P. Scott и соавт., которые не смогли выявить этот мобильный генетический элемент в человеческих изолятах *B. longum* [27].

В целом безопасными также признаются большинство пробиотических штаммов рода *Lactobacillus* [28]. Единичные случаи лактобациллярной инфекции не сопоставимы с огромными масштабами случайного и намеренного поглощения живых лактобацилл. Ретроспективный анализ показал, что в результате существенного увеличения потребления *L. rhamnosus* GG (одного из наиболее изученных пробиотических штаммов) в Финляндии частота случаев лактобациллярной бактериемии не увеличилась [29]. Риск развития лактобациллемии не превышает 1 случай на миллион потребителей [30]. Известная устойчивость лактобацилл к некоторым антимикробным средствам, например к ванкомицину и триметоприму, рассматривается как проявление естественной резистентности, которая *a priori* не передается другим микробам. Во многих пробиотических штаммах лактобацилл выявлялись и приобретенные гены резистентности, которые потенциально могут передаваться другим бактериям, чаще других гены устойчивости к тетрациклину tet(M), эритромицину erm(B) и хлорамфениколу cat. Однако для большинства представителей рода *Lactobacillus* возможность горизонтальной передачи этих генов не доказана. Лишь у нескольких штаммов лактобацилл обнаружена способность передавать лекарст-

венную устойчивость другим видам, в частности представителям рода *Enterococcus* [31]. Таким образом, для непатогенных пробиотических штаммов опасность представляет не столько сама резистентность к антимикробным средствам, сколько возможность ее передачи другим представителям микробного сообщества.

В любом случае безопасность входящих в состав пробиотиков микроорганизмов должна быть всесторонне изучена согласно принципам, которые сформулированы как в вышеупомянутом документе FAO/WHO, так и в других международных инициативах: PROSAFE, QPS, ACE-ART [32]. Положительное влияние пробиотиков, которые соответствуют современным международным стандартам эффективности и безопасности, на здоровье человека, в том числе на иммунный гомеостаз организма, существенно превосходит значимость потенциальных рисков, связанных с использованием указанных продуктов.

Внимания заслуживают сообщения о попытках предотвратить колонизацию организма резистентными штаммами за счет перорального введения антибиотикочувствительных бактерий [33], некоторые из них были весьма успешными [34]. Таким образом, пробиотики могут быть не только фактором риска, но и инструментом борьбы с устойчивостью к антимикробным средствам.

Роль микробиоты в эволюции иммунной системы млекопитающих

Долгое время эволюция иммунной системы животных рассматривалась в контексте постоянного прессинга со стороны патогенов. Преобладало мнение, что именно под влиянием постоянных вызовов от инфекционных агентов сформировалась сложная система генетической варибельности, позволяющая генерировать огромное число молекул, таких как антитела, с практически неограниченными способностями рас-

Безопасность и стойкость иммунотропных эффектов, которыми характеризуются некоторые современные пробиотики, являются важнейшими качествами при выборе средства неспецифической сезонной профилактики ОРВИ.

познавать вновь появляющиеся патогены. В поддержку этого мнения приводился пример взаимосвязи появления челюстей у рыб и формирования адаптивного иммунитета [35]. Филогенетически появление челюстей дало рыбам преимущество в питании, позволило увеличить им свои размеры и продолжительность жизни, но одновременно вырос риск травматизации и инфицирования, в том числе повторного, слизистых оболочек кишечника. Считалось, что этот процесс послужил отправной точкой для развития иммунологической памяти [36].

Однако сейчас происходит трансформация представлений. Пожалуй, более логичными и обоснованными являются доводы о том, что комменсалы оказывают большее, чем патогены, эволюционное давление на иммунную систему и потому им принадлежит большая роль в филогенезе этой системы [37, 38]. По самым сдержанным оценкам, многоклеточные организмы имеют резидентную микрофлору более полумиллиарда лет [39, 40]. Все это время макроорганизмы и микробы ко-эволюционируют и адаптируются друг к другу. Животные явились для заселивших их бактерий стабильными экосистемами, изобилующими нутриентами. В этой связи здоровье хозяина приобрело первостепенное значение для его микробиоты [38].

Микроорганизмы колонизировали различные участки нашего тела, включая кожу, полость рта,



слизистые мочеполовой и дыхательной систем, ухо, однако именно нижние отделы ЖКТ характеризуются наибольшей плотностью и разнообразием комменсалов. В дистальной части тонкой кишки и особенно в толстой кишке обитают бактерии, археи, грибы, простейшие и в некоторых случаях многоклеточные гельминты. Однако бактерии, безусловно, доминируют: их общее число в толстой кишке достигает 100 трлн. Недавние метагеномные исследования кишечной микробиоты человека выявили около 3,3 млн генов, что примерно в 150 раз превосходит число генов самого человека [41].

Млекопитающие филогенетически научились извлекать пользу от такой огромной массы разнообразных резидентных бактерий, которые, в частности, помогают переваривать комплексные углеводы и снабжают макроорганизм важнейшими нутриентами. Однако роль микробиоты далеко не ограничивается участием в пищеварении.

Все больше научных подтверждений находит приведенное нами ранее образное высказывание о том, что млекопитающие, включая человека, заключили со многими из резидентных микробов не только «пакт о ненападении», но и «договор о взаимопомощи» на случай внешних угроз, в том числе исходящих от патогенных вирусов и бактерий [1].

Интересный альтернативный взгляд на филогенез и функцию иммунной системы приводит Е.Т. Harvill [42]. Несмотря на «совершенную» защиту, связанную

с выработкой огромного разнообразия патоген-специфических молекул, наш организм не свободен от болезнетворных микробов и вряд ли более успешен в борьбе с последними, чем растения и насекомые, которые не имеют адаптивного иммунитета. В начале 1970-х гг. была выдвинута гипотеза “Red Queen” (в русском переводе – «Черной Королевы»), в соответствии с которой между патогенами и макроорганизмом происходит «эволюционная гонка вооружений»: чем более сложной и совершенной становится иммунная защита хозяина, тем жестче эволюционный отбор паразитов, и наоборот [43]. Это дает селективные преимущества хозяину перед другими макроорганизмами, однако соревнование с болезнетворными микробами *a priori* обречено на неудачу в связи с большей скоростью эволюции патогенов. Как сказала Черная Королева из произведения Льюиса Кэрролла «Алиса в Зазеркалье», «приходится бежать со всех ног, чтобы только остаться на том же месте».

Е.Т. Harvill рассматривает иммунитет (включая противоионфекционную защиту и толерантность) как компонент комплексной системы, важнейшей задачей которой является поддержание микробиома (комменсалов и симбионтов), обеспечивающего или улучшающего многие жизненно важные функции нашего организма [42]. По его мнению, многие известные и неизвестные механизмы защиты от патогенов – это часть системы поддержания здорового микробиома. В этой связи не удивительно, что преобладающий изотип антител слизистых оболочек IgA нацелен на резидентную микробиоту, но при этом обеспечивает не защиту от симбионтов, а иммунную толерантность к ним. Вполне вероятно, что филогенез системы адаптивного иммунитета связан с необходимостью быстро приспосабливаться к новым комменсалам и симбионтам, которые попадают в наш организм с новой пищей и помогают

хозяину детоксицировать и переваривать эту пищу и, кроме того, обеспечивают колонизационную резистентность и другие механизмы защиты от патогенов.

Микробиота не только управляет филогенезом иммунной системы, но и определяет характер онтогенетического развития мукозального и общего иммунитета, а также эффективность и адекватность противоионфекционного ответа. Нарушение эволюционно сложившихся этапов неонатального и постнатального заселения микробами нашего организма, особенно ЖКТ, ведет к иммунозависимым заболеваниям [44]. Это подтверждается исследованиями иммунной системы у гнотобионтов (безмикробных животных), характеризующихся слаборазвитой мукоза-ассоциированной лимфоидной тканью, гипопластическими пейеровыми бляшками, уменьшением числа CD4⁺-лимфоцитов и IgA-продуцирующих плазматических клеток в собственной пластинке слизистой оболочки, при этом в лимфоидных органах отмечается сдвиг дифференцировки Т-клеток в сторону Т-хелперов 2 типа (Th₂) и сниженная продукция интерферона (ИФН) гамма [45, 46].

Микробиота и здоровье хозяина

В последние годы увеличилось число работ по изучению микробиома в контексте здоровья и заболеваний человека [47]. Этиология многих болезней включает не только генетические, но и экологические факторы. Частота таких заболеваний, как ожирение, диабет, атеросклероз, неуклонно растет в последние десятилетия, что в значительной степени связывают с факторами окружающей среды [48]. Изменение образа и характера питания, а также прямое и опосредованное воздействие антимикробных препаратов оказывают существенное влияние на состав и функцию кишечной микробиоты человека, что является важнейшим экологическим фактором развития указанных болезней [49]. Микробиом игра-

Микробиота не только управляет филогенезом иммунной системы, но и определяет характер онтогенетического развития мукозального и общего иммунитета, а также эффективность и адекватность противоионфекционного ответа.



ет существенную роль в энергетическом балансе, эндокринных сигналах и метаболических расстройствах, ассоциированных с ожирением, таких как метаболическая эндотоксемия [50].

Постепенно проявляется функция кишечной микробиоты в контексте взаимосвязи ЖКТ и центральной нервной системы (ЦНС). С осью «микробиота – кишечник – мозг» ассоциированы возрастная эволюция и разнообразные функции ЦНС, включая поведение и настроение. Эта ось, вероятно, имеет большое значение в развитии таких заболеваний человека, как аутизм. Доказано, что пробиотики, включающие бифидобактерии и лактобациллы, снижают тревогу у животных, а у больных людей обуславливают многие положительные физиологические эффекты, включая снижение уровня кортизола в сыворотке крови [51].

Выявлены выраженные изменения микробиоценоза ЖКТ у больных ревматоидным артритом, системной красной волчанкой и некоторыми другими аутоиммунными заболеваниями [52]. Не вызывает сомнений связь расстройств микробиоты с развитием болезни Крона и язвенного колита [53]. Ассоциированные с дисбиозом нарушения иммунного гомеостаза, в частности механизмов толерантности, увеличивают риск аллергических заболеваний [54].

В недавней работе экспериментально подтверждена гипотеза о том, что микробиота играет роль в поддержании «сияния здоровья», то есть таких характеристик, как блестящие волосы и здоровая кожа, которые связывают с фертильностью и молодостью. При этом доказано, что пробиотики могут восстанавливать эти внешние проявления репродуктивных способностей при старении организма [55].

I. Cho и M.J. Blaser обобщили данные последних исследований взаимосвязи патологических состояний человека и расстройств кишечной микробиоты (табл. 1) [47].

Таблица 1. Примеры взаимосвязи болезней человека с изменениями кишечной микробиоты*

Заболевание	Изменения микробиоты
Псориаз	Увеличение соотношения <i>Firmicutes/Actinobacteria</i>
Рефлюкс-эзофагит	Доминирование в эзофагеальной микробиоте грамотрицательных анаэробов; снижение или отсутствие в микробиоте желудка <i>H. pylori</i>
Ожирение	Снижение соотношения <i>Bacteroidetes/Firmicutes</i>
Астма в детском возрасте	Отсутствие в желудке <i>H. pylori</i> , особенно с <i>cagA</i> -генотипом
Воспалительные заболевания кишечника (колиты)	Увеличение содержания <i>Enterobacteriaceae</i>
Функциональные заболевания кишечника	Увеличение содержания <i>Veillonella</i>
Колоректальный рак	Увеличение содержания <i>Fusobacterium spp.</i>
Сердечно-сосудистые заболевания	Нарушения микробиота-зависимого метаболизма фосфатидилхолина

* Адаптировано по [47].

Плейотропное влияние микробиома на состояние здоровья млекопитающих, включая человека, позволяет рассматривать их не просто как изолированные виды, а как сложные экосистемы, в которых огромное число микробов взаимодействует с клетками, органами и системами макроорганизма, а также друг с другом, используя эволюционно закрепленные сигнальные и другие коммуникативные механизмы.

Роль микробиоты в противоинойфекционной защите

Важная роль кишечной микробиоты в защите от патогенов непосредственно в пищеварительном тракте, обусловленная различными механизмами колонизационной резистентности [56–58], давно уже не вызывает сомнений. Относительно недавно получены доказательства того, что индигенные бактерии регулируют защитные иммунные реакции и за пределами пищеварительной системы, в частности в респираторном тракте. Установлено влияние кишечных бактерий-комменсалов на реализацию иммунного ответа против вируса гриппа, в частности на созревание вирус-специфических CD4⁺- и CD8⁺-Т-клеток. В экспериментах *in vivo* истощение микробиоты пероральным приемом антибиотиков существенно

снижало устойчивость к интраназальному заражению вирусом гриппа А и увеличивало летальность инфицированных животных. Указанные дефекты противовирусной защиты были связаны со снижением Т- и В-клеточных иммунных реакций, а также подавлением функции и миграции дендритных клеток в респираторном тракте [59]. Эти данные согласуются с клиническими наблюдениями, говорящими об утяжелении течения гриппа и других респираторных вирусных инфекций при приеме антибактериальных средств, ведущем к подавлению микробиоты.

В настоящее время раскрыты некоторые молекулярные механизмы, за счет которых кишечные бактерии усиливают противовирусный ответ.

Во-первых, это стимуляция образующих Toll-подобных рецепторов (TLR). TLR-2 распознают липотейхоевые кислоты и липопротеины бактериальных клеточных стенок. TLR-4/MD-2 являются сенсорами липополисахаридов грамотрицательных бактерий. TLR-9 распознают метилированные CpG-последовательности бактериальной ДНК. Ректальное введение лигандов TLR мышам восстанавливало подавленный антибиотиками противовирусный иммунный ответ и устойчи-



Таблица 2. Доказанные механизмы иммуотропного действия пробиотиков*

Биологическое действие	Механизмы
Антимикробная активность	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Снижение pH окружающей среды ✓ Секреция противомикробных пептидов ✓ Подавление бактериальной инвазии ✓ Предотвращение адгезии патогенных микробов к эпителиальным клеткам
Улучшение барьерной функции	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Увеличение продукции слизи ✓ Усиление целостности эпителиального барьера
Иммуномодуляция	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Действие на эпителиальные клетки ✓ Действие на дендритные клетки ✓ Действие на моноциты/макрофаги ✓ Действие на лимфоциты: <ul style="list-style-type: none"> ■ В-лимфоциты; ■ NK-клетки; ■ Т-клетки, в частности регуляция мукозального и системного баланса Treg/Th₁/Th₁₇ [77]; ■ миграция и перераспределение Т-клеток

* Адаптировано по [63].

вость к интраназальному заражению вирусом гриппа А [59]. Это подтверждает тезис о том, что стимулирующие противoinфекционную защиту сигналы, полученные в нижних отделах ЖКТ, передаются в слизистые других биотопов, в частности в респираторный тракт.

Во-вторых, установлена роль NOD-подобных рецепторов (NLR) и включающих их инфламасом как сенсоров бактериальных компонентов, активирующих противовирусный ответ [60]. Продукты деградации клеточных стенок бактерий-комменсалов, в частности мурамилпептиды, являясь лигандами этих рецепторов [61], существенно усиливают противовирусную защиту организма, в частности от возбудителей гриппа [62].

Пробиотики как иммуномодуляторы

Убедительные доказательства, во-первых, эволюционно закрепленной роли кишечной микробиоты в регуляции иммунного гомеостаза, во-вторых, возможности количественно и качественно корригировать микробиологические и иммунологические показатели при пероральном введении симбионтных бактерий окончательно

трансформировали вопрос о целесообразности использования пробиотиков в качестве иммуномодуляторов из дискуссионного в риторический [1]. Данные по клинически и экспериментально подтвержденным механизмам иммуотропного действия пробиотиков суммированы в таблице 2 [63].

В значительной степени с иммуномодулирующей активностью связаны следующие доказанные эффекты пробиотических бактерий на организм человека [64]:

- 1) предотвращение и/или снижение выраженности инфекций респираторного тракта и мочеполовой системы;
- 2) предотвращение и/или снижение выраженности аллергических заболеваний у детей;
- 3) снижение концентрации канцерогенных энзимов и/или гнилостных (бактериальных) метаболитов в кишечнике;
- 4) предотвращение или снижение тяжести и продолжительности ротавирусной инфекции и антибиотик-ассоциированной диареи;
- 5) коррекция расстройств микробиоты и снижение выраженности клинических проявлений при воспалительных желудочно-кишечных заболеваниях, избыточном бактериальном росте, а так-

же при инфекции, вызванной *Helicobacter pylori*;

6) профилактика послеоперационных инфекционных осложнений у больных колоректальным [65–67] и билиарным раком [68–71].

Получены также положительные данные по применению пробиотиков при некоторых аутоиммунных заболеваниях [72].

Следует выделить ряд феноменов и свойств пробиотиков, которые отличают их от других иммуностимулирующих и иммуномодулирующих средств.

Во-первых, это стойкость иммуотропного действия. Коррекция и стабилизация количественных и качественных показателей кишечной микробиоты, достигнутые в результате курсового применения пробиотиков, являются фундаментом их длительного влияния на иммунный гомеостаз. Большинство других иммуотропных препаратов оставляют лишь кратковременный след после завершения их применения.

Во-вторых, пробиотические бактерии передают не только сигналы, активирующие противoinфекционную защиту, но и сигналы толерантности к собственным и чужеродным антигенам, тем самым снижая вероятность развития аллергических и аутоиммунных заболеваний. Благодаря этому свойству пробиотиков при их применении минимизирован риск избыточной стимуляции иммунитета, который существует при применении многих иных иммуностимулирующих препаратов. В подтверждение толерогенной активности кишечной микробиоты, а также пробиотических микроорганизмов можно привести несколько фактов. Применение антибактериальных средств и отсутствие/недостаточность грудного вскармливания в младенчестве, вызывая дисбиотические расстройства, увеличивают вероятность развития пищевой аллергии и атопического дерматита [73]. Наоборот,



применение в раннем возрасте пробиотиков, в частности содержащих лактобациллы и бифидобактерии, снижает вероятность развития аллергических заболеваний [74]. Целый ряд аутоиммунных заболеваний связан с кишечным дисбиозом [75], тогда как пробиотики уменьшают выраженность клинических проявлений ревматоидного артрита [72]. Раскрытие молекулярных механизмов болезни Крона, при которой генетический дефект передачи противовоспалительных сигналов от компонентов бактериальных клеточных стенок – мурамилпептидов – через NOD2-рецепторы приводит к развитию тяжелого воспалительного заболевания кишечника, также в значительной степени поддерживает тезис о толерогенной активности симбиотных бактерий [61]. В-третьих, существуют эволюционно закрепленные механизмы передачи сигналов, обеспечивающих противоинфекционную защиту и иммунную толерантность, из ЖКТ в другие биотопы организма, в частности в слизистые респираторного тракта и мочеполовой системы. Основные молекулярные механизмы этого феномена, получившего название «иммунная солидарность слизистых» [76], раскрыты. Применяя пробиотики, мы имитируем естественный путь регуляции иммунных реакций вне пищеварительной системы, который обусловлен циркуляцией бактериальных компонентов и продуктов, а также иммунных медиаторов и клеток из ЖКТ в другие органы и ткани нашего организма.

Различия пробиотических бактерий в иммунотропной активности

Выявлены существенные межродовые, межвидовые и межштаммовые различия в иммуномодулирующем действии симбиотных бактерий. Причем эти различия касаются не только выраженности, но и характера иммунотропных эффектов.

В качестве примера приведем данные исследования иммуномодулирующей активности 21 штамма четырех видов бифидобактерий [77]. Первая группа этих штаммов в культуре мононуклеарных клеток человека *in vitro* индуцировала продукцию цитокинов Th₁-профиля: ИФН-гамма и фактора некроза опухоли (ФНО). Вторая группа главным образом вызвала выработку интерлейкина-17 при относительно низкой продукции ИФН-гамма и ФНО (Th₁₇-профиль). Третья группа преимущественно стимулировала выработку интерлейкина-10 при низком уровне продукции Th₁- и Th₁₇-цитокинов (Treg-профиль). Таким образом, разные штаммы бифидобактерий индуцировали либо противовоспалительные цитокины, либо провоспалительные медиаторы, при этом спектр последних тоже варьировал. Более того, инкубация с различными бактериальными штаммами поразному изменяла способность дендритных клеток поляризовать дифференцировку незрелых Т-клеток, определяя баланс субпопуляций CD4⁺-Т-клеток: Th₁/Th₁₇/Treg.

Напомним, что Th₁-клетки необходимы для иммунного ответа против вирусов и бактерий с внутриклеточным паразитированием (микоплазмы, хламидии, уреоплазмы и др.), Th₁₇ – против внеклеточных бактерий и грибов, тогда как Treg обеспечивают иммунную толерантность, то есть предотвращают избыточные иммунные реакции в отношении собственных и чужеродных субстанций.

В другой работе продемонстрированы различия иммуномодулирующих эффектов 4 штаммов лактобацилл и 2 штаммов бифидобактерий (*Bifidobacterium longum* SP 07/3 и *Bifidobacterium bifidum* MF 20/5) [78]. Все бактерии увеличивали экспрессию активационных маркеров на Т-клетках и естественных киллерах (NK), а также усиливали цитотоксическую активность последних. При этом лактоба-

циллы стимулировали преимущественно продукцию цитокинов Th₁-профиля, а указанные штаммы бифидобактерий – противовоспалительных медиаторов. Примечательна способность *Bifidobacterium longum* SP 07/3 и *Bifidobacterium bifidum* MF 20/5 одновременно усиливать активность основных клеточных звеньев иммунной системы, участвующих в противовирусном ответе, и индуцировать толерогенные сигналы.

Вышесказанное свидетельствует о целесообразности использования в качестве иммуномодуляторов лишь тех пробиотиков, которые включают штаммы с экспериментально изученным и клинически доказанным иммунотропным действием. Подчеркнем, что иммуномодулирующая активность многих клинически используемых пробиотических штаммов исследована недостаточно либо не изучена вообще.

В случае использования симбиотиков, то есть комплексов пробиотических штаммов, необходимо учитывать возможность синергизма в реализации одних биологических эффектов и антагонизма – других, что требует дополнительных специальных исследований.

Эффективными признаны комбинации некоторых лактобацилл и бифидобактерий. Ярким примером является сочетание пробиотических штаммов *Lactobacillus gasseri* PA 16/8, *Bifidobacterium bifidum* MF 20/5 и *Bifidobacterium longum* SP 07/3. Такая комбина-

Выявлены существенные межродовые, межвидовые и межштаммовые различия в иммуномодулирующем действии симбиотных бактерий. Причем эти различия касаются не только выраженности, но и характера иммунотропных эффектов.



Таблица 3. Результаты курсового применения Бион®3 в зимне-весенний период у здоровых добровольцев (объединенные данные 2 крупных рандомизированных исследований)*

Эффекты/сдвиги	Характеристика
Иммунологические	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Увеличение общего числа лейкоцитов ✓ Увеличение количества гранулоцитов ✓ Увеличение числа моноцитов ✓ Увеличение количества лимфоцитов, в основном за счет Т-клеток (CD3⁺), в том числе цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8⁺) и Т-хелперов/регуляторов (CD4⁺)
Клинические	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Снижение числа случаев простудных заболеваний ✓ Снижение длительности эпизодов простудных заболеваний ✓ Снижение общего количества дней с лихорадкой ✓ Снижение тяжести простудных заболеваний, включая число проявлений миалгии и головной боли, число проявлений конъюнктивита и случаев потери аппетита ✓ Выявленная тенденция к снижению числа назальных, фарингеальных и бронхиальных симптомов ✓ Выявленная тенденция к предотвращению гриппа

* Адаптировано по [63].

ция при курсовом применении не только корригировала показатели клеточного иммунитета и увеличивала содержание бифидобактерий и лактобацилл в фекалиях испытуемых, но и предотвращала развитие и снижала выраженность респираторных инфекций в зимне-весенний период [79, 80]. Кроме того, штаммы *Lactobacillus gasseri* PA 16/8 и *Bifidobacterium bifidum* MF 20/5 проявляли существенный синергизм в подавлении 6 часто встречающихся в ЖКТ патогенов [81].

Выбор пробиотика для укрепления противоинойфекционной защиты

Пробиотики существенно различаются не только по способности влиять на кишечную микробиоту, но и по иммуномодулирующей активности. На эти различия влияют прежде всего свойства используемых пробиотических микробов, степень их защиты от агрессивных желудочных и дуоденальных факторов, а также наличие дополнительных ингредиентов, обеспечивающих эффективную реализацию биологических эффектов потребляемыми симбионтами.

Рациональные принципы выбора иммуномодулирующего пробио-

тика освещены ранее [1]. К этим принципам можно добавить целесообразность использования только тех пробиотиков, которые соответствуют требованиям FAO/WHO [18], особенно по критериям безопасности.

Компания Merck KGaA (Германия) разработала и вывела на рынок безопасные и высокоэффективные пробиотики Бион®3 (для взрослых и подростков от 14 лет) и Бион®3 Кид (для детей от 4 до 14 лет), обладающие доказанной иммуномодулирующей активностью и полностью отвечающие критериям FAO/WHO. Эти пробиотики включают в себя комбинацию Tribion Harmonis™ из трех тщательно подобранных штаммов симбионтных бактерий: *Lactobacillus gasseri* PA 16/8, *Bifidobacterium bifidum* MF 20/5 и *Bifidobacterium longum* SP 07/3. Об иммуномодулирующих свойствах этих штаммов и синергизме биологических эффектов при их сочетанном использовании уже говорилось выше.

В состав Бион®3, кроме того, входят пребиотик инулин, 12 витаминов и 12 макро- и микроэлементов, необходимых для полноценного функционирования иммунной системы. Бион®3 Кид по составу отличается тем, что из минераль-

ных веществ включает только кальций, цинк и железо.

Помимо рационально подобранной комбинации 3 симбионтных штаммов и комплексного состава, важным слагаемым эффективности Бион®3 является запатентованная технология таблетирования: оригинальная трехслойная таблетка, покрытая защитной оболочкой, обеспечивает delayed release (замедленное высвобождение), а также гарантирует доставку пробиотических культур в нижние отделы ЖКТ живыми и высокую биодоступность других компонентов препарата.

Благодаря указанным свойствам Бион®3 хорошо зарекомендовал себя не только как средство для поддержания здорового баланса микробиоты ЖКТ, но и как иммуномодулятор с клинически и лабораторно доказанной эффективностью. Постепенно накапливается информация об иммуномодулирующей активности и клинических эффектах Бион®3 Кид.

Частые эпизоды острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) являются важнейшим клиническим маркером недостаточности противоинойфекционной защиты. Безопасность и стойкость иммуномодулирующих эффектов, которыми характеризуются некоторые современные пробиотики, являются важнейшими качествами при выборе средства неспецифической сезонной профилактики ОРВИ.

В этой связи интерес представляют результаты двух проведенных в Германии крупных двойных слепых рандомизированных исследований эффективности Бион®3 как средства профилактики ОРВИ.

В одном из них (n = 477) у добровольцев, принимавших ежедневно по 1 таблетке Бион®3 в зимний или зимне-весенний период, в сравнении с таковыми, получавшими плацебо, существенно снижалось число случаев простудных заболеваний, общее количество дней с лихорадкой,



число проявлений миалгии и головной боли при простудных заболеваниях, число проявлений конъюнктивита и случаев потери аппетита. Кроме того, обнаружена выраженная тенденция к снижению продолжительности простудных заболеваний, числа случаев гриппа, числа назальных, фарингеальных и бронхиальных симптомов [82].

Во втором исследовании, в котором участвовало 479 добровольцев, курсовой прием Бион[®]3 в зимне-весенний период сокращал на 2 дня среднюю длительность эпизодов простудных заболеваний и снижал выраженность их симптомов в сравнении с контрольной группой, в которой испытуемые принимали аналогичный мультивитаминно-мультиминеральный комплекс, но без пробиотических бактерий [79]. Это подтверждает ведущую роль в укреплении противoinфекционной защиты пробиотических штаммов в составе Бион[®]3, а значение витаминов и минералов в этом отношении заключается главным образом в создании благоприятных условий для реализации иммунотропных эффектов симбионтных бактерий.

В обеих работах на фоне приема Бион[®]3 выявлены существенные иммунологические изменения, совокупность которых можно расценить как системную активацию врожденных и адаптивных, в первую очередь клеточных, звеньев иммунитета.

Основные иммуномодулирующие и клинические эффекты Бион[®]3, доказывающие его эффективность как надежного средства профилактики ОРВИ, по результатам двух исследований суммированы в таблице 3 [80, 81].

Известен факт развития у онкологических больных недостаточности противoinфекционной защиты в послеоперационном периоде, что связано как с основным заболеванием, так и с проводимым лечением. Периоперационная антибиотикопрофилактика и противомикробная терапия

Таблица 4. Результаты периоперационного применения Бион[®]3 у больных колоректальным раком*

Эффекты/сдвиги	Характеристика
Иммунологические	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Предотвращение падения общего числа лимфоцитов в раннем послеоперационном периоде и более полное восстановление их количества через 1 месяц после хирургического вмешательства ✓ Увеличение количества CD3⁺-Т-клеток, в основном за счет CD3⁺-, CD4⁺-лимфоцитов ✓ Увеличение соотношения CD4/CD8 в раннем послеоперационном периоде ✓ Усиление фагоцитарной активности нейтрофилов
Микробиологические	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Увеличение содержания бифидобактерий и лактобацилл, причем число первых увеличивалось уже в раннем послеоперационном периоде ✓ Предотвращение увеличения количества энтерококков в раннем послеоперационном периоде и тенденция к снижению их содержания через 1 месяц после хирургического вмешательства ✓ Резкое снижение содержания грибов рода <i>Candida</i> в позднем послеоперационном периоде ✓ Снижение количества гемолитических бактерий
Клинические	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Снижение общей частоты послеоперационных инфекционных осложнений ✓ Снижение частоты инфекций области хирургического вмешательства ✓ Снижение частоты послеоперационных пневмоний

* Адаптировано по [63].

уже возникших инфекционных осложнений у этих больных подавляют резидентные кишечные бактерии, усугубляя иммунные нарушения.

Учитывая вышесказанное, а также роль расстройств микробиоты в развитии и прогрессировании колоректального рака [82], изучено влияние Бион[®]3 на развитие послеоперационных инфекционных осложнений, иммунологические показатели крови и микробиоценоз кишечника у больных, оперированных по поводу рака толстой и прямой кишки [65]. В исследовании участвовало 50 больных, которые были рандомизированы на 2 группы по 25 человек. В контрольной группе пациенты получали стандартное лечение, включающее периоперационную антибиотикопрофилактику. В тест-группе больные, кроме того, получали Бион[®]3 по 1 таблетке в сутки в течение 5 дней до операции и 30 суток после нее,

начиная с 5-го дня после операции. У пациентов, получавших Бион[®]3, снижалась частота развития инфекционных осложнений, что коррелировало с целым рядом положительных иммунологических и микробиологических сдвигов (табл. 4) [65].

Результаты этой работы доказывают способность Бион[®]3 усиливать противoinфекционную защиту у пациентов с исходным иммунодефицитным состоянием, а также нормализовать состояние кишечной микробиоты и увеличивать эффективность механизмов колонизационной резистентности у пациентов, оперированных по поводу колоректального рака. Принимая во внимание, что показатели клеточного иммунитета у больных со многими злокачественными опухолями являются критериями прогноза не только развития послеоперационных инфекционных осложнений, но и течения



Таблица 5. Предварительные данные исследования эффективности Бион®3 Кид у часто болеющих детей

Эффекты/сдвиги	Характеристика
Иммунологические	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Рост абсолютного числа CD3⁺-, CD4⁺-клеток, нормализация соотношения CD4/CD8, увеличение относительного содержания NKT-клеток ✓ Повышение относительного и абсолютного содержания моноцитов в крови ✓ Усиление фагоцитарной активности нейтрофилов и внутриклеточного киллинга поглощенных бактерий ✓ Улучшение состояния мукозального иммунитета слизистых ротоглотки: увеличение выработки Sc и sIgA, снижение уровня IgG
Микробиологические (в разных биотопах)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Нормализация микробиоты слизистых ротоглотки: <ul style="list-style-type: none"> ■ восстановление естественной биопленки локуса, состоящей из стрептококков, нейссерий и лактобацилл; ■ элиминация транзитных бактерий ✓ Нормализация кишечной микробиоты: <ul style="list-style-type: none"> ■ рост количества лактобацилл; ■ снижение частоты высевов из фекалий грибов рода <i>Candida</i>
Клинические	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Снижение частоты острых респираторных инфекций ✓ Снижение длительности и тяжести острых респираторных инфекций ✓ Улучшение носового дыхания, снижение гиперемии и разрыхленности зева

* Адаптировано по [63].

самого неопластического процесса [83–85], выявленные иммуностропные эффекты Бион®3 представляются многообещающими в плане прогноза основного заболевания.

Была проведена оценка эффективности и безопасности Бион®3 Кид в качестве средства профилактики респираторных инфекций у часто болеющих детей в возрасте 7–8 лет, которые находились на диспансерном наблюдении по месту жительства. Работа выполнена под руководством профессора Л.В. Феклисовой – руководителя отделения детских инфекционных болезней Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского. В исследование включен 61 ребенок, прибывший на оздоровительное лечение в Центральный детский клинический санаторий «Малаховка» в период максимального сезонного подъема заболеваемости острыми респиратор-

ными инфекциями. Включенные в исследование дети были рандомизированы на группу (n = 28), в которой проводился комплекс общепринятых оздоровительных мероприятий, и группу (n = 33), в которой этот комплекс дополняли приемом Бион®3 Кид по 1 жевательной таблетке ежедневно в течение 30 дней. Базисные оздоровительные мероприятия в санатории включали массаж, физиопроцедуры, лечебную физкультуру, посещение галокамеры, бассейна, потребление минеральной воды и кислородных коктейлей. Другие пробиотики и иммуномодуляторы в обеих группах не применялись. Подробное описание результатов этого исследования станет предметом отдельной научной публикации. Предварительные данные по клинико-лабораторной эффективности Бион®3 Кид у часто болеющих детей суммированы в таблице 5. Выявленный профилактический эффект Бион®3 Кид в отно-

шении острых респираторных инфекций, сопровождающийся положительными иммунологическими и микробиологическими изменениями, подтверждает целесообразность использования этого препарата у часто болеющих детей с целью укрепления противoinфекционной защиты.

Заключение

Наблюдаемая в последние годы волна работ по изучению многогранных симбиотических взаимоотношений макроорганизма и колонизирующих его бактерий не оставляет повода для сомнений в важнейшей роли комменсалов в поддержании иммунного гомеостаза, а также в филогенетической и онтогенетической эволюции иммунной системы и поддержании иммунного гомеостаза хозяина. Это обусловило возможность поиска средств коррекции иммунных расстройств среди пробиотиков. Рост объемов потребления последних выдвинул на первый план вопрос об их безопасности. Соблюдение разработчиками и производителями требований контроля эффективности и безопасности, сформулированных авторитетными международными организациями, способствует появлению на рынке безопасных пробиотиков, которые могут служить действенным инструментом для укрепления противoinфекционной защиты. Однако пробиотики существенно различаются по иммуностропной активности, более того, влияние многих из них на противoinфекционную защиту не изучено. Бион®3 и Бион®3 Кид, являясь представителями последнего поколения комплексных пробиотиков, отвечающих требованиям FAO/WHO и обладающих доказанной иммуностропной активностью и клинической эффективностью, представляют собой средства выбора для профилактики респираторных инфекций и послеоперационных инфекционных осложнений у взрослых и детей. 🌟



Литература

1. *Калюжин О.В.* Пробиотики как современные средства укрепления противoinфекционной иммунной защиты: миф или реальность? // Русский медицинский журнал. 2012. № 28. С. 1395–1401.
2. *Kailasapathy K., Chin J.* Survival and therapeutic potential of probiotic organisms with reference to *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium spp* // Immunol. Cell. Biol. 2000. Vol. 78. № 1. P. 80–88.
3. *Jalali M., Abedi D., Varshosaz J. et al.* Stability evaluation of freeze-dried *Lactobacillus paracasei* subsp. tolerance and *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* in oral capsules // Res. Pharm. Sci. 2012. Vol. 7. № 1. P. 31–36.
4. *Klayraung S., Viernstein H., Okonogi S.* Development of tablets containing probiotics: Effects of formulation and processing parameters on bacterial viability // Int. J. Pharm. 2009. Vol. 370. № 1–2. P. 54–60.
5. *Stadler M., Viernstein H.* Optimization of a formulation containing viable lactic acid bacteria // Int. J. Pharm. 2003. Vol. 256. № 1–2. P. 117–122.
6. *Del Piano M., Carmagnola S., Ballarè M. et al.* Is microencapsulation the future of probiotic preparations? The increased efficacy of gastro-protected probiotics // Gut. Microbes. 2011. Vol. 2. № 2. P. 120–123.
7. *Riaz Q.U., Masud T.* Recent trends and applications of encapsulating materials for probiotic stability // Crit. Rev. Food. Sci. Nutr. 2013. Vol. 53. № 3. P. 231–244.
8. *Del Piano M., Morelli L., Strozzi G.P. et al.* Probiotics: from research to consumer // Dig. Liver. Dis. 2006. Vol. 38. Suppl. 2. P. 248–255.
9. *Ellis M., Callegari M.L., Ferrari S. et al.* Survival of yogurt bacteria in the human gut // Appl. Environ. Microbiol. 2006. Vol. 72. № 7. P. 5113–5117.
10. *García-Albiach R., Pozuelo de Felipe M.J., Angulo S. et al.* Molecular analysis of yogurt containing *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* and *Streptococcus thermophilus* in human intestinal microbiota // Am. J. Clin. Nutr. 2008. Vol. 87. № 1. P. 91–96.
11. *Ortakci F., Sert S.* Stability of free and encapsulated *Lactobacillus acidophilus* ATCC 4356 in yogurt and in an artificial human gastric digestion system // J. Dairy Sci. 2012. Vol. 95. № 12. P. 6918–6925.
12. *Bezkorovainy A.* Probiotics: determinants of survival and growth in the gut // Am. J. Clin. Nutr. 2001. Vol. 73. Suppl. 2. P. 399–405.
13. *Taverniti V., Guglielmetti S.* The immunomodulatory properties of probiotic microorganisms beyond their viability (ghost probiotics: proposal of paraprobiotic concept) // Genes. Nutr. 2011. Vol. 6. № 3. P. 261–274.
14. *Penders J., Stobberingh E.E., Savelkoul P.H. et al.* The human microbiome as a reservoir of antimicrobial resistance // Front. Microbiol. 2013. Vol. 4. P. 87.
15. *Carattoli A.* Resistance plasmid families in Enterobacteriaceae // Antimicrob. Agents. Chemother. 2009. Vol. 53. № 6. P. 2227–2238.
16. *Супотницкий М.В.* Механизмы развития резистентности к антибиотикам у бактерий // Биопрепараты. 2011. Т. 42. № 2. С. 4–44.
17. Probiotics in food: Health and nutritional properties and guidelines for evaluation. FAO Food and Nutrition. 2006. Paper 85.
18. *Wang H.H., Schaffner D.W.* Antibiotic resistance: how much do we know and where do we go from here? // Appl. Environ. Microbiol. 2011. Vol. 77. № 20. P. 7093–7095.
19. *Gueimonde M., Salminen S., Isolauri E.* Presence of specific antibiotic (tet) resistance genes in infant faecal microbiota // FEMS Immunol. Med. Microbiol. 2006. Vol. 48. № 1. P. 21–25.
20. *Devirgiliis C., Barile S., Perozzi G.* Antibiotic resistance determinants in the interplay between food and gut microbiota // Genes. Nutr. 2011. Vol. 6. № 3. P. 275–284.
21. *Knapp C.W., Dolfing J., Ehlert P.A. et al.* Evidence of increasing antibiotic resistance gene abundances in archived soils since 1940 // Environ. Sci. Technol. 2010. Vol. 44. № 2. P. 580–587.
22. *Koike S., Krapac I.G., Oliver H.D. et al.* Monitoring and source tracking of tetracycline resistance genes in lagoons and groundwater adjacent to swine production facilities over a 3-year period // Appl. Environ. Microbiol. 2007. Vol. 73. № 15. P. 4813–4823.
23. *Franz C.M., Huch M., Abriouel H. et al.* Enterococci as probiotics and their implications in food safety // Int. J. Food. Microbiol. 2011. Vol. 151. № 2. P. 125–140.
24. *Ishibashi N., Yamazaki S.* Probiotics and safety // J. Intestinal Microbiol. 2002. Vol. 16. № 2. P. 131–137.
25. *Xiao J.Z., Takahashi S., Odamaki T. et al.* Antibiotic susceptibility of bifidobacterial strains distributed in the Japanese market // Biosci. Biotechnol. Biochem. 2010. Vol. 74. № 2. P. 336–342.
26. *Masco L., Van Hoorde K., De Brandt E. et al.* Antimicrobial susceptibility of *Bifidobacterium* strains from humans, animals and probiotic products // J. Antimicrob. Chemother. 2006. Vol. 58. № 1. P. 85–94.
27. *Scott K.P., Melville C.M., Barbosa T.M. et al.* Occurrence of the new tetracycline resistance gene tet(W) in bacteria from the human gut // Antimicrob. Agents Chemother. 2000. Vol. 44. № 3. P. 775–777.
28. *Bernardeau M., Vernoux J.P., Henri-Dubernet S. et al.* Safety assessment of dairy microorganisms: the *Lactobacillus* genus // Int. J. Food. Microbiol. 2008. Vol. 126. № 3. P. 278–285.
29. *Bernardeau M., Guguen M., Vernoux J.P.* Beneficial lactobacilli in food and feed: long-term use, biodiversity and proposals for specific and realistic safety assessments // FEMS Microbiol. Rev. 2006. Vol. 30. № 4. P. 487–513.
30. *Borriello S.P., Hammes W.P., Holzapfel W. et al.* Safety of probiotics that contain *Lactobacilli* or *Bifidobacteria* // Clin. Infect. Dis. 2003. Vol. 36. № 6. P. 775–780.
31. *Fukao M., Yajima N.* Assessment of antibiotic resistance in probiotic *Lactobacilli*. Antibiotic resistant bacteria – A continuous challenge in the new millennium / Ed. by M. Pana. 2012. P. 503–512.
32. *Sanders M.E., Akkermans L.M., Haller D. et al.* Safety assessment of probiotics for human use // Gut Microbes. 2010. Vol. 1. № 3. P. 164–185.



33. Stanton T.B., Humphrey S.B. Persistence of antibiotic resistance: evaluation of a probiotic approach using antibiotic-sensitive *Megasphaera elsdenii* strains to prevent colonization of swine by antibiotic-resistant strains // *Appl. Environ. Microbiol.* 2011. Vol. 77. № 20. P. 7158–7166.
34. Thomson C.H., Hassan I., Dunn K. Yakult: a role in combating multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa*? // *J. Wound. Care.* 2012. Vol. 21. № 11. P. 566, 568–569.
35. Agrawal A., Eastman Q.M., Schatz D.G. Transposition mediated by RAG1 and RAG2 and its implications for the evolution of the immune system // *Nature.* 1998. Vol. 394. № 6695. P. 744–751.
36. Matsunaga T., Rahman A. What brought the adaptive immune system to vertebrates? The jaw hypothesis and the seahorse // *Immunol. Rev.* 1998. Vol. 166. № 177–186.
37. Arrieta M.C., Finlay B.B. The commensal microbiota drives immune homeostasis // *Front. Immunol.* 2012. Vol. 3. P. 33.
38. Lee Y.K., Mazmanian S.K. Has the microbiota played a critical role in the evolution of the adaptive immune system? // *Science.* 2010. Vol. 330. № 6012. P. 1768–1773.
39. Ley R.E., Lozupone C.A., Hamady M. et al. Worlds within worlds: evolution of the vertebrate gut microbiota // *Nat. Rev. Microbiol.* 2008. Vol. 6. № 10. P. 776–788.
40. Morris S.C., Peel J.S. The earliest annelids: Lower Cambrian polychaetes from the Sirius Passet Lagerstätte, Peary Land, North Greenland // *Acta Palaeontologica Polonica.* 2008. Vol. 53. № 1. P. 137–148.
41. Qin J., Li R., Raes J. et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing // *Nature.* 2010. Vol. 464. № 7285. P. 59–65.
42. Harvill E.T. Cultivating our «frienemies»: viewing immunity as microbiome management // *MBio.* 2013. Vol. 4. № 2.
43. Van Valen L. A new evolutionary law // *Evol. Theor.* 1973. Vol. 1. P. 1–30.
44. Sjögren Y.M., Tomicic S., Lundberg A. et al. Influence of early gut microbiota on the maturation of childhood mucosal and systemic immune responses // *Clin. Exp. Allergy.* 2009. Vol. 39. № 12. P. 1842–1851.
45. Macpherson A.J., Harris N.L. Interactions between commensal intestinal bacteria and the immune system // *Nat. Rev. Immunol.* 2004. Vol. 4. № 6. P. 478–485.
46. Mazmanian S.K., Liu C.H., Tzianabos A.O. et al. An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system // *Cell.* 2005. Vol. 122. № 1. P. 107–118.
47. Cho I., Blaser M.J. The human microbiome: at the interface of health and disease // *Nat. Rev. Genet.* 2012. Vol. 13. № 4. P. 260–270.
48. Rawls J.F. Special issue: gut microbial communities in health and disease // *Gut Microbes.* 2012. Vol. 3. № 4. P. 277–278.
49. Kelsen J.R., Wu G.D. The gut microbiota, environment and diseases of modern society // *Gut Microbes.* 2012. Vol. 3. № 4. P. 374–382.
50. Cani P.D., Osto M., Geurts L. et al. Involvement of gut microbiota in the development of low-grade inflammation and type 2 diabetes associated with obesity // *Gut Microbes.* 2012. Vol. 3. № 4. P. 279–288.
51. Al-Asmakh M., Anuar F., Zadjali F. et al. Gut microbial communities interfacing with the central nervous system // *Gut Microbes.* 2012. Vol. 3. № 4. P. 366–373.
52. Романов В.А., Шилкина Н.П., Иванов Д.В. и др. Микрофлора организма больных при системных заболеваниях соединительной ткани // *Вестник РАМН.* 2008. № 4. С. 10–14.
53. Manichanh C., Borrrel N., Casellas F. et al. The gut microbiota in IBD // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2012. Vol. 9. № 10. P. 599–608.
54. Haahnela T., Holgate S., Pawankar R. et al. The biodiversity hypothesis and allergic disease: world allergy organization position statement // *World Allergy Organ. J.* 2013. Vol. 6. № 1. Art. 3.
55. Levkovich T., Poutahidis T., Smillie C. et al. Probiotic bacteria induce a 'glow of health' // *PLoS One.* 2013. Vol. 8. № 1. P. e53867.
56. Guiot H.F. Role of competition for substrate in bacterial antagonism in the gut // *Infect. Immun.* 1982. Vol. 38. № 3. P. 887–892.
57. Nes I.F., Diep D.B., Håvarstein L.S. et al. Biosynthesis of bacteriocins in lactic acid bacteria // *Antonie Van Leeuwenhoek.* 1996. Vol. 70. № 2–4. P. 113–128.
58. Servin A.L. Antagonistic activities of lactobacilli and bifidobacteria against microbial pathogens // *FEMS. Microbiol. Rev.* 2004. Vol. 28. № 4. P. 405–440.
59. Ichinohe T., Pang I.K., Kumamoto Y. et al. Microbiota regulates immune defense against respiratory tract influenza A virus infection // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2011. Vol. 108. № 13. P. 5354–5359.
60. Fitzgerald K.A. NLR-containing inflammasomes: central mediators of host defense and inflammation // *Eur. J. Immunol.* 2010. Vol. 40. № 3. P. 595–598.
61. Inohara N., Ogura Y., Fontalba A. et al. Host recognition of bacterial muramyl dipeptide mediated through NOD2. Implications for Crohn's disease // *J. Biol. Chem.* 2003. Vol. 278. № 8. P. 5509–5512.
62. Coulombe F., Fiola S., Akira S. et al. Muramyl dipeptide induces NOD2-dependent Ly6C(high) monocyte recruitment to the lungs and protects against influenza virus infection // *PLoS One.* 2012. Vol. 7. № 5. P. e36734.
63. Ng S.C., Hart A.L., Kamm M.A. et al. Mechanisms of action of probiotics: recent advances // *Inflamm. Bowel. Dis.* 2009. Vol. 15. № 2. P. 300–310.
64. De Vrese M., Schrezenmeier J. Probiotics, prebiotics, and synbiotics // *Adv. Biochem. Eng. Biotechnol.* 2008. Vol. 111. P. 1–66.
65. Калюжин О.В., Бунятян К.А., Инвиева Е.В. и др. Бронхит в профилактике послеоперационных осложнений и коррекции расстройств иммунной системы и кишечной микрофлоры у больных колоректальным раком // *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье».* 2013. № 1. С. 67–74.
66. Соколов А.А., Махсон А.Н., Митрохин С.Д. и др. Профилактика госпитальных гнойно-септических инфекций у больных колоректальным раком // *Российский онкологический журнал.* 2008. № 3. С. 15–18.



67. Gianotti L., Morelli L., Galbiati F. et al. A randomized double-blind trial on perioperative administration of probiotics in colorectal cancer patients // *World J. Gastroenterol.* 2010. Vol. 16. № 2. P. 167–175.
68. Anderson A.D., McNaught C.E., Jain P.K. et al. Randomised clinical trial of synbiotic therapy in elective surgical patients // *Gut.* 2004. Vol. 53. № 2. P. 241–245.
69. Kanazawa H., Nagino M., Kamiya S. et al. Synbiotics reduce postoperative infectious complications: a randomized controlled trial in biliary cancer patients undergoing hepatectomy // *Langenbecks Arch. Surg.* 2005. Vol. 390. № 2. P. 104–113.
70. Rayes N., Seehofer D., Theruvath T. et al. Effect of enteral nutrition and synbiotics on bacterial infection rates after pylorus-preserving pancreatoduodenectomy: a randomized, double-blind trial // *Ann. Surg.* 2007. Vol. 246. № 1. P. 36–41.
71. Sugawara G., Nagino M., Nishio H. et al. Perioperative synbiotic treatment to prevent postoperative infectious complications in biliary cancer surgery: a randomized controlled trial // *Ann. Surg.* 2006. Vol. 244. № 5. P. 706–714.
72. Pineda Mde L., Thompson S.F., Summers K. et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled pilot study of probiotics in active rheumatoid arthritis // *Med. Sci. Monit.* 2011. Vol. 17. № 6.
73. Johansson M.A., Sjögren Y.M., Persson J.O. et al. Early colonization with a group of Lactobacilli decreases the risk for allergy at five years of age despite allergic heredity // *PLoS One.* 2011. Vol. 6. № 8. P. e23031.
74. Marschan E., Kuitunen M., Kukkonen K. et al. Probiotics in infancy induce protective immune profiles that are characteristic for chronic low-grade inflammation // *Clin. Exp. Allergy.* 2008. Vol. 38. № 4. P. 611–618.
75. Mandel D.R., Eichas K., Holmes J. Bacillus coagulans: a viable adjunct therapy for relieving symptoms of rheumatoid arthritis according to a randomized, controlled trial // *BMC Complement Altern. Med.* 2010. Vol. 10. Art. 1.
76. Ярилин А.А. Основы иммунологии. М.: Медицина, 1999. 608 с.
77. López P., González-Rodríguez I., Gueimonde M. et al. Immune response to Bifidobacterium bifidum strains support Treg/Th17 plasticity // *PLoS One.* 2011. Vol. 6. № 9. P. e24776.
78. Dong H., Rowland I., Yaqoob P. et al. Comparative effects of six probiotic strains on immune function in vitro // *Br. J. Nutr.* 2012. Vol. 108. № 3. P. 459–470.
79. De Vrese M., Winkler P., Rautenberg P. et al. Effect of Lactobacillus gasseri PA 16/8, Bifidobacterium longum SP 07/3, B. bifidum MF 20/5 on common cold episodes: a double blind, randomized, controlled trial // *Clin. Nutr.* 2005. Vol. 24. № 4. P. 481–491.
80. Winkler P., de Vrese M., Laue Ch. et al. Effect of a dietary supplement containing probiotic bacteria plus vitamins and minerals on common cold infections and cellular immune parameters // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2005. Vol. 43. № 7. P. 318–326.
81. Yamamoto T., Kishida Y., Ishida T. et al. Effect of lactic acid bacteria on intestinally decomposed substance producing bacteria of human source // *Basics and Clinics.* 1986. Vol. 20. № 14. P. 123.
82. Chen W., Liu F., Ling Z. et al. Human intestinal lumen and mucosa-associated microbiota in patients with colorectal cancer // *PLoS One.* 2012. Vol. 7. № 6. P. e39743.
83. Milasienė V., Stratilaitovas E., Norkienė V. The importance of T-lymphocyte subsets on overall survival of colorectal and gastric cancer patients // *Medicina (Kaunas).* 2007. Vol. 43. № 7. P. 548–554.
84. Qiu H., Xiao-Jun W., Zhi-Wei Z. et al. The prognostic significance of peripheral T-lymphocyte subsets and natural killer cells in patients with colorectal cancer // *Hepatogastroenterology.* 2009. Vol. 56. № 94–95. P. 1310–1315.
85. Gulubova M., Manolova I., Kyurkchiev D. et al. Decrease in intrahepatic CD56⁺ lymphocytes in gastric and colorectal cancer patients with liver metastases // *APMIS.* 2009. Vol. 117. № 12. P. 870–879.

Probiotics for anti-infectious protection in context of immunomeostatic role of microbiota

O.V. Kalyuzhin

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chair of Clinical Immunology and Allergy

Contact person: Oleg Vitalyevich Kalyuzhin, kalyuzhin@list.ru

Several debating points concerning efficacy and safety of probiotics are discussed. Up-to-date information on the immunomeostatic role of intestinal microbiota and use of viable bacterial cells for the restoration/correction of immune homeostasis has been presented. Probiotics exhibiting properties of synbiotics and symbiotics and containing well-balanced vitamin and mineral complex have been described. Probiotics that meet international safety requirements and possess proven immunomodulatory activities and clinical efficacy are recommended for the correction of immune disorders in adult and infants and for the prevention of acute respiratory diseases.

Key words: *microbiota, probiotics, immunity, immune homeostasis, infectious diseases, Bion*3, Bion*3 Kid*



¹ Российский университет дружбы народов, кафедра аллергологии и иммунологии факультета повышения квалификации медицинских работников

² Кубанский государственный медицинский университет, г. Краснодар

Модифицированная программа комбинированной интерферон- и иммунотерапии при ассоциированных респираторных и герпетических вирусных инфекциях у иммунокомпromетированных детей

И.В. Нестерова¹, С.В. Ковалёва², Е.И. Клещенко², Н.В. Колесникова², Г.А. Чудилова², Л.В. Ломтатидзе², О.Н. Шинкарева²

Адрес для переписки: Ирина Вадимовна Нестерова, inesterova1@yandex.ru

Авторами предложена эффективная модифицированная программа комбинированной интерферон- и иммунотерапии при ассоциированных респираторных и герпетических вирусных инфекциях у иммунокомпromетированных детей. Комбинированная терапия включала назначение рекомбинантного интерферона (ИФН) альфа Виферон, противовирусного препарата Изопринозин и у части детей – иммуномодулятора Ликопид. На фоне проводимой терапии установлено снижение частоты повторных эпизодов острых вирусных инфекций. Отмечен модулирующий характер влияния предложенной программы лечения на Т-клеточный и гуморальный иммунитет. Адекватные дозы рекомбинантного ИФН-альфа способствовали значимому повышению уровней ИФН-альфа и ИФН-гамма, что было необходимо для элиминации респираторных вирусов или прекращения репликации герпесвирусов. Применение Ликопада при наличии дефектного функционирования нейтрофильных гранулоцитов позволило скорректировать данные нарушения.

Ключевые слова: респираторные инфекции, герпесвирусные инфекции, иммунодефицит, интерферонотерапия, иммунотерапия

Введение

В настоящее время не теряют своей актуальности вопросы, связанные с лечением и реабилитацией иммунокомпromетированных детей, страдающих с высокой сте-

пенью частоты не только повторными острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ), но и рецидивирующими и/или персистирующими герпесвирусными инфекциями [1, 2, 3].

Интерфероны (ИФН) реализуют свои эффекты через когнитивные рецепторные комплексы (интерфероновый альфа-рецептор (IFNAR) и интерфероновый гамма-рецептор (IFNGR)). При контакте с вирусами происходит немедленная активация врожденного иммунитета (продукция ИФН I типа) и провоспалительных цитокинов, которые инициируют последующее включение в активную работу механизмов адаптивного иммунитета [4, 5, 6]. Продемонстрировано, что при острой вирусной инфекции значительно повышаются уровни ИФН и более 70% клеток находятся в состоянии противовирусного статуса, в то время как при тяжелых вирусных инфекциях часто наблюдается иммунодефицит [7]. Острая вирусная инфекция может приводить к истощению системы ИФН и присоединению вторичной инфекции. Описаны врожденные дефекты IFNAR-2 и IFNGR, которые сопровождались клиническими проявлениями снижения противовирусной резистентности. Показано, что вирусы могут ингибировать их действие, нарушать продукцию



ИФН посредством разнообразных механизмов. Например, белки NS1 и NS2 респираторного синцициального вируса модулируют иммунный ответ, воздействуя на ИФН-опосредованную противовирусную защиту и ингибируя синтез ИФН, созревание дендритных клеток и ответ Т-лимфоцитов [8, 9]. Вирусы гриппа нарушают синтез ИФН и инактивируют секреторные ИФН [10]. Вирус парагриппа блокирует ИФН-сигнальные пути через STAT1, а также TLR7- и TLR9-зависимую сигнализацию [7]. Аденовирусы нарушают экспрессию генов ИФН в эпителиальных клетках, блокируя фосфорилирование транскрипционных факторов STAT1 и STAT2 [11]. Герпесвирусы блокируют активацию TLR3, ингибируя систему 2-5-олигодендилат-синтетазы/РНКазы L, препятствуя активации JAK/STAT сигнального пути [12, 13]. Описаны приобретенные дефекты в системе ИФН у лиц, страдающих повторными ОРВИ и различными герпесвирусными инфекциями [2, 3, 14]. Показана возможность персистенции респираторных вирусов, в том числе непосредственно в клетках иммунной системы [15]. Среди методов, используемых для иммунореабилитации детей с данной патологией, широко используется терапия рекомбинантным ИФН-альфа, при этом учитывается универсальный противовирусный, антибактериальный и иммуномодулирующий характер действия ИФН-альфа [14, 16, 17, 18]. В ряде случаев, при неглубоких дефектах в системе ИФН, достигается позитивный клинический эффект, заключающийся в первую очередь в значительном снижении частоты заболеваемости ОРВИ. В то же время очевидны и неудачи при проведении интерферонотерапии у детей с повторными ОРВИ, что требует детального изучения и осмысления.

Цель исследования

На основе анализа архивного материала – амбулаторных карт иммунокомпromетированных детей, страдающих ассоциированными

респираторными и герпетическими инфекциями, – оценить особенности клинической эффективности эпизодической несистемной интерферон- и/или иммунотерапии и, изучив особенности функционирования противовирусного иммунитета и системы ИФН у иммунокомпromетированных детей с такой же патологией, разработать эффективную модифицированную программу комбинированной интерферон- и иммунотерапии.

Материалы и методы

I этап исследования. Проведен анализ архивного материала – амбулаторных карт детей с повторными вирусно-бактериальными респираторными инфекциями. Оценена клиническая эффективность реабилитации таких детей. В комплекс реабилитационных мероприятий включалась интерферонотерапия.

Всего за период с 2009 по 2011 г. на базе консультативно-диагностического отделения № 1 Детской краевой клинической больницы г. Краснодара было обследовано 7912 детей в возрасте от 1 до 18 лет, страдающих повторными острыми респираторными инфекциями (ОРИ) (от 8 до 24 раз в год) в течение 1–5 лет. Пациенты были рандомизированы на две основные группы: 1-я архивная группа – 1549 детей с повторными ОРИ; 2-я архивная группа – 6363 ребенка с повторными ОРИ и сопутствующей хронической ЛОР-патологией: хроническим аденоидитом (28%), хроническим тонзиллитом (23%), хроническим синуситом (18%), хроническим фарингитом (10%).

II этап исследования. Под нашим наблюдением находилось 27 детей (14 мальчиков и 13 девочек) в возрасте от 5 до 8 лет, страдающих повторными ОРВИ с высокой частотой, вне периода острых клинических проявлений. ОРВИ были ассоциированы с рецидивирующими и/или персистирующими моно- и микст-герпесвирусными инфекциями: вирусом простого герпеса (ВПГ) I/II типа, вирусом Эпштейна – Барр (ВЭБ), цитомегаловирусной инфекцией (ЦМВ),

вирусом герпеса человека (ВГЧ) VI типа. Контрольную группу составили 20 условно-здоровых детей, сопоставимых по полу и возрасту.

Иммунологическое исследование проводили дважды: до и после интерферон- и иммунотерапии. Методом проточной цитометрии на “CYTOMICS FC500” (“Beckman Coulter”, США) проводили иммунофенотипирование субпопуляций Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, естественных киллерных клеток с помощью панели моноклональных антител (“Beckman Coulter”, США). Изучение фагоцитарной и микробицидной функции нейтрофильных гранулоцитов (НГ) проводили с определением количества активно фагоцитирующих НГ, определения абсолютный (ФАН, абс.) и процентный (ФАН, %) показатели; оценкой киллинговой активности, устанавливая фагоцитарное число (ФЧ) и фагоцитарный индекс (ФИ), а также переваривающей способности: процент переваривания (П, %), индекс переваривания (ИП, %), интегральный показатель переваривающей активности (ИППА). NADPH-оксидазную активность НГ периферической крови определяли, оценивая процент формазан-позитивных клеток в спонтанном (ФПКсп) и стимулированном (ФПКст) NBT-тесте (nitroblue tetrazolium test, NBT-тест) (индукция *Staphylococcus aureus*, штамм 209), подсчитывая клетки с восстановленным формазаном (средний цитохимический индекс, СЦИ) с последующим расчетом коэффициента мобилизации (КМ), вычисляемого по отношению ФПКст, % к ФПКсп, % и СЦИст к СЦИсп. Определялся уровень сывороточных иммуноглобулинов (Ig) IgA, IgM, IgG. ИФН-статус (уровень сывороточных ИФН-альфа, ИФН-гамма) оценивали методом иммуноферментного анализа на приборе “Labsystems Multiskan Ascent” (Финляндия) с помощью тест-систем ООО «Цитокин» (Россия). Детекцию герпесвирусов проводили с использованием полиме-



разной цепной реакции (ПЦР) и серодиагностики. Для оценки эффективности комбинированной интерфероно- и иммуномодулирующей терапии были созданы клинические критерии. Статистическую обработку данных проводили с использованием методов вариационной статистики (Biostat 6.0).

Результаты исследования

1 этап исследования. Был проанализирован материнский анамнез детей 1-й и 2-й архивных групп. Было установлено, что в 34% случаях сами матери (либо их родственники) часто и длительно болели, а также имели неблагоприятное течение беременности, хроническую соматическую патологию. Около 30% матерей в период беременности были в возрасте старше 30 лет. Некоторые дети были из социально неблагополучных и неполных семей (11%), а у их родителей имелись вредные привычки.

В раннем возрасте у 47% детей наблюдались отклонения и патология в период адаптации новорожденного (недоношенность, родовая травма, асфиксия, аномалия конституции, гипотрофия, патология центральной нервной системы и др.). Большая часть детей (54%) были рано (на 1–2-м месяце жизни) переведены на искусственное вскармливание. У 17% детей до трехлетнего возраста имела место тимомегалия, подтвержденная рентгенологически и по данным УЗИ. Около 2% детей имели генетическую патологию (болезнь Дауна, синдром Шерешевского – Тернера, муковисцидоз и др.).

Большинство из группы часто и длительно болеющих детей проживали в промышленных городах Краснодарского края, а 1,5% детей являлись внуками ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС, а также эвакуированных с загрязненной территории. Таким образом, дети были предрасположены к повышенной заболеваемости ОРИ, алергизации организма, формированию хронической патологии в результате проживания в рай-

онах с напряженной экологической ситуацией.

Обращает на себя внимание тот факт, что, несмотря на неблагоприятный анамнез, в том числе и вакцинальный, 1/3 детей была проведена иммунизация в соответствии с календарем профилактических прививок. Именно у этих детей (33%) отмечался неблагополучный поствакцинальный период: зарегистрированы поствакцинальные общие и местные реакции, отмечались ОРИ с последующими их рецидивами.

Согласно амбулаторным картам клинический период острых проявлений ОРИ характеризовался манифестированием катарального риносинусита, аденоидита, фарингита, катарального тонзиллита. Длительность течения периода острых проявлений варьировала от 5 до 22 и более дней. У 41% детей острые проявления продолжались от 8 до 15 дней (41%), а от 16 до 22 и более дней – у 40%. Короткие эпизоды ОРИ (до 8 дней) наблюдались лишь у 18% детей. Более чем у 80% детей первые эпизоды ОРИ были уже на первом году жизни, что является неблагоприятным признаком, предопределяющим частоту и тяжесть течения ОРИ, высокую вероятность бактериальных осложнений. У 18% пациентов повторные респираторные инфекции возникли после первых посещений детских коллективов, в связи с контактом с вирусными и бактериальными агентами.

Основным осложнением ОРИ являлся острый обструктивный бронхит (около 50%). Другими осложнениями были острый гнойный тонзиллит, острый гнойный аденоидит, острый гнойный средний отит, острый трахеит, острая пневмония. Осложнения возникали как изолированно, так и в разнообразных сочетаниях. В 90% случаев у детей для лечения ОРИ и их осложнений в первые же дни заболевания использовали агрессивную антибактериальную терапию от 3–12 и более раз в год, при этом 2–3 препарата назначали одновременно или необоснованно часто меняли. Антибиотикотерапия

проводилась как по назначению врача, так и по самовольному решению родителей. Как известно, некорректная антибактериальная терапия отягощает течение заболевания и усугубляет вторичный иммунодефицит [17].

Практически у всех детей с повторными ОРИ лабораторно подтверждено наличие бактериальной инфекции. В бактериологических посевах из носоглотки, ротоглотки, кишечника почти в 100% случаев выявлена условно-патогенная микрофлора (гемофильная палочка, пневмококк, бета-гемолитический стрептококк группы А, синегнойная палочка, протей, гемолизирующая кишечная палочка, золотистый стафилококк и др.), представленная как отдельными микроорганизмами, так и микробными ассоциациями. В 32% случаев обнаруживалась атипичная флора – хламидии, микоплазмы. Эти внутриклеточные паразиты способны к длительной персистенции в клетках эпителия респираторного тракта, особенно у иммунокомпрометированных детей, что и является причиной развития бронхообструктивного синдрома, а в дальнейшем формирования хронических воспалительных заболеваний легких, в том числе бронхиальной астмы [19].

Более 35% детей с повторными ОРИ из архивных групп были привиты противогемофильной комбинированной вакциной. Можно предположить, что в результате этиологическую значимость приобретают другие представители условно-патогенной микрофлоры или из-за дефектов реагирования иммунной системы формируется недостаточный поствакцинальный иммунитет против гемофильной инфекции.

Как показывает анализ архивного материала, общее число детей с повторными ОРИ и хронической патологией ЛОР-органов в 4 раза больше по сравнению с количеством детей без сопутствующей хронической ЛОР-патологии. Это связано с тем, что при повторных ОРИ, наряду с инфицированием новыми микроорганизмами, происходит активация латентной,



персистирующей инфекции вирусного и бактериального генеза, что утяжеляет течение болезни, способствует хронизации процесса, усугубляет нарушения в иммунной системе [16, 19].

На протяжении ряда лет без исследования иммунного и ИФН-статуса детям обеих групп проводилась симптоматическая и иммуномодулирующая терапия в рамках традиционного лечения. Помимо традиционных методов лечения (фитосборы, гомеопатические средства, витамины с микроэлементами, физиолечение, закаливание и др.) использовалась также терапия препаратом Виферон (человеческим рекомбинантным ИФН-альфа-2). Интерферонотерапия проводилась короткими курсами длительностью 3–5 дней, как правило, в период острых клинических проявлений ОРИ, средними или низкими дозами согласно инструкции. В 22% случаев 5-дневный курс Виферона повторялся через 5 дней. Такие курсы интерферонотерапии были эффективны в острый период заболевания, сокращая длительность ОРИ в среднем на 3–5 дней, а также снижая количество осложнений со стороны верхних и нижних дыхательных путей. Однако такой подход к лечению не давал длительной клинической ремиссии между эпизодами ОРИ. Иммунокомпрометированные дети были подвержены повторным заболеваниям ОРИ, а у 24% детей длительность клинически благополучного периода составляла всего 4–5 дней.

В этой связи очевидно, что необходимо оптимизировать и внедрить в практику действенные методы проведения интерферонотерапии у иммунокомпрометированных детей с повторными ОРИ, включающие пролонгированную терапию ИФН с более гибким и адекватным режимом дозирования (высоко-, средне-, низкодозовая интерферонотерапия).

II этап исследования. Клинический анализ состояния детей, находившихся под нашим динамическим наблюдением, по-

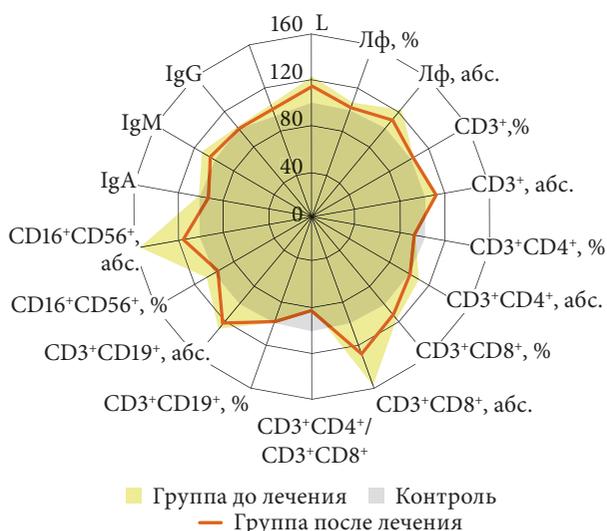
казал, что на протяжении 2 и более лет (в среднем 4,5 года) дети переносили от 7 до 24 эпизодов ОРВИ в год ($17,2 \pm 1,01$) с продолжительностью острого периода от 4 до 14 дней ($8,2 \pm 0,23$). При проведении клинической, серологической и ПЦР-диагностики герпетической инфекции у 100% детей с повторными ОРВИ выявлены различные варианты моно- и микст-герпетической инфекции (ВПГ I/II типа, ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ VI типа). При этом в 59,3% случаев определена репликация герпесвирусов. Наличие рецидивирующих форм ВПГ I/II типа встречалось в 40,7% случаев.

У детей с повторными ОРВИ, ассоциированными с герпесвирусными инфекциями, в 88,5% случаев установлены различные нарушения иммунной системы. Из них изолированные поражения иммунной системы диагностированы в 48% случаев: дефектное функционирование НГ – 44%, дефекты гуморального иммунитета – 4%. Комбинированные поражения иммунной системы, выявленные у 52% детей, представлены в виде различных сочетаний: Т-клеточный дефицит и дефицит НГ – 26%, дефекты гуморального иммунитета и дефицит НГ – 17%, дефицит естественных киллерных клеток и НГ – 9%. Стоит отметить тот факт, что дефектное функционирование НГ имеет место у большинства детей с данной патологией – 96%. Важно и то, что в 100% случаев выявлены дефекты системы ИФН (дефицит сывороточного ИФН-альфа и ИФН-гамма).

Анализируя параметры лимфоцитарного звена иммунной системы у детей с повторными ОРИ, ассоциированными с герпесвирусной инфекцией, установлен ряд особенностей (рис. 1). Так, выявлено отсутствие колебаний со стороны общего количества $CD3^+$ -лимфоцитов, $CD19^+$ -лимфоцитов. Характер субпопуляционного состава Т-лимфоцитов отличался от контрольной группы. Отмечено снижение относительного содержания $CD3^+CD4^+$ -лимфоцитов до $37,4 \pm 0,9\%$ против

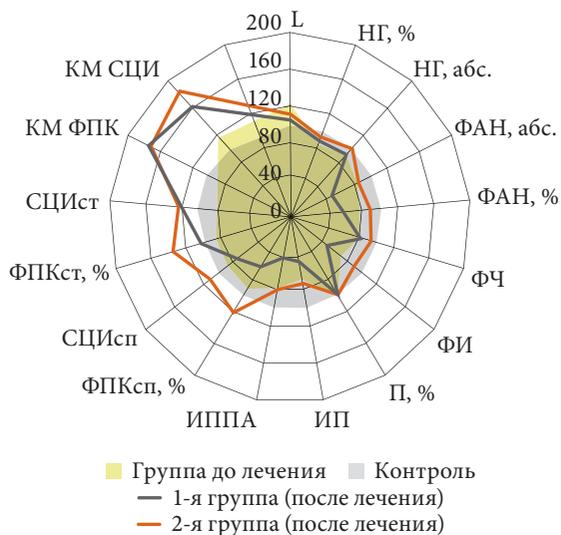
$42,0 \pm 1,89\%$ в контроле ($p < 0,05$) при неизменном по отношению к контролю абсолютном содержании $CD3^+CD4^+$ -лимфоцитов ($1,17 \pm 0,07 \times 10^9$ против $1,09 \pm 0,11 \times 10^9$ в контроле, $p > 0,05$). Количество цитотоксических $CD3^+CD8^+$ -лимфоцитов было достоверно повышено в относительном ($29,5 \pm 0,8\%$ против $25,5 \pm 1,02\%$ в контроле, $p < 0,01$) и абсолютном содержании ($0,97 \pm 0,05 \times 10^9$ против $0,62 \pm 0,08 \times 10^9$ в контроле, $p < 0,001$). Данные изменения приводят к нарушению соотношения лимфоцитов с индукторной и цитотоксической активностью, и иммунорегуляторный индекс снижается в 1,3 раза – до $1,3 \pm 0,05$ против $1,63 \pm 0,14$ в контроле ($p < 0,05$). В данной группе детей увеличено абсолютное содержание $CD16^+CD56^+$ -лимфоцитов (естественных киллерных клеток) – $0,04 \pm 0,03 \times 10^9$ против $0,26 \pm 0,03 \times 10^9$ в контроле ($p < 0,001$) – при отсутствии изменений процентного содержания этих клеток ($13,1 \pm 1,04\%$ против $12,3 \pm 1,16\%$ в контроле, $p > 0,05$). Вероятно, увеличение количества $CD3^+CD8^+$ -лимфоцитов и естественных киллерных клеток связано с постоянной вирусной нагрузкой (персистенция респираторных вирусов, репликация герпесвирусов) вне острых клинических проявлений заболеваний.

Анализ состояния системы НГ у детей с повторными ОРВИ и герпесвирусной инфекцией показал наличие дефектов их фагоцитарной и микробицидной функций, проявляющихся депрессией поглотительной, киллинговой и переваривающей, в том числе NADPH-оксидазной, активности. Так, при исследовании фагоцитарной функции НГ отмечался количественный дефицит активно фагоцитирующих НГ ($44,25 \pm 1,26$ против $57,85 \pm 3,34$ в контроле, $p < 0,001$). Показатели поглощающей способности НГ также были снижены: фагоцитарное число составило $3,87 \pm 0,13$ против $4,82 \pm 0,35$ в контроле ($p < 0,05$) и фагоцитарный индекс – $1,79 \pm 0,12$ против $2,58 \pm 0,31$



Лф – лимфоциты.

Рис. 1. Состояние клеточного и гуморального иммунитета у детей с ассоциированными респираторными и герпетическими вирусными инфекциями на фоне комбинированной интерфероно- и иммунотерапии



НГ – нейтрофильные гранулоциты; ФАН – активно фагоцитирующие нейтрофильные гранулоциты; ФЧ – фагоцитарное число; ФИ – фагоцитарный индекс; П – переваривание; ИП – индекс переваривания; ИППА – интегральный показатель переваривающей активности; ФПКсп, % – доля формазан-позитивных клеток в спонтанном НВТ-тесте; ФПКст, % – доля формазан-позитивных клеток в стимулированном НВТ-тесте; СЦИсп – средний цитохимический индекс в спонтанном НВТ-тесте; СЦИст – средний цитохимический индекс в стимулированном НВТ-тесте; КМ – коэффициент мобилизации.

Рис. 2. Изменение функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов у детей с ассоциированными респираторными и герпетическими вирусными инфекциями на фоне комбинированной интерфероно- и иммунотерапии

в контроле ($p < 0,05$). Выявлено ухудшение интенсивности и завершенности фагоцитарного акта: в 1,5 раза снижен индекс переваривания – $1,27 \pm 0,06$ против $1,86 \pm 0,17$ в контроле ($p < 0,01$), ИППА имел тенденцию к снижению ($74,82 \pm 8,87$ против $95,15 \pm 9,6$ в контроле, $p > 0,05$). Отмечено снижение спонтанной и стимулированной активности NADPH-оксидаза как по ФПК, % ($p < 0,05$), так и по СЦИ ($p < 0,05$), но резервный микробицидный потенциал сохранен (КМ СЦИ, $p < 0,05$; КМ ФПК, $p < 0,05$) (рис. 2).

Уровень ИФН-альфа был снижен в 1,8 раза ($3,6 \pm 0,66$ пг/мл против $6,42 \pm 1,05$ пг/мл, $p < 0,05$), а ИФН-гамма – в 1,3 раза (ИФН-гамма – $1,39 \pm 0,42$ пг/мл против $1,78 \pm 0,53$ пг/мл, $p > 0,05$) по отношению к контрольным значениям (рис. 3).

Для уточнения дифференцированности влияний базисной монотерапии рекомбинантным ИФН-альфа-2 в комбинации с антиоксидантами (Виферон) и комбинированной интерфероно- и иммунотерапии, включающей базисную интерферонотерапию Вифероном и иммуномодулирующую терапию Ликолидом, обследованные иммунокомпрометированные дети были рандомизированы на 2 группы. Группа 1 получала:

- для коррекции и модуляции ИФН-статуса – базисную системную терапию Вифероном (в виде ректальных суппозиторий) начиная с 1 млн МЕ с постепенным снижением дозы каждые 20 дней до 150 тыс. МЕ и локальную терапию гелем Виферон – смазывание носовых ходов и ротоглотки 5–7 раз в день в течение 2,5 месяца;
- для элиминации герпесвирусных инфекций – противовирусную терапию Изопринозином из расчета 50 мг/кг массы тела – 3 курса по 10 дней с перерывом 14 дней.

Группа 2 получала аналогичную терапию. Кроме этого, для направленной коррекции нарушений в системе НГ им дополнительно

был назначен Ликолид 2 мг/сут двумя 10-дневными прерывистыми курсами, чередующимися с курсами Изопринозина.

Продемонстрирована высокая клиническая эффективность проводимой терапии у детей обеих групп как во время проведения исследования, так и в катамнезе. При этом отмечалось значительное сокращение частоты эпизодов ОРВИ в год: с $15,1 \pm 1,23$ до $4,69 \pm 0,3$ ($p < 0,001$) в группе 1 и с $19,1 \pm 1,3$ до $3,29 \pm 0,3$ ($p < 0,001$) в группе 2. Кроме того, отмечалось увеличение длительности клинически благополучного периода с $7,9 \pm 0,3$ до $11,1 \pm 0,5$ месяца ($p < 0,001$) в группе 1 и с $7,19 \pm 0,5$ до $11,5 \pm 0,4$ месяца ($p < 0,001$) в группе 2. Продолжительность клинически благополучного периода (в днях) в обеих группах выросла с 7–10 дней до лечения до 100–150 дней после проведенной терапии.

В результате проведенной интерфероно- и иммунотерапии выявлен модулирующий характер изменений со стороны лимфоцитарного звена иммунитета (рис. 1). Относительное содержание $CD3^+CD4^+$ -лимфоцитов достигло контрольных значений ($38,57 \pm 1,5\%$ против $42,0 \pm 1,89\%$ в контроле, $p > 0,05$). Количество $CD3^+CD8^+$ -лимфоцитов снизилось в абсолютном ($p < 0,05$) и в относительном содержании ($p > 0,05$), но по сравнению с контролем отмечена нормализация только абсолютного количества $CD3^+CD8^+$ -лимфоцитов ($0,8 \pm 0,06 \times 10^9$ против $0,62 \pm 0,08 \times 10^9$ в контроле, $p > 0,05$), а процент $CD3^+CD8^+$ -лимфоцитов еще оставался повышенным ($28,9 \pm 1,12\%$ против $25,5 \pm 1,02\%$ в контроле, $p < 0,05$). Дисбаланс между $CD3^+CD4^+$ -лимфоцитами и $CD3^+CD8^+$ -лимфоцитами сохранился (индекс реактивности иммунитета составил $1,37 \pm 0,16$ против $1,63 \pm 0,14$ в контроле, $p > 0,05$). Количественных изменений $CD3^+$ -лимфоцитов не произошло. Абсолютное содержание $CD16^+CD56^+$ -лимфоцитов снизилось в 1,3 раза ($p < 0,001$) и восстановилось до контроля



(с $0,04 \pm 0,03 \times 10^9$ до $0,3 \pm 0,02$ против $0,26 \pm 0,03 \times 10^9$ в контроле, $p > 0,05$).

Характеризуя гуморальный иммунитет детей, страдающих повторными ОРВИ и герпесвирусной инфекцией, можно отметить отсутствие достоверных колебаний уровня IgA, IgM, IgG (рис. 1). При этом у 14,8% детей имелось снижение уровня IgG и у 7,4% детей – уровня IgM ниже значения 1,5 контрольной зоны. На фоне комбинированной иммунотерапии содержание IgA, IgM, IgG достигло контрольных величин. В то же время комбинированная интерфероно- и иммунотерапия не повлияла на количество CD3⁺CD19⁺-лимфоцитов (рис. 1).

В 1-й группе у детей, получивших Виферон и Изопринозин, фагоцитарная активность НГ имела тенденцию к восстановлению, но показатели всех исследуемых параметров оставались ниже контрольных значений: ФАН, % ($p < 0,001$), фагоцитарное число ($p < 0,05$), фагоцитарный индекс ($p < 0,001$), индекс переваривания ($p < 0,001$). При этом резервная NADPH-оксидазная активность повысилась в 2 раза по коэффициенту мобилизации формазан-позитивных клеток и в 1,4 раза – по коэффициенту мобилизации среднего цитохимического индекса по сравнению с исходными данными, что было выше контроля ($p < 0,05$ и $p < 0,05$ соответственно) (рис. 2).

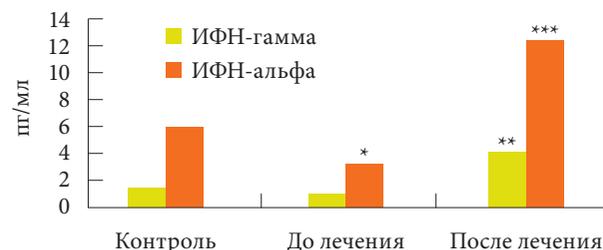
Во 2-й группе – у детей, получивших Виферон, Ликопид и Изопринозин, – количество активно фагоцитирующих НГ достигло контрольных величин – с $44,25 \pm 1,26\%$ до $50,54 \pm 2,38\%$ против $57,85 \pm 3,34\%$ в контроле ($p > 0,05$), восстановилась поглотительная функция нейтрофильных гранулоцитов – фагоцитарное число выросло с $3,87 \pm 0,13$ до $4,43 \pm 0,29$, достигнув уровня

контроля $4,82 \pm 0,35$ ($p > 0,05$), и фагоцитарный индекс восстановился до контрольных значений – с $1,79 \pm 0,12$ до $2,28 \pm 0,27$, а в контроле – $2,58 \pm 0,31$ ($p > 0,05$), улучшилась интенсивность и завершенность фагоцитарного акта (индекс переваривания – с $1,27 \pm 0,06$ до $1,35 \pm 0,13$ при $1,86 \pm 0,17$ в контроле); ИППА имел тенденцию к восстановлению, но не достиг контрольных значений. Кроме того, отмечена активация резервной NADPH-оксидазной активности в 2 раза по коэффициенту мобилизации формазан-позитивных клеток и в 1,6 раза по коэффициенту мобилизации среднего цитохимического индекса по отношению к показателям до лечения, что выше контроля ($p < 0,01$ и $p < 0,001$ соответственно) (рис. 2).

Со стороны системы ИФН на фоне интерферонотерапии отмечалась позитивная динамика в виде увеличения как уровня ИФН-альфа с $3,6 \pm 0,66$ пг/мл до $12,88 \pm 2,62$ пг/мл ($p < 0,001$), так и уровня ИФН-гамма с $1,39 \pm 0,42$ пг/мл до $4,52 \pm 0,98$ пг/мл ($p < 0,05$), что выше контрольных величин в 2 раза по уровню ИФН-альфа ($p < 0,05$) и в 2,5 раза по уровню ИФН-гамма ($p < 0,05$) (рис. 3).

Заключение

Таким образом, разработанная программа модифицированной комбинированной интерфероно- и иммунотерапии при ассоциированных респираторных и герпетических вирусных инфекциях у иммунокомпрометированных детей показала высокую клиническую эффективность. Так, частота эпизодов повторных ОРВИ снизилась в 3,2 раза в группе 1 и в 5,8 раза в группе 2, при этом длительность клинически благополучного периода увеличилась в 1,4 раза в группе 1 и в 1,6 раза в группе 2. Кроме того, выявлен



* $p < 0,001$, уровень ИФН-альфа до и после лечения.

** $p < 0,05$, уровень ИФН-гамма до и после лечения.

*** $p < 0,05$, уровень ИФН-альфа и ИФН-гамма по сравнению с контрольной группой.

Рис. 3. Изменение состояния системы интерферонов у детей с ассоциированными респираторными и герпетическими вирусными инфекциями на фоне комбинированной интерфероно- и иммунотерапии

и положительный иммунологический эффект: отмечался модулирующий характер влияния на Т-звено и гуморальное звенья, естественные киллерные клетки. Адекватные дозы рекомбинантного ИФН-альфа (Виферон) способствовали значимому повышению уровней ИФН-альфа и ИФН-гамма. По нашему мнению, наблюдаемое после проведения базисной интерферонотерапии значительное повышение уровней сывороточного ИФН-альфа и ИФН-гамма необходимо для элиминации респираторных вирусов или прекращения репликации герпесвирусов. Такое повышение уровней сывороточного ИФН-альфа и ИФН-гамма является признаком позитивной активации продукции ИФН и коррелирует с позитивной клинической динамикой. Включение в программу комбинированной интерфероно- и иммунотерапии иммуномодулирующей терапии Ликопидом (при дефектном функционировании НГ у детей с ассоциированными вирусно-вирусными инфекциями) демонстрирует весомые преимущества, связанные с эффективной коррекцией выявленных нарушений в системе НГ. 🍌

Литература

1. Захарова И.Н., Торжжоева Л.Б., Заплатников А.Л. и др. Модифицированная интерферонотерапия острых рес-
2. Нестерова И.В., Клещенко Е.И., Ковалева С.В. и др. Проблемы лечения вирусно-бактериальных инфек-

пираторных инфекций у детей раннего возраста: патогенетическое обоснование и эффективность // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2011. № 3. С. 49–54.



- ций у часто и длительно болеющих иммунокомпромированных детей // Российский аллергологический журнал. 2011. № 2. С. 86–93.
3. Нестерова И.В., Кокова Л.Н., Ломтаидзе Л.В. Значимость коррекции интерферонового статуса в комплексной терапии хронического упорно-рецидивирующего орофасциального герпеса // Цитокины и воспаление. 2010. № 9. С. 67–72.
 4. Alsharifi M., Regner M., Blanden R. et al. Exhaustion of type I interferon response following an acute viral infection // J. Immunol. 2006. Vol. 177. № 5. P. 3235–3241.
 5. Levin S., Hahn T. Evaluation of the human interferon system in viral disease // Clin. Exp. Immunol. 1981. Vol. 46. № 3. P. 475–483.
 6. Malmgaard L. Induction and regulation of IFNs during viral infections // J. Interferon Cytokine Res. 2004. Vol. 24. № 8. P. 439–454.
 7. Kitagawa Y., Yamaguchi M., Zhou M. et al. A tryptophan-rich motif in the human parainfluenza virus type 2 V protein is critical for the blockade of toll-like receptor 7 (TLR7)- and TLR9-dependent signaling // J. Virol. 2011. Vol. 85. № 9. P. 4606–4611.
 8. Swedan S., Musiyenko A., Barik S. Respiratory syncytial virus nonstructural proteins decrease levels of multiple members of the cellular interferon pathways // J. Virol. 2009. Vol. 83. № 19. P. 9682–9693.
 9. Ren J., Liu T., Pang L. et al. A novel mechanism for the inhibition of interferon regulatory factor-3-dependent gene expression by human respiratory syncytial virus NS1 protein // J. Gen. Virol. 2011. Vol. 92. Pt. 9. P. 2153–2159.
 10. Haller O., Weber F. The interferon response circuit in antiviral host defense // Verh. K. Acad. Geneesk. Belg. 2009. Vol. 71. № 1–2. P. 73–86.
 11. Shi L., Ramaswamy M., Manzel L.J. et al. Inhibition of Jak1-dependent signal transduction in airway epithelial cells infected with adenovirus // Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. 2007. Vol. 37. № 6. P. 720–728.
 12. Randall R.E., Goodbourn S. Interferons and viruses: an interplay between induction, signalling, antiviral responses and virus countermeasures // J. Gen. Virol. 2008. Vol. 89. Pt. 1. P. 1–47.
 13. Weber F., Kochs G., Haller O. Inverse interference: how viruses fight the interferon system // Viral Immunol. 2004. Vol. 17. № 4. P. 498–515.
 14. Нестерова И.В., Малиновская В.В., Тараканов В.А. и др. Интерфероно- и иммунотерапия в практике лечения часто и длительно болеющих детей и взрослых. М., 2004. 160 с.
 15. Замахина Е.В., Фомина В.Л., Кладова О.В. и др. Клинико-патогенетическое значение персистенции респираторных вирусов у часто болеющих ОРВИ детей // Педиатрия. 2009. Т. 87. № 2. С. 42–47.
 16. Захарова И.Н., Чебуркин А.В., Малиновская В.В. и др. Значение системы интерферонов в формировании иммунного ответа у детей с острыми респираторными вирусными инфекциями // Вопросы практической педиатрии. 2009. Т. 4. № 6. С. 38–45.
 17. Караулов А.В., Кокушков Д.В. Иммуномодуляторы: классификация, принципы и практика применения при инфекции дыхательных путей у детей // Детские инфекции. 2007. Т. 6. № 4. С. 68–74.
 18. Учайкин В.Ф. Информационное письмо. Усовершенствованный способ лечения острых респираторных вирусных инфекций, в том числе гриппа, у детей, имеющих функциональные и морфофункциональные отклонения в состоянии здоровья (относящихся к II–IV группам здоровья). М., 2012. С. 8.
 19. Самсыгина Г.А. Часто болеющие дети: проблемы патогенеза, диагностики, терапии // Педиатрия. 2005. № 1. С. 66–73.

Modified program of combination treatment with interferon and immunotherapy in immunocompromised children with respiratory and herpesvirus associations

I.V. Nesterova¹, S.V. Kovalyova², Ye.I. Kleschenko², N.V. Kolesnikova², G.A. Chudilova², L.V. Lomtatidze², O.N. Shinkareva²

¹ Peoples' Friendship University of Russia, Allergology and Immunology Department, Faculty of Continuous Professional Education of Health Professionals

² Kuban State Medical University, Krasnodar

Contact person: Irina Vadimovna Nesterova, inesterova1@yandex.ru

The authors presented modified program of combination treatment with interferon (IFN) and immunotherapy in frequently and chronically ill children with respiratory and herpesvirus associations. The patients were treated with prolonged and flexible IFN-alpha Viferon regimen in combination with Isoprinosine; in some children Licopid was added. The treatment was associated with reduced frequency of recurrent acute viral infections. Modulatory effects on T-cell and humoral immunity were demonstrated. Appropriate doses of recombinant interferon alpha produced significant increase in IFN-alpha and IFN-gamma levels which promoted elimination of respiratory viruses or termination of herpesvirus replication. In patients with dysfunctional neutrophil granulocytes, treatment with Licopid resulted in functional recovery.

Key words: respiratory infections, herpesvirus infections, immunodeficiency, interferon therapy, immunotherapy

ВИФЕРОН®

Бережная защита от вирусов

реклама



Лечение и профилактика широкого спектра вирусных и вирусно-бактериальных инфекций (ОРИ, в том числе грипп, герпесвирусные и урогенитальные инфекции, вирусные гепатиты В, С и D).

- ✓ Разрешен детям с первых дней жизни и будущим мамам — с 14 недели беременности
- ✓ Сочетается с другими противовирусными и антибактериальными препаратами
- ✓ Высокая терапевтическая эффективность, обусловленная оригинальной формулой препарата, сочетающей интерферон-α2b и антиоксиданты



**Блокирует
размножение
вируса**



**Защищает
здоровые клетки
от заражения**



**Восстанавливает
баланс иммунной
системы**



ферон

(499) 193 30 60

viferon.su



¹Центральный
НИИ
эпидемиологии
Роспотребнадзора
²Московский НИИ
глазных болезней
им. Гельмгольца

Коррекция атипичной реакции на стероидную терапию у детей с иммуновоспалительными заболеваниями

Т.В. Величко¹, В.В. Лебедев¹, Л.А. Катаргина², О.С. Слепова²

Адрес для переписки: Татьяна Владимировна Величко, tv@ax.ru

В статье рассмотрены различные клинические варианты атипичной реакции на стероидную терапию у больных с хроническими иммуновоспалительными заболеваниями. Предложен способ фармакологической коррекции данных нарушений, основанный на регуляторном характере действия препарата Имунофан на клетки иммунной и окислительно-антиокислительной системы. Применение регуляторного пептида Имунофан позволяет повысить эффективность противовоспалительной терапии у больных, резистентных к глюкокортикостероидам, добиться ремиссии и улучшить прогноз заболевания.

Ключевые слова: иммуновоспалительные заболевания, увеиты, глюкокортикостероиды, стероидная резистентность, регуляторные пептиды, Имунофан

Введение

Среди большой группы иммуновоспалительных заболеваний органа зрения эндогенные увеиты остаются широко распространенной патологией сосудистой оболочки глаза у взрослых и детей. В детском возрасте увеиты протекают особенно тяжело, для них характерно хроническое рецидивирующее течение и большое количество осложнений [1]. В настоящее время основными средствами патогенетической терапии хронических эндогенных увеитов являются глюкокортикостероиды [2, 3].

Следует отметить, что глюкокортикостероиды являются наиболее эффективным средством лечения большинства хронических воспа-

лительных заболеваний, поскольку оказывают влияние на все фазы воспаления, независимо от его природы [4]. Лечебное действие глюкокортикостероидов обусловлено мощным противовоспалительным эффектом, который связан с ингибирующим действием на клетки воспаления и их медиаторы, включая продукцию провоспалительных цитокинов и их взаимодействие с клетками-мишенями [4]. Однако терапевтическая эффективность стероидов при лечении хронических увеитов составляет не более 50% и обеспечивает только частичную ремиссию [3].

Пациенты с хроническими иммуновоспалительными заболеваниями получают стероидные препараты

в течение длительного времени (годы), а иногда пожизненно. В процессе длительной стероидной терапии у значительной части больных формируется атипичная реакция на вводимые глюкокортикостероиды. В клинической практике можно выделить три основные формы атипичной реакции на стероидную терапию: низкая чувствительность, стероидная резистентность, стероидная зависимость.

Низкая чувствительность к стероидной терапии проявляется отсутствием выраженного терапевтического действия, что требует увеличения дозы глюкокортикостероидных препаратов. Однако с повышением дозировки возрастает и выраженность побочных эффектов. Увеличение дозировки стероидных препаратов лишь на короткое время обеспечивает повышение противовоспалительного и терапевтического действия. В дальнейшем формируется стероидная резистентность к проводимой терапии.

Известным способом повышения эффективности проводимой терапии является совместное применение стероидных и цитостатических препаратов у больных системными аутоиммунными заболеваниями [5, 6]. Однако такая комплексная терапия вызывает усиление имеющихся побочных эффектов вплоть до развития токсических кризов.

Кроме возникновения резистентности в процессе длительной те-



Таблица 1. Клинические формы увеитов

Клиническая форма увеита	Одностороннее поражение	Двустороннее поражение	Всего, абс. (%)
Передний	2	4	6 (15%)
Периферический	4	16	20 (50%)
Задний	2	6	8 (20%)
Панувеит	–	6	6 (15%)

рапии глюкокортикостероидными препаратами в клинической практике встречаются стероидорезистентные формы заболевания. Нередки случаи формирования у пациентов стероидной зависимости, когда рецидив заболевания возникает в ближайшие 2–3 недели после успешно проведенного курса терапии и последующей отмены глюкокортикостероидных препаратов. В настоящее время не существует лекарственных средств, способных преодолевать атипичные реакции на стероидную терапию. Нами было проведено исследование с целью разработки метода лекарственной терапии, позволяющего преодолевать атипичные реакции на применение глюкокортикостероидов у детей с иммуновоспалительными заболеваниями.

Материалы и методы

Клинические исследования проведены на базе МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца совместно с ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. В исследование было включено 40 пациентов (дети 3–15 лет) с хроническими эндогенными увеитами различной локализации (табл. 1) и этиологии (табл. 2). Длительность заболевания составила от 1 года до 9 лет. Все пациенты длительно получали традиционную противовоспалительную терапию: стероидные препараты местно в инстилляциях и парабульбарно ($n = 40$), системно (внутри в таблетках) ($n = 12$), в сочетании с циклоспорином ($n = 6$). По эффективности проводимой терапии все пациенты были разделены на низко-терапевтические группы. Низкая чувствительность к проводимой стероидной терапии – отсутствие выраженного терапевтического действия, требующее повышения дозы лекарственного

препарата, – отмечена у 20 пациентов. В данной группе больных применение стандартной дозы дексаметазона (0,5 мл парабульбарно в сочетании с трехкратными инстилляциями в конъюнктивальную полость) не оказывало ожидаемого противовоспалительного эффекта и практически не меняло клиническую картину увеита.

Резистентность к кортикостероидной терапии – реакция организма, при которой увеличение дозы лекарственного вещества не вызывает достижения адекватного терапевтического эффекта, – выявлена у 11 пациентов. Учитывая длительное и тяжелое течение увеита с развитием осложнений у пациентов данной группы, местная стероидная терапия была усилена системной терапией (преднизолоном – у 5 больных, циклоспорином – у 6 больных). Однако даже при увеличении дозы лекарственных препаратов не удалось добиться противовоспалительного эффекта и достичь ремиссии заболевания. У 7 детей данной группы клинически отмечался вялотекущий увеит с постепенным прогрессированием осложнений. У 4 детей с ревматоидными увеитами клинически отмечали обострение суставного и увеального процесса, несмотря на сочетанную терапию (дексаметазон + метотрексат, дексаметазон + циклоспорин).

У 9 пациентов отмечено формирование лекарственной зависимости (лекарственная зависимость – возникновение рецидива заболевания после успешно проведенного курса терапии при снижении дозы глюкокортикостероидных препаратов, так называемый синдром отмены). Пациенты данной группы хорошо отвечали на проводимую стероидную терапию. Применение стандартных схем терапии (де-

Таблица 2. Этиологическая структура хронических увеитов

Этиология	Количество пациентов, n (%)
Инфекционные	12 (30%)
Инфекционно-аллергические	8 (20%)
Аутоиммунные	14 (35%)
Идиопатические	6 (15%)

ксаметазон 0,5 мл парабульбарно 1 р/сут в течение 10 дней в сочетании с трехкратными инстилляциями 0,1% раствора дексаметазона) обеспечивали хороший противовоспалительный эффект. Однако неоднократные попытки отмены дексаметазона с медленным снижением дозы в течение 3–4 недель приводили к развитию нового обострения увеита в ближайшие сроки после отмены препарата (от 2 недель до 1 месяца).

У 10 детей диагностирована непереносимость глюкокортикостероидных препаратов. В данной группе пациентов применение стандартных дозировок и схем терапии сопровождалось развитием местных и/или системных побочных эффектов (табл. 3). Снижение разовой дозы или кратности введения стероидных препаратов не обеспечивало необходимого противовоспалительного эффекта.

С целью коррекции атипичной реакции на кортикостероидные препараты нами был предложен принцип регуляторной патогенетической терапии, основанный на экспериментальных данных о восстановлении под действием регуляторных пептидов чувствительности лейкоцитарных клеток к дексаметазону [7]. В качестве регуляторного пептида нами был использован гексапептид Имунофан. Препарат обладает выраженным регуляторным действием на клетки иммунной [8] и окислительно-антиокислительной системы [9], а также регулирует активность АТФ-зависимых транспортных систем [10].

Имунофан (0,005% раствор для инъекций) назначали курсами в дозе 0,5–5 мкг/кг массы тела, ежедневно или через день в течение 10–20 дней. Способ введения и схема терапии варьировали и определялись клинической формой увеита



Таблица 3. Осложнения стероидной и комбинированной терапии у больных с увеитами

Осложнения	Количество пациентов, n (%)
Анемия, снижение массы тела	4 (10%)
Боли в нижних конечностях	2 (5%)
Гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	6 (15%)
Головные боли, ухудшение памяти	4 (10%)
Нефрит	1 (2,5%)
Осложненная катаракта	30 (75%)
Панкреатит	2 (5%)
Повышение внутриглазного давления	4 (10%)
Синдром Кушинга	2 (5%)
Стоматит	2 (5%)
Токсический гепатит (метотрексат)	1 (2,5%)
Увеличение массы тела, эндокринопатия	4 (10%)
Эпителиально-эндотелиальная дистрофия	5 (12,5%)

и чувствительностью к проводимой терапии (клинико-терапевтической группой).

При поражении передних отделов глаза (кератиты, кератоувеиты) Имунофан вводили субконъюнктивально по 0,5 мл 1 р/сут ежедневно, курс лечения 7–10 инъекций. При недостаточно выраженной положительной динамике и имеющейся резистентности к стероидной терапии местное введение Имунофана сочетали с внутримышечным введением препарата (по 1,0 мл ежедневно). При поражении преимущественно задних отделов глаза (периферические, задние увеиты, ретиноваскулиты) и генерализованных увеитах Имунофан вводили парабульбарно по 0,5–1,0 мл в сочетании с внутримышечным введением данного препарата 1 р/сут ежедневно, курс лечения 15–20 инъекций.

У больных со стероидной зависимостью отмену стероидного препарата проводили более длительно – в течение 2–3 недель на фоне применения Имунофана. Регуляторный пептид вводили внутримышечно по 1,0 мл ежедневно в течение 5 дней, далее через день, курс 10 инъекций.

Эффективность терапии оценивали по клинико-иммунологическим показателям, в том числе по

динамике количества аутоантител, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), скорости оседания эритроцитов (СОЭ), и по улучшению клинического течения заболевания. Повторные курсы проводили по результатам динамики клинических и иммунологических показателей через 1–3–6 месяцев.

Результаты и их обсуждение

Исследование, проведенное у больных с хроническими увеитами, длительно получающих стероидную терапию, показали, что назначение регуляторного пептида Имунофан уже после первого курса применения позволяет добиться ремиссии воспалительного процесса у 38% больных, резистентных к стероидной терапии. Положительная клиническая динамика наблюдается у большинства больных на 4–6-е сутки от начала терапии. Клинически отмечается исчезновение преципитатов, уменьшение клеточной взвеси и частичное рассасывание помутнений в стекловидном теле, уменьшение экссудативных реакций, рубцевание хориоретинальных очагов. После проведенного лечения отмечается улучшение большинства иммунологических показателей: снижение СОЭ, количества ЦИК, концентрации провоспалительных медиаторов, снижение аутоенсибилизации к антигенам роговицы, хрусталика и сетчатки; исчезновение показателей вирусной репликации.

При систематическом применении Имунофана курсами в течение года эффективность противорецидивной терапии возрастает, что позволяет стабилизировать увеальный процесс в 15% случаев, а в 75% случаев достичь стойкой ремиссии.

Следует также подчеркнуть, что применение регуляторного пептида Имунофана позволяет не только добиться стабилизации воспалительного процесса у больных, получающих системную терапию, но и снизить дозу получаемых стероидных препаратов.

Выводы

Включение в схему лечения регуляторного пептида Имунофан поз-

воляет повысить эффективность терапии у больных с хроническими увеитами, добиться стойкой ремиссии заболевания и избежать синдрома отмены глюкокортикостероидов. Полученные клинические данные позволяют рассматривать Имунофан как эффективное средство для преодоления стероидной резистентности у больных, получающих глюкокортикостероидные препараты [11].

Клинический пример

Больной 3., 8 лет. Клинический диагноз: хронический ювенильный олигоартрит. Двусторонний хронический вялотекущий иридоциклит, осложненное течение. Осложненная катаракта OD < OS, лентовидная дистрофия роговицы OD < OS.

Наблюдался в НИИ ревматологии РАМН. Базовая терапия в течение последних 2 лет включает три группы препаратов (нестероидные противовоспалительные препараты, стероиды и цитостатик): Вольтарен 25 мг 3 р/сут; метотрексат 1 таб. 3 р/нед; Кеналог 40 или Дипроспан внутрисуставное введение 1 р/нед. Кроме того, местно применяется дексаметазон 0,1% и Наклоф 3 р/сут инстилляцией. Однако несмотря на проводимую терапию, в течение полугода отмечались непрерывные обострения суставного синдрома и увеита.

Клинически диагностирована резистентность к проводимой терапии и дальнейшее прогрессирование заболевания: суставные боли (в коленных и тазобедренных суставах) усилились, появились ночные боли, отмечено формирование сгибательных контрактур. Увеит носит непрерывно рецидивирующий характер. Из-за развития и прогрессирования поствоспалительных осложнений (дистрофия роговицы, катаракта) резко снижена острота зрения (слева 0,01; справа 0,7). Кроме того, применение базовой терапии сопровождается явлениями интоксикации (субфебрилитет, снижение массы тела, анемия).

При иммунологическом обследовании выявлено увеличение суммарного IgG (2300 мг%), СОЭ



до 40 мм/ч, усиление аутоенсибилизации (титр антител к тканям роговицы, хрусталику, S-антигену сетчатки 1:512) и сенсибилизации к вирусу простого герпеса (до 8–10% в реакции бласттрансформации лимфоцитов при норме до 2,5%).

При поступлении ребенка в отделение патологии глаз у детей Московского НИИ глазных болезней им. Гельмгольца базовая терапия была усилена местными парабульбарными инъекциями дексаметазона 0,3 мл с Дициноном 0,3 мл ежедневно. Учитывая отсутствие положительной динамики в течение недели, для купирования явления острого воспаления и повышения чувствительности к проводимой комплексной терапии принято решение добавить в схему лечения регуляторный пептид

Имунофан, обладающий противовоспалительным и иммунорегуляторным действием. Лекарственное средство вводили 1 р/сут в течение 2 недель, чередуя внутримышечный и парабульбарный способы введения препарата.

После завершения курса комплексной терапии отмечено исчезновение суставного болевого синдрома, улучшение подвижности в коленных и тазобедренных суставах, нормализация ревматологических проб и СОЭ (5 мм/ч), исчезли симптомы интоксикации. Кроме того, купировалось воспаление со стороны сосудистой оболочки глаза, повысилась острота зрения справа до 0,9; слева до 0,02.

При иммунологическом обследовании после проведенной комплексной терапии с использованием

Имунофана отмечается нормализация уровня сывороточных иммуноглобулинов, уменьшение титра антител к аутоантигенам глаза до 1:128 и значительное снижение сенсибилизации к вирусу простого герпеса (до 4% в реакции бласттрансформации лимфоцитов).

Побочных реакций при проведении комплексной терапии отмечено не было. Последующее наблюдение продемонстрировало наступление ремиссии и в отношении ревматологических и офтальмологических симптомов сроком более 8 месяцев. Проведение последующих противорецидивных курсов комплексной терапии Имунофаном позволило добиться более благоприятного течения заболевания: вместо непрерывно рецидивирующего течения – редкие рецидивы (2–3 раза в год). 🌟

Литература

1. Катаргина Л.А., Хватова А.В. Эндогенные увеиты у детей и подростков. М.: Медицина, 2000. 320 с.
2. Катаргина Л.А., Архипова Л.Т. Увеиты: патогенетическая иммуносупрессивная терапия. М., 2004. 99 с.
3. Raizman M. Corticosteroid therapy of eye diseases. Fifty years later // J. Arch. Ophthalmol. 1996. Vol. 114. № 8. P. 1000–1001.
4. Машковский М.Д. Лекарственные средства. 30-е изд. Харьков: Торсинг, 1998. Т. 2. С. 28–30.
5. Kötter I, Dück H., Saal J. et al. Therapy of Behcet's disease // Ger. J. Ophthalmol. 1996. Vol. 5. № 2. P. 92–97.
6. Nussenblatt R.B., Palestine A.G., Chan C.C. Cyclosporin A therapy in the treatment of intraocular inflammatory disease resistant to systemic corticosteroids and cytotoxic agents // Am. J. Ophthalmol. 1983. Vol. 96. № 3. P. 275–282.
7. Шмарина Г.В. Механизмы фармакологической регуляции процессов активации и гибели лимфоцитов периферической крови: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1996. 22 с.
8. Караулов А.В. Клинико-иммунологическая эффективность применения Имунофана при оппортунистических инфекциях // Лечащий врач. 2000. № 5–6. С. 28–29.
9. Величко Т.В. Применение Имунофана в комплексной терапии эндогенных увеитов у детей: дис. ... канд. мед. наук. М., 2005. 154 с.
10. Новиков С.А. Гидрофильные гексапептиды – новый класс регуляторов АТФ-зависимых транспортных белков множественной лекарственной устойчивости: дис. ... канд. мед. наук. М., 2008. 88 с.
11. Средство преодоления стероидной резистентности: патент на изобретение № 2404792. М., 2008.

Management of atypical response to steroids in children with immuno-inflammatory disorders

T.V. Velichko¹, V.V. Lebedev¹, L.A. Katargina², O.S. Slepova²

¹ Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor (Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-Being Surveillance)

² Helmholtz Moscow Research Institute of Eye Diseases

Contact person: Tatyana Vladimirovna Velichko, tv@ax.ru

Different clinical types of atypical response to steroids are rewied in children with chronic immuno-inflammatory disorders. For the management of atypical response, regulatory peptide Imunofan may be recommended due to the effects on immune and redox-systems cells. In steroid resistant patients, regulatory peptide Imunofan enhances efficacy of anti-inflammatory therapy, promotes induction of remission and improve the prognosis.

Key words: immuno-inflammatory disorders, uveitis, corticosteroids, steroid resistance, regulatory peptides, Imunofan



Российский
национальный
исследовательский
медицинский
университет
им. Н.И. Пирогова,
кафедра
инфекционных
болезней
у детей № 2
педиатрического
факультета

Опыт применения Анаферона в педиатрической практике

О.В. Шамшева

Адрес для переписки: Ольга Васильевна Шамшева, ch-infection@mail.ru

В статье проводится обзор клинических исследований по применению препарата Анаферон. Анаферон – противовирусное средство с иммуномодулирующей активностью, многолетний опыт применения которого доказал эффективность и безопасность препарата в лечении и профилактике широкого спектра вирусных и бактериальных инфекционных заболеваний у детей. Ключевыми механизмами действия Анаферона являются индукция эндогенных интерферонов I и II типов, а также аллостерическая модуляция рецептора интерферона гамма. Авторы отмечают, что высокая безопасность препарата, возможность его применения у детей с 1-месячного возраста, отсутствие привыкания позволяют рекомендовать Анаферон в качестве препарата выбора для лечения и профилактики инфекционных заболеваний различной этиологии.

Ключевые слова: острые респираторные заболевания, острые кишечные инфекции, противовирусная терапия, Анаферон, Анаферон детский

Введение

Инфекционные болезни остаются самыми распространенными в детском возрасте, среди которых одно из ведущих мест занимают острые респираторные заболевания и острые кишечные инфекции. Ежегодно в мире регистрируется более миллиарда случаев острых респираторных заболеваний и столько же острых кишечных инфекций.

Наиболее часто болеют дети, посещающие школьные и дошкольные учреждения, что напрямую связано с увеличением числа кон-

тактов. Прежде всего речь идет об острых респираторных заболеваниях и гриппе, которые на первом году посещения ребенок переносит в среднем 8 раз, на втором году – 4–6 раз, на третьем – 3–4 раза. Всего в общей сложности в 2012 г. в стране острыми инфекциями верхних дыхательных путей переболело 28 млн 423 тыс. 135 человек, из которых 67% – дети до 14 лет. Показатель заболеваемости составил 19 896,3 на 100 тысяч человек, а у детей до 14 лет – 87 391,6 на 100 тысяч человек. По-прежнему остается высокой заболеваемость

острыми кишечными инфекциями. Если в 2002 г. в стране было зарегистрировано 635 514, то в 2012 г. – 808 585 случаев острых кишечных инфекций. Среди заболевших более 60% детей, среди них большинство в возрасте до 3 лет. Несомненным достижением в области изучения острых респираторных заболеваний и острых кишечных инфекций следует считать их этиологическую расшифровку. Скрининговое обследование показало, что около 60% всех диарейных заболеваний вызываются вирусами, при этом чаще всего ротавирусами (80%), реже – астро-, калици- и аденовирусами (15%) и в 5% случаев причиной заболевания являются ассоциации вирусов. Около 12% острых кишечных инфекций вызываются бактериями, этиология 28% остается не уточненной.

В структуре острых респираторных заболеваний также преобладают острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) (90–95%). На долю бактериальных и других острых респираторных заболеваний (вызванных стафилококками, реже стрептококками, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma* spp., грибами и др.) приходится 5–10%.

Диагностика ОРВИ

Среди причин тотальной распространенности ОРВИ можно вы-



делит наличие чрезвычайного множества респираторных патогенов, формирование типоспецифического постинфекционного иммунитета и легкость передачи возбудителей. Тем не менее сформированный в процессе эволюции преимущественный тропизм к тому или иному участку респираторного тракта дает возможность выделить характерные признаки, что упрощает дифференциальную диагностику заболеваний и позволяет своевременно назначить этиотропные средства.

Так, для парагриппа характерны симптомы поражения слизистой гортани, что в 50% случаев проявляется синдромом крупа. Аденовирусной инфекции свойственно поражение слизистой оболочки носоглотки с вовлечением в процесс лимфоидных образований с формированием фаринготонзиллита, фарингита. При респираторно-синцитиальной инфекции патологический процесс начинается с поражения слизистой мелких и средних бронхов, что клинически проявляется экспираторной одышкой. Начальным симптомом гриппозной инфекции является трахеит, а риновирусной – ринит.

Таким образом, топоческая диагностика занимает центральное место в системе клинических ориентиров в ОРВИ. В принципе выявление патогномичного для данной инфекции симптома является центральным звеном в диагностике заболевания [1]. Так, например, особенностью клинической картины всех калицивирусных инфекций является наличие симптомокомплекса поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в виде тошноты, рвоты и боли в животе, в то время как для шигеллеза характерен колитический синдром, что связано с тропностью *Shigella* spp. к слизистой оболочке толстого кишечника.

Иммуотропные препараты в терапии ОРВИ

Представление о тропности поражения (то есть инициации инфек-

ционного процесса лишь в случае нахождения, узнавания и связывания возбудителя со специфическим родственным рецептором в тропном органе) позволило определить главный принцип лечения инфекционного больного – этиотропный. В настоящее время разработаны схемы лечения на основании использования этиотропных, патогенетических и симптоматических средств. Многочисленными исследованиями показано, что у больных ОРВИ своевременное назначение Анаферона, Альгирема или Арбидола приводит к сокращению клинических проявлений в 1,5–2 раза по сравнению со стандартной терапией.

Перспективным направлением современной терапии подобных инфекций у детей является использование иммуотропных препаратов, в частности индукторов эндогенного интерферона (ИФН). Индукторы интерферона обладают универсально широким диапазоном антивирусной активности (этиотропное действие) и выраженным иммуномодулирующим эффектом. На фоне их применения синтез эндогенного интерферона сбалансирован, контролируется организм, что предотвращает ряд побочных эффектов, характерных для экзогенно вводимых интерферонов. Однократное введение классических индукторов приводит к длительной, а в некоторых случаях неоправданно продолжительной циркуляции эндогенного интерферона (до 120 часов и более) [2]. Одним из индукторов эндогенных интерферонов альфа и гамма, широко используемых в комплексной терапии вирусно-бактериальных инфекций у детей, является отечественный препарат Анаферон детский. В процессе производства данного препарата используется технологическая обработка исходного вещества, которая приводит к высвобождению особой физико-химической, биологической и фармакологической активности, названной релиз-активностью. Таким образом, Анаферон детский

содержит аффинно очищенные антитела к ИФН-гамма в релиз-активной форме [3].

Релиз-активные антитела к ИФН-гамма оказывают специфическое модифицирующее действие на антиген, к которому они выработаны [3], вызывая конформационные (пространственные) изменения в молекуле ИФН-гамма. Кроме того, было выявлено, что релиз-активные антитела к ИФН-гамма усиливают взаимодействие ИФН-гамма с его рецептором (увеличивают количество ИФН-гамма, связавшегося с рецептором) и изменяют аффинность взаимодействия ИФН-гамма с антителами к ИФН-гамма [4, 5].

В серии доклинических исследований было показано, что при профилактическом и/или лечебном пероральном введении релиз-активных антитела к ИФН-гамма обладают противовирусным действием по отношению к РНК- и ДНК-содержащим вирусам и иммуотропной активностью. Противовирусное и иммуотропное действие реализуется за счет влияния на функциональную активность естественных факторов иммунной защиты (клеточный, гуморальный иммунный ответ, фагоцитарная активность нейтрофилов и макрофагов). Широкий спектр иммуотропных эффектов препарата связан с вовлечением в реализацию фармакологической активности системы интерферонов, в частности ИФН-гамма, индукция которого является ключевым механизмом его действия [4–8].

Так же как и другие индукторы интерферонов, Анаферон детский способствует выработке эндогенных интерферонов. Однако в отличие от классических индукторов Анаферон детский оказывает избирательное влияние на продукцию эндогенных ИФН альфа и гамма в зависимости от присутствия вируса в организме. Избирательность действия Анаферона проявляется в том, что в острый период вирусной инфекции он активизирует все виды продукции интерферонов



(спонтанная и стимулированная/индуцированная продукция). Это приводит к повышению сывороточной концентрации ИФН альфа и гамма до уровня, достаточного для борьбы с инфекцией. По мере элиминации вируса и в периоде реконвалесценции стимулирующее влияние Анаферона детского на интерферогенез снижается. Это приводит к тому, что уже к моменту окончания приема препарата (лечебная схема предусматривает прием препарата в течение 5–7 дней) отмечается уменьшение содержания интерферонов в сыворотке до достижения нормального уровня без развития состояния гипореактивности. В этот период действие Анаферона детского проявляется более высокими (по сравнению с плацебо) уровнями индуцированной продукции ИФН альфа и гамма, отражающими функциональные возможности системы ИФН в случае развития повторной инфекции. Аналогичное влияние Анаферон детский оказывает при профилактическом применении [3].

Таким образом, в зависимости от того, имеется ли контакт с вирусами, Анаферон детский действует по-разному. Во время инфекции препарат активно стимулирует продукцию интерферонов, увеличивает экспрессию и связывающую способность рецепторов ИФН-гамма. Вне контакта с вирусами препарат повышает функциональные резервы системы интерферонов и поддерживает организм ребенка в состоянии высокой готовности к защите от вирусов. Следует отметить, что способность влиять на рецепцию ИФН-гамма также отличает Анаферон детский от других индукторов. Оптимизация лиганд-рецепторных взаимодействий молекул ИФН-гамма с его рецептором может лежать в основе физиологического характера действия Анаферона детского. В условиях более полного взаимодействия молекул ИФН с рецепторами быстрее реализуются регуляторные эффекты ИФН-гамма. С одной стороны, это приводит

к более быстрому включению иммунного ответа, а с другой – по каналам обратной связи быстрее прекращается стимуляция системы ИФН [9, 10].

Описанные свойства Анаферона детского позволяют применять его повторными лечебными и профилактическими курсами без излишней стимуляции ИФН, а следовательно, без риска развития истощения иммунной системы и развития стадии гипореактивности, что возможно при использовании других индукторов ИФН. Этим же обусловлена и возможность применения Анаферона детского у пациентов из групп риска, иммунная система которых требует более сбалансированного влияния [9]. Все вышесказанное свидетельствует о широких терапевтических возможностях Анаферона детского, и с учетом того, что препарат разрешен к применению у детей в возрасте от 1 месяца и старше, позволяет считать его препаратом выбора в педиатрической практике.

Анаферон детский в лечении и профилактике гриппа и ОРВИ у детей

В настоящее время проведено довольно внушительное число исследований, подтверждающих эффективность и безопасность Анаферона детского в лечении и профилактике гриппа и ОРВИ у детей [11, 12]. Эксперты отмечают, что большинство исследований являлись сравнительными, рандомизированными и носили проспективный характер. Значительная часть работ предусматривала применение плацебо-контроля и различных методов маскирования (простое и двойное ослепление) [11].

В рамках экспертной оценки 10-летнего клинического опыта применения Анаферона детского, прозвучавшей на XX Национальном конгрессе «Человек и лекарство», профессор Е.Г. Кондюрина отметила, что за прошедшее десятилетие клинические исследования Анаферона проходили более чем в 40 городах

России, в их проведении участвовали более 50 научных центров, а количество пациентов-участников приблизилось к 6000.

Наиболее широко Анаферон детский применяется для лечения и профилактики острых респираторных вирусных инфекций. Это обуславливает и преобладание исследований, посвященных данной теме. В доступных источниках литературы можно найти сведения о 27 сравнительных исследованиях, посвященных использованию Анаферона при данной патологии у детей в возрасте от 1 месяца до 15 лет. Подавляющее большинство исследований были рандомизированными, а пять исследований были проведены с двойным слепым плацебо-контролем [11, 12].

Так, по данным двухцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, профилактическое применение Анаферона детского в группе общей численностью более 200 человек позволило уменьшить среднее число эпизодов ОРВИ в 2,3 раза по сравнению с группой плацебо ($p < 0,05$) и сократить в 1,7–2 раза частоту бактериальных осложнений [13, 14].

Лечебное действие Анаферона детского в ходе многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого клинического исследования проявилось в сокращении продолжительности основных симптомов гриппа на 24–43 часа. Так, продолжительность гипертермии составила $54 \pm 3,1$ часа против $88,1 \pm 2,9$ часа в группе плацебо ($p < 0,05$), продолжительность катаральных симптомов – $91,6 \pm 5,7$ и $134,4 \pm 9,1$ часа в основной группе и группе плацебо соответственно ($p < 0,05$). Согласно данным иммунофлюоресценции и культурального метода, использованных для установления этиологии респираторных инфекций, Анаферон детский оказался эффективным в терапии ОРВИ, вызванных вирусами гриппа (А, В), парагриппа, респираторно-синциальным вирусом, а также в случае микст-инфекции (комбинация



вируса гриппа А и аденовирусов, вируса парагриппа и др.) [15–17]. Следует отметить, что Анаферон детский широко применяется для профилактики и лечения вирусных инфекций у детей из групп риска по развитию ОРВИ и осложнений. К данным группам можно отнести детей с наличием вторичных иммунодефицитных состояний, а также детей с сопутствующей патологией, ограничивающей возможность применения фармакотерапевтических способов профилактики ОРВИ [11]. Исследования профессора Н.К. Перевозицкой (Кемерово) показали целесообразность включения Анаферона детского в программу ведения часто болеющих детей с патологией лимфоузлов. Доказано, что использование профилактических курсов Анаферона детского в 2,5 раза снижает заболеваемость ОРВИ у данной категории детей. При этом профилактическое действие после завершения 3-месячной реабилитационно-профилактической программы сохраняется еще в течение 1,5–2 месяцев (общий период наблюдения – 5 месяцев). Кроме клинических эффектов у часто болеющих детей, получающих Анаферон детский, отмечается элиминация микроорганизмов со слизистой оболочки носоглотки. При этом выявляемость золотистого стафилококка снизилась в 1,5 раза, а положительные мазки на гемолитический стрептококк выявлялись в 6 раз реже, чем в контрольной группе. В назоцитограммах детей, получивших курс Анаферона детского, отмечалось достоверное повышение количества цилиндрического эпителия, уменьшение сенсибилизации слизистой оболочки носоглотки, снижение индекса адсорбции плоского эпителия, что косвенно подтверждало уменьшение содержания микроорганизмов на слизистых оболочках верхних дыхательных путей. При применении Анаферона детского регистрировалось достоверное повышение активности лизоцима, увеличение уровня IgA и sIgA в носовом секрете [18–20].

Анаферон детский в лечении и профилактике ОРВИ у детей, страдающих atopическими заболеваниями

Большой опыт применения Анаферона детского как противовирусного препарата и индуктора интерферонов, прежде всего ИФН-гамма, накоплен педиатрами и аллергологами у детей, страдающих atopическими заболеваниями. Рандомизированные сравнительные и плацебоконтролируемые исследования были проведены на базах Центра здоровья детей и подростков (Москва), СибГМУ (Томск), НГМУ (Новосибирск), ЧелГМА (Челябинск), а также в Днепропетровске [21–26]. Профилактический прием Анаферона детского позволил в 2–2,5 раза уменьшить число детей, перенесших острые респираторные инфекции в эпидемический период, и в 3,5 раза сократить заболеваемость ОРВИ. Кроме того, под влиянием препарата сократилась частота вирус-индуцированных обострений аллергических заболеваний. Например, среднее число обострений бронхиальной астмы в группе детей, получавших Анаферон, составило $0,43 \pm 0,08$ по сравнению с $0,88 \pm 0,02$ в группе плацебо ($p < 0,05$).

Исследование лечебной эффективности Анаферона детского при ОРВИ у детей с atopическими заболеваниями продемонстрировало способность препарата сокращать выраженность и продолжительность синдрома интоксикации и катаральных явлений, а также хорошую переносимость Анаферона. В НИИ гриппа МЗ РФ было показано, что включение Анаферона детского в комплексную терапию 100 детей в возрасте от 6 месяцев жизни с дермато- и респираторными atopозами в анамнезе и сочетанным поражением респираторного и желудочно-кишечного тракта привело к достоверному уменьшению доли лиц с повышенной температурой тела уже через 1 день приема препарата, по сравнению с группой, получавшей плацебо. Кроме того, через 3 дня достоверно сократилось число детей

с сохраняющимися симптомами интоксикации и желудочно-кишечными проявлениями, а через 4 дня – с катаральными явлениями в носоглотке и аускультативными изменениями в легких. В целом признаки острой инфекции были ликвидированы на 5-й день в основной группе и на 8-й – в группе плацебо-контроля. Клиническое улучшение сопровождалось повышением содержания сывороточного ИФН альфа и гамма на 2–3-й день болезни, уровня sIgA, CD3, CD16. Следует подчеркнуть, что к моменту выздоровления сывороточные уровни интерферонов нормализовались. Лечебный курс Анаферона привел к статистически значимому сокращению выделения вирусных антигенов в носовых ходах этих детей.

Анаферон детский в лечении острых кишечных вирусных инфекций

Широкое распространение ротавирусной инфекции в педиатрии объясняется высокой естественной восприимчивостью, особенно у детей раннего возраста. Ведущая роль в противовирусной защите, начиная с самого раннего этапа проникновения ротавируса в слизистую оболочку ЖКТ, принадлежит системе интерферонов. Благодаря ингибированию процессов транскрипции и трансляции вирусных матриц они способны подавлять репликацию многих РНК- и ДНК-содержащих вирусов [27, 28]. Эффективность включения Анаферона детского в схему лечения острых кишечных инфекций вирусной (ротавирусная и калицивирусная инфекции), вирусно-бактериальной природы, а также профилактики и лечения острых инфекций с сочетанным поражением респираторного и кишечного тракта была изучена и подтверждена рядом авторитетных специалистов [12, 27–32]. Было показано, что включение Анаферона детского в схему лечения пациентов с ОРВИ с поражением ЖКТ (адено-, корона-, калици- и ротавирусная инфекция) приводило к укорочению ли-



хорадки (в 1,3 раза), интоксикации (в 1,9 раза), катаральных симптомов (в 2,5 раза) и проявлений желудочно-кишечных дисфункций (в 1,4 раза), а также сокращало период выделения вирусных антигенов от реконвалесцентов и приводило к выписке детей в более ранние сроки [27, 32].

Плацебоконтролируемые исследования, проведенные в НИИ детских инфекций ФМБА, в ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, на кафедре детских инфекционных болезней РостГМУ, свидетельствуют о целесообразности включения Анаферона детского в комплексную терапию ротавирусных гастроэнтеритов [32]. Было продемонстрировано достоверное сокращение продолжительности основных проявлений заболевания у 29 детей в возрасте от 1 года до 8 лет. Так, симптомы интоксикации были купированы на 24–36 часов, лихорадка – на 48–50 часов, восстановление характера стула – на 2,3 дня раньше по сравнению с детьми, получавшими стандартную терапию.

Аналогичные данные, свидетельствующие о прекращении в 90% случаев выделения ротавируса на 5-е сутки лечения Анафероном, были получены Н.Х. Тхакушиновой и Н.Г. Соболевой [31]. Данный факт, по-видимому, обусловлен активирующим влиянием препарата на противовирусную резистентность и иммунный ответ, что обеспечивает ускоренную санацию организма от ротавируса, несмотря на известную склонность последнего к длительной персистенции [27, 28].

Отдельного внимания заслуживают данные, полученные в исследовании, проведенном под руководством профессора А.В. Горелова [32]. Применение Анаферона детского для лечения ротавирусной инфекции позволило предотвратить инфицирование детей в процессе пребывания в стационаре. Так, среди детей, получавших плацебо в составе комплексной терапии ротавирусной инфекции, к моменту выписки на 10% увеличилось число детей, у которых ме-

тодом ПЦР определялось наличие в фекальных массах вирусно-бактериальных микстов, в то время как в группе детей, получавших Анаферон детский, подобных явлений отмечено не было.

Таким образом, интерферогенная активность Анаферона детского при респираторных и кишечных инфекциях вирусной этиологии и их сочетании оказывает позитивное влияние на различные звенья гуморального и клеточного противовирусного иммунного ответа. В результате антивирусной и иммуномодулирующей активности Анаферона детского при лечении ротавирусной инфекции снижается концентрация вируса в пораженных тканях ЖКТ и повышается скорость его элиминации. Это имеет важное значение как для конкретного ребенка, так и для детской популяции в целом, поскольку предотвращает пролонгированное вирусывыделение реконвалесцентами и способствует снижению уровня спорадической и вспышечной заболеваемости.

Перспективы применения Анаферона в педиатрической практике не ограничиваются только вирусными инфекциями. В исследовании И.В. Бабаченко и соавт., показано, что включение Анаферона детского в лечение коклюшной инфекции у детей способствовало снижению частоты развития интеркуррентных ОРВИ в 2–2,5 раза по отношению к контрольной группе, сокращению частоты пневмоний и бронхитов с 50 до 20% [33].

Применение Анаферона детского при других инфекциях и иммунодефицитных состояниях

Наличие у Анаферона детского не только противовирусного действия, но и иммуномодулирующей активности позволяет эффективно его использовать на фоне вторичных иммунодефицитных состояний, хронических инфекций, которые наиболее трудно поддаются лечению в связи с высокой изменчивостью вирусов-возбудителей и их способностью подавлять иммунный ответ. По

результатам двойного слепого плацебоконтролируемого рандомизированного клинического исследования были сделаны выводы об эффективности и безопасности Анаферона детского при лечении ветряной оспы у детей [34]. Выявлено достоверное ($p < 0,001$) по сравнению с группой плацебо сокращение продолжительности заболевания и клинических симптомов ветряной оспы: лихорадка – в среднем на 2,8 дня, периода наличия новых высыпаний – на 3,7 дня, зуда кожи – на 2,3 дня, проявлений интоксикации – на 3,3 дня, периода увеличения лимфоузлов – на 1,5 дня. В целом при лечении Анафероном детским динамика ветряночных высыпаний была достоверно более быстрой, чем в группе плацебо.

Интересен опыт применения Анаферона у детей от 4 месяцев до 3 лет с ВИЧ-инфекцией, имевших перинатальный контакт с ВИЧ-инфекцией (стадии А1–В3). По данным В.Н. Тимченко, на фоне профилактического курса препарата происходило снижение частоты ОРВИ, причем четверть детей в группе вообще не заболели за период наблюдения, в то время как в контрольной группе заболеваемость ОРВИ была стопроцентной. В 2 раза снизилась доля детей с повторными ОРВИ. При оценке лечебной эффективности Анаферона детского у детей с ВИЧ-инфекцией и контактных по ВИЧ-инфекции (препарат применялся по стандартной лечебной схеме) было установлено, что продолжительность основных симптомов ОРВИ сокращается в 1,5–2,3 раза. Показана также безопасность применения Анаферона детского у ВИЧ-инфицированных детей раннего возраста [35].

В настоящее время имеются данные о применении Анаферона детского при инфекционном мононуклеозе, геморрагической лихорадке с почечным синдромом, псевдотуберкулезе и иерсиниозе, коклюше, тубулоинтерстициальном нефрите, энтеровирусном и менингококковом менингитах, а также при ОРВИ у детей с сопут-



ствующей кардиологической патологией [36–39].

Заключение

Собранная доказательная база, включающая в себя зарегистрированные и опубликованные клинические исследования с высоким уровнем доказательности, позволяет рекомендовать широкое применение Анаферона детского в практической медицине, в том числе в педиатрии. Особое

место Анаферон детский занимает в лечении гриппа и ОРВИ, что связано с физиологичным влиянием препарата на индуцированный интерферогенез, на систему ИФН-гамма. Анаферон детский не вызывает привыкания, что позволяет его использовать для лечения детей, склонных к частым респираторным инфекциям.

Широкий спектр противовирусной активности позволяет отнести

Анаферон детский к препаратам выбора при лечении детей с вирусными инфекциями, проявляющимися не только респираторными, но и другими, в том числе гастроинтестинальными, симптомами. Наконец, сочетание эффективности с высоким профилем безопасности играет особую роль в лечении вирусных инфекционно-воспалительных заболеваний у детей с аллергической и другой фоновой патологией. 🌸

Литература

1. Инфекционные болезни у детей / под ред. В.Ф. Учайкина, Н.И. Нисевич, О.В. Шамшевой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. С. 687.
2. Ершов Ф.И., Романцов М.Г., Мельникова И.Ю. Антивирусные препараты в практике педиатра: справ. практикующего врача. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 340 с.
3. Эпштейн О.И. Релиз-активность – от феномена до создания новых лекарственных средств // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2012. Т. 154. № 7. С. 62–67.
4. Мартюшев-Поклад А.В. Механизмы противовирусных и иммуномодулирующих эффектов сверхмалых доз антител к гамма-интерферону: дис. ... канд. мед. наук. Томск, 2003. 119 с.
5. Тарасов С.А. Экспериментальная фармакология Анаферона детского: спектр противовирусной активности и механизмы действия: дис. ... канд. мед. наук. Томск, 2012. 142 с.
6. Шерстобоев Е.Ю., Масная Н.В., Чурин А.А. и др. Иммунотропные эффекты потенцированных антител к интерферону-гамма человека // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2003. Прил. С. 81–84.
7. Эпштейн О.И., Бельский Ю.П., Шерстобоев Е.Ю. и др. Механизмы иммунотропных свойств потенцированных антител к человеческому интерферону-гамма // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2003. Прил. С. 34–36.
8. Васильев А.Н., Сергеева С.А., Качанова М.В. и др. Применение сверхмалых доз антител к гамма-интерферону в лечении и профилактике вирусных инфекций // Антибиотики и химиотерапия. 2008. Т. 53. № 1. С. 32–35.
9. Сизякина Л.П., Мельникова М.О. Иммуномодулирующие эффекты Анаферона детского, проявляющиеся при лечении детей с рецидивирующими респираторными инфекциями // Фармакотерапевтический альманах. Третий выпуск. СПб., 2009. С. 52–63.
10. Тарасов С.А., Качанова М.В., Горбунов Е.А. и др. Анаферон – эффективное средство для лечения и профилактики широкого спектра инфекционных заболеваний // Вестник международной академии наук. Русская секция. 2010. № 1. С. 23–27.
11. Самсыгина Г.А. Анаферон детский: результаты 5-летнего опыта применения для профилактики и терапии вирусных инфекций у детей // Педиатрия. 2008. № 6. С. 129–132.
12. Николаева И.В. Опыт применения Анаферона детского в лечении ОРВИ с гастроинтестинальным синдромом и вирусных диарей у детей. Обзор литературы // Эффективная фармакотерапия. Педиатрия. 2013. № 1. С. 8–12.
13. Образцова Е.В., Эрман Е.С., Осидак Л.В. и др. Эффективность препарата «Анаферон детский» в профилактике острых респираторных инфекций у детей раннего возраста // Детские инфекции. 2003. № 2. С. 44–48.
14. Осидак Л.В., Афанасьева О.И., Дринецкий В.П. и др. Анаферон детский – новое средство в терапии и профилактике гриппа и других ОРВИ у детей. Методическое пособие для врачей. СПб. – М., 2003. 23 с.
15. Учайкин В.Ф., Эпштейн О.И., Сергеева С.А. и др. Анаферон детский. Отечественный иммунокорректор с противовирусной активностью: пособие для врачей педиатров, инфекционистов. М., 2003. 31 с.
16. Сергеева С.А., Кладова О.В., Учайкин В.Ф. Лечение острых респираторных заболеваний со стенозирующим ларинготрахеобронхитом Анафероном детским // Детские инфекции. 2002. № 1. С. 44–46.
17. Афанасьева О.И., Осидак Л.В., Головачева Е.Г. и др. Результаты изучения лечебной эффективности препарата «Анаферон детский» при гриппе у детей // Детские инфекции. 2003. № 2. С. 48–53.
18. Куприна Н.П., Кокорева С.П., Семенченко Л.В. и др. Клинико-лабораторная эффективность применения «Анаферона детского» в комплексной терапии часто болеющих детей // Детские инфекции. 2005. № 3. С. 54–58.
19. Логвиненко Ю.И., Кондратьева Е.И., Матвеева Л.А. и др. Влияние Анаферона детского на местные факторы защиты у часто болеющих детей // Детские инфекции. 2006. № 4. С. 26–30.
20. Перевощикова Н.К., Басманова Е.Д., Казанская Т.В. Анаферон детский в программе реабилитации детей, часто болеющих ОРВИ на фоне патологии лимфоузлов точного кольца // Педиатрия. 2006. № 6. С. 65–69.



21. Малахов А.Б., Кондюрина Е.Г., Елкина Т.Н. и др. Современные аспекты профилактики респираторных инфекций у детей с атопией // Лечащий врач. 2007. № 7. С. 91–93.
22. Кондюрина Е.Г., Малахов А.Б., Ревякина В.А. Анаферон детский. Клинические и иммуностимулирующие эффекты в педиатрии // Фармакотерапевтический альманах. Первый выпуск. СПб., 2008. С. 80–87.
23. Кондюрина Е.Г., Елкина Т.Н., Штейнберг М.В. Профилактика респираторных инфекций при бронхиальной астме у детей раннего возраста // Педиатрия. 2006. № 5. С. 72–77.
24. Кондратьева Е.И., Шемякина Т.А., Голикова Е.В. и др. Неспецифическая профилактика острых респираторных заболеваний у детей с бронхиальной астмой // Педиатрия. 2007. № 2. С. 76–79.
25. Кондратьева Е.И., Неряхина С.В., Соболева Н.Г. Новые аспекты применения Анаферона в пульмонологии и педиатрической практике // Поликлиника. 2006. № 3. С. 17–19.
26. Ботьот Ю.К., Чабанюк О.В., Бородий Т.А. и др. Клінічно-імунологічне обґрунтування та прогнозування ефективності інтерферон-індукуючої терапії при гострих респіраторних вірусних інфекціях у дітей, хворих на бронхіальну астму // Буковинський медичний вісник. 2011. Т. 15. № 4. С. 17–19.
27. Дондурей Е.А., Осидак Л.В., Головачева Е.Г. и др. Эффективность Анаферона детского при смешанных инфекциях у детей // Детские инфекции. 2006. № 1. С. 55–60.
28. Симованьян Э.Н., Осидак Л.В., Тимченко В.Н. и др. Иммуноориентированная терапия при инфекционных заболеваниях в педиатрии // Поликлиника. 2007. № 1. С. 58–61.
29. Филиппова Г.М., Иванов И.В., Ефименко О.Е. и др. Применение Анаферона детского в комплексной терапии острых вирусно-бактериальных кишечных инфекций у детей // Инфекционные болезни. 2008. Т. 6. № 1. С. 65–68.
30. Тихомирова О.В., Ныркова О.И., Раздьяконова И.В. и др. Место противовирусной терапии в лечении острых кишечных инфекций у детей // Детские инфекции. 2008. № 4. С. 51–55.
31. Тхакушинова Н.Х., Соболева Н.Г. Современные возможности эффективного лечения ротавирусной инфекции у детей раннего возраста (результаты двойного слепого плацебоконтролируемого исследования лечебной эффективности Анаферона детского) // Педиатрия. 2012. Т. 91. № 1. С. 63–67.
32. Горелов А.В., Плоскирева А.А., Тхакушинова Н.Х. Клинико-вирусологическая оценка эффективности индуктора интерферона, содержащего антитела к гамма-интерферону в релиз-активной форме, в терапии острых вирусных кишечных инфекций // Инфекционные болезни. 2012. Т. 10. № 3. С. 3–7.
33. Бабаченко И.В., Ярв Н.Э., Калинина Н.М. и др. Опыт применения Анаферона детского в терапии детей, больных коклюшем // Детские инфекции. 2006. Приложение. С. 26.
34. Кладова О.В., Яблонская К.П., Ивахина Л.И. и др. Новое в терапии ветряной оспы у детей // Детские инфекции. 2010. № 2. С. 54–57.
35. Тимченко В.Н., Павлова Е.Б., Джангавадзе Н.Д. Лечение и профилактика острых респираторных заболеваний у детей, рожденных от ВИЧ-позитивных женщин // Фармакотерапевтический альманах. Второй выпуск. СПб., 2009. С. 98–104.
36. Фомин В.В., Удилова Е.Е., Бейкин Я.Б. и др. Патогенетическое обоснование иммунокорректирующей терапии при инфекционном мононуклеозе у детей // Детские инфекции. 2006. № 3. С. 23–26.
37. Чуйкова К.И., Попова О.А. Совершенствование терапии инфекционного мононуклеоза // Детские инфекции. 2012. № 4. С. 48–51.
38. Терентьева А.А., Кондратьева Е.И. Оценка эффективности применения анаферона детского для профилактики острых респираторных инфекций у детей с хроническим пиелонефритом // Педиатрия. 2011. Т. 90. № 1. С. 107–111.
39. Мартюшев-Поклад А.В., Дугина Ю.Л. и др. Перспективы исследования клинической эффективности анаферона детского при вирусных инфекциях // Поликлиника. 2005. № 2. С. 58–59.

Experiences with Anaferon in pediatric patients

O.V. Shamsheva

The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Department of children's infectious diseases № 2, Pediatric faculty

Contact person: Olga Vasilyevna Shamsheva, ch-infection@mail.ru

The studies of efficacy and safety of antiviral drug with immunomodulating activity (Anaferon) were analyzed. Longstanding experience proved its efficacy and safety in the treatment and prophylaxis of a wide spectrum of viral and bacterial infections in children. The key mechanisms of Anaferon action are induction of interferons I and II types production and allosteric modulation of interferon gamma receptor. Excellent safety profile, possibility of its combination with other medicines, absence of withdrawal have made it a drug of choice for the treatment and prophylaxis of various infections.

Key words: acute respiratory diseases, diarrheal diseases, antiviral, Anaferon, Anaferon for kids

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ОСТРЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

- широкий спектр противовирусной активности
- избирательное повышение продукции интерферонов в острый период инфекции
- усиление рецепции к интерферону-γ
- применение у детей с 1 месяца жизни

информация для специалистов Рег. № 000372/01



анаферон
детский



Реклама

Россия, 127473, г. Москва,
3-й Самотечный пер., дом 9
Тел./факс: (495) 684-43-33
e-mail: moffice@materiamedica.ru

www.anaferon.ru
www.materiamedica.ru



Первый
Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова,
кафедра
клинической
иммунологии
и аллергологии

Полиоксидоний в лечении и профилактике заболеваний ЛОР-органов и органов дыхания

И.В. Евсегнеева, В.Ф. Ликов, Д.В. Кокушков, З.В. Бицоева

Адрес для переписки: Ирина Валентиновна Евсегнеева, evsegneeve@mail.ru

В статье анализируется опыт применения иммуномодулятора Полиоксидоний у больных респираторными заболеваниями. Полиоксидоний обладает выраженной иммуномодулирующей активностью, оказывает неспецифическое защитное действие в отношении широкого спектра патогенов, основанное не на прямом угнетении микроорганизмов, а на стимуляции иммунитета макроорганизма. Кроме того, препарат обладает антитоксическими и антиоксидантными свойствами. В острый период заболевания Полиоксидоний рекомендуется назначать в комплексе с этиотропной терапией, а в период реабилитации или с целью профилактики инфекционных заболеваний возможно применение препарата в качестве монотерапии.

Ключевые слова: респираторные инфекции, иммуномодулирующая терапия, Полиоксидоний

Введение

Респираторные инфекции относятся к одним из самых социально значимых заболеваний человека. По данным ВОЗ, ежегодно каждый третий житель планеты переносит респираторную ин-

фекцию. Прирост респираторных инфекций регистрируется во многих странах мира вне зависимости от климатогеографической зоны и уровня социально-экономического развития страны. Глобализация способствует воз-

никновению новых инфекций, которые быстро распространяются и плохо поддаются традиционной терапии. Новые возбудители и штаммы уже известных патогенов легко преодолевают все социальные и биологические барьеры, порой вызывают тяжелые респираторные заболевания и социально-стрессорные расстройства у населения, а также приводят к экономическим потерям государства [1]. Кроме того, респираторные инфекции могут стать причиной обострения аллергических заболеваний, в частности, они вызывают до 70–80% обострений бронхиальной астмы. В связи с высокой частотой заболеваемости аллергическим ринитом и бронхиальной астмой (до 10–25% всего населения мира) проблема респираторных инфекций приобретает особое значение в реализации международных консенсусов и практических рекомендаций ведения этих больных.



Возможности иммуномодуляторов в терапии респираторных инфекций

В настоящее время проблема адекватной терапии респираторных инфекций не решена окончательно. Это связано с тем, что создание специфических методов иммунопрофилактики маловероятно, а повсеместное применение антибактериальной и противовоспалительной терапии не только не контролирует частоту этой патологии, а напротив, приводит к формированию хронических форм, увеличивает число резистентных возбудителей и аллергических заболеваний [2].

Проблема неоправданного назначения антибактериальных средств обсуждается уже более 20 лет. Так, антибиотики назначаются при лечении 70–80% респираторных инфекций, из них в 90–95% случаев инфекции вызваны различными вирусами. Микроорганизмы обладают столь мощной адаптационной способностью, что до сих пор не удалось создать ни одного антибиотика, к которому отдельные болезнетворные микроорганизмы не смогли бы выработать устойчивость. В Европе (прежде всего во Франции, Италии, Греции, Португалии и Великобритании) не менее 30% всех патогенов резистентны к антибиотикам, в США этот показатель достигает 60%. Возможной альтернативой неоправданной антибиотикотерапии при респираторных инфекциях может быть назначение вакцин и иммуномодуляторов, однако это должно быть обоснованно в каждом конкретном случае. Результаты клинического применения Полиоксидония убедительно доказывают возможность и необходимость такого применения.

Отечественный препарат Полиоксидоний относится к классу водорастворимых производных гетероцепных алифатических полиаминов. Данный класс соединений не имеет аналогов в мире как по структуре, так и по свойствам. Наличие в основной це-

пи макромолекулы третичного атома азота открывает практически неограниченные возможности получения модификатов с широким спектром физико-химических, физиологических и фармакологических свойств. Варьирование химического строения гетероцепного полиамина, а также химического строения модифицирующих агентов и степени модификации полиамина позволяет регулировать в широких пределах указанные выше свойства [3]. В настоящее время на рынке представлены три лекарственных формы препарата: лиофилизат для приготовления раствора для инъекций и местного применения, суппозитории и таблетки.

Исследования показали, что Полиоксидоний повышает иммунную резистентность организма в отношении заболеваний верхних и нижних дыхательных путей, вызванных самыми разными патогенными микроорганизмами. При этом препарат оказывает неспецифическое защитное действие от широкого спектра патогенов, основанное не на прямом угнетении микроорганизмов, а на стимуляции иммунитета макроорганизма. Кроме того, Полиоксидоний обладает выраженной антитоксической активностью, которая не определяется активацией иммунных механизмов. Препарат способен блокировать как растворимые токсические вещества, так и микрочастицы, оказывающие токсическое действие в отношении живых клеток, что особенно важно при развитии респираторной инфекции [4].

Применение Полиоксидония у часто и длительно болеющих пациентов

По результатам европейских исследований, в группу часто болеющих детей входят почти 5% популяции в возрасте от 3 до 6 лет включительно, все случаи инфицирования равномерно распределены между обоими полами. По российским данным, доля

Прием Полиоксидония на фоне выраженного воспалительного процесса позволяет быстро снизить проявления интоксикационного и болевого синдрома, добиться благоприятного исхода обострения хронической патологии ЛОР-органов.

часто болеющих детей колеблется в широком диапазоне – от 15 до 75%, тенденции к снижению в настоящее время не наблюдается [5].

Измененные параметры иммунного статуса, отмеченные у длительно и часто болеющих детей, запускают механизм формирования хронической воспалительной патологии. Профилактические мероприятия, направленные на усиление защитных свойств слизистых оболочек верхних дыхательных путей, должны осуществляться с помощью местного (сублингвального) применения иммуномодуляторов вследствие ведущей роли местной системы защиты, препятствующей проникновению патогенных микроорганизмов в организм.

В открытом сравнительном исследовании на большой выборке пациентов (n = 280) показана эффективность использования Полиоксидония в сочетании с витаминным комплексом (Ревит) для профилактики острых респираторных и других заболеваний верхних дыхательных путей. Включение Полиоксидония в схему лечения совместно с витаминотерапией приводило к снижению заболеваемости острыми респираторными заболеваниями и гриппом в 3 раза по сравнению с детьми, Полиоксидоний не получавшими (24 и 70 случаев соответственно); уменьшению частоты других воспалительных заболеваний (ангины, бронхиты, пневмонии, острые кишечные инфекции); повышению среднего показателя



школьной успеваемости благодаря тому, что дети реже пропускали занятия [6].

В Оренбурге М.В. Скачковым было проведено открытое контролируемое рандомизированное исследование с участием 360 часто болеющих респираторными инфекциями пациентов обоего пола в возрасте 18–60 лет. Пациенты наблюдались в течение 5 месяцев. В результате этих исследований авторы сделали вывод о том, что прием Полиоксидония (4, 36 и 48 мг/сут в течение 10 дней) по сравнению с применением витаминного комплекса позволил повысить эффективность профилактики респираторных инфекций у часто болеющих пациентов. Прием Полиоксидония также оправдан с позиций фармакоэкономической эффективности [7].

Эффект Полиоксидония был отмечен при профилактическом применении препарата у пациентов пожилого и старческого возраста, страдающих частыми сезонными вирусными инфекциями. Предсезонный прием препарата, независимо от способа введения, способствовал снижению частоты и длительности обострений и госпитализации по поводу обострений заболеваний, а также нормализации измененных показателей иммунного статуса [8].

Полиоксидоний в терапии ЛОР-патологии

Полиоксидоний применяется и в комплексном лечении гнойно-воспалительных заболеваний околоносовых пазух,

среднего уха, носоглотки, в том числе и у детей при хроническом аденоидите, гиперплазии глоточной миндалины и при сочетании хронического аденоидита и хронического тонзиллита. Открытые сравнительные исследования, проведенные на базах Российского государственного медицинского университета и Московского государственного медико-стоматологического университета, доказали высокую эффективность и безопасность препарата. На фоне комплексного лечения с использованием Полиоксидония у пациентов исчезали болевые ощущения, локальные проявления воспаления. Температура и формула крови нормализовывались в сроки от 2 до 5 дней (при традиционной терапии – через 6–17 дней от начала лечения) [8].

Следует отметить, что у пациентов, перенесших оперативное вмешательство по поводу ЛОР-патологии, скорость заживления и его качество были значительно выше, чем у больных, получавших стандартную терапию. По данным лабораторных методов исследования, у всех больных наблюдалось снижение лейкоцитоза и уменьшение палочкоядерного сдвига после терапии по сравнению с исходным уровнем, а также увеличение процентного содержания моноцитов периферической крови и тенденция к увеличению уровня гемоглобина. Отмечено повышение функциональной активности нейтрофилов.

У детей с хронической носоглоточной инфекцией монотерапия Полиоксидонием дала отличный и хороший клинический эффект в 85% случаев. Уже после первого закапывания в нос препарата уменьшались головная боль и симптомы интоксикации, на 4–5-й день от начала лечения происходила достоверная нормализация носового дыхания, в течение месяца после лечения у больных отмечалось уменьшение степени гипертрофии глоточной миндалины. Таких результатов при

стандартной терапии добиться практически невозможно. Более того, на фоне монотерапии Полиоксидонием происходила нормализация процессов спонтанного фагоцитоза гранулоцитов, которая сохранялась в течение следующих двух месяцев наблюдения, количество эозинофилов снижалось до нормы, достоверно и стойко увеличивался уровень лизоцима в назальном секрете и sIgA. Через месяц после лечения данным иммуномодулятором патогенная микрофлора не обнаруживалась [8].

Для часто болеющих детей характерна хроническая воспалительная патология лимфоглоточного кольца (хронический аденоидит, хронический тонзиллит, гипертрофия небных миндалин), которая сопровождается изменением ключевых иммунологических показателей. Аденонозиллярная гипертрофия рассматривается как следствие хронического антигенного раздражения. При объективном обследовании этой категории пациентов отмечаются изменение назоцитогаммы, увеличение микробного обсеменения. Таким пациентам было проведено лечение Полиоксидонием, который применялся по схеме 0,15 мг/кг в сутки ежедневно, курсом 10 дней [9]. После курса терапии отмечены:

- нормализация носового дыхания, исчезновение катаральных явлений;
- улучшение самочувствия: уменьшение головной боли, симптомов интоксикации;
- уменьшение степени гипертрофии глоточной миндалины, чего не происходит при использовании стандартной терапии;
- нормализация показателей назоцитогаммы;
- уменьшение бактериальной колонизации слизистой оболочки верхних дыхательных путей;
- нормализация показателей местного гуморального иммунитета, активация неспецифических факторов защиты слизистых (лизоцим);

Полиоксидоний действует на систему врожденного иммунитета: клетки моноцитарно-макрофагальной системы, нейтрофилы и естественные клетки-киллеры, вызывая повышение их функциональной активности при исходно сниженных показателях.



- снижение частоты ОРВИ, уменьшение тяжести их течения.

Ни в одном случае применения препарата не зарегистрировано общих и местных побочных реакций.

Таким образом, монотерапия Полиоксидонием или включение его в традиционную схему лечения позволяет на фоне выраженного воспалительного процесса быстро снизить проявления интоксикационного и болевого синдрома, добиться благоприятного исхода обострения хронической патологии ЛОР-органов, обеспечивает стойкий противовоспалительный эффект проводимой терапии, улучшает качество жизни больного.

Полиоксидоний в терапии внебольничной пневмонии

Внебольничная пневмония сопровождается изменениями как в периферической крови, так и в системе бронхоассоциированной лимфоидной ткани. Иммунологический мониторинг, проводимый в течение нескольких десятилетий, убедительно свидетельствует, что внебольничная пневмония, разрешающаяся в обычные сроки, всегда протекает с резкой активацией всех компонентов иммунной системы. Увеличивается содержание иммуноглобулинов всех классов, компонентов комплемента, показатели хемилюминесценции фагоцитов. Вместе с тем выявлен существенный дефицит компонентов мукозального иммунитета, что обуславливает возможность назначения иммуномодуляторов. Результаты исследований, проводимых нами, показывают, что включение Полиоксидония в комплексную терапию больных острой пневмонией (доза 6 мг в/м через день в течение 5–10 дней) сопровождается выраженными позитивными изменениями: прекращается воспалительный процесс и быстро нормализуются исходно измененные показатели мукозального иммунитета, включая секреторный IgA [10].

Г.А. Мавзютова наблюдала 105 пациентов со среднетяжелой (n = 60) и тяжелой (n = 45) формами внебольничной пневмонии. В группе больных с тяжелым течением внебольничной пневмонии было выделено 2 подгруппы. В основной подгруппе в комплекс стандартной базисной терапии был включен Полиоксидоний (n = 25). В подгруппе сравнения, сопоставимой с основной по полу и возрасту (n = 20), применялась стандартная терапия. Иммуномодулятор Полиоксидоний назначался пациентам с 3–4-го дня пребывания в стационаре в дозе 6 мг внутримышечно 1 р/сут через день № 5 (больным в реанимационном отделении – в той же дозе ежедневно). Следует отметить, что в ходе лечения аллергических реакций на препарат или его побочных эффектов не наблюдалось. Результаты комплексного лечения с применением Полиоксидония больных с тяжелым течением внебольничной пневмонии показали преимущественное влияние препарата на клеточные эффекторные механизмы системы иммунитета, а также на нормализацию содержания провоспалительных цитокинов. Дезинтоксикационное действие препарата проявилось во влиянии на проявления бактериальной эндотоксинемии и факторы антиэндотоксинового иммунитета [11].

Таким образом, несомненен тот факт, что повреждающее действие инфекционного фактора на легочную ткань зависит не только от вирулентности микроорганизма, но и от значительно измененной системы иммунитета человека. В этой связи при острой пневмонии обосновано назначение Полиоксидония по 6–12 мг в/м или в/в через день в зависимости от тяжести состояния, курсом в 10 инъекций [11]. Было установлено, что включение Полиоксидония в комплексную терапию внебольничной пневмонии способствует:

- уменьшению длительности интоксикационного периода;

Полиоксидоний повышает иммунную резистентность организма в отношении заболеваний верхних и нижних дыхательных путей, вызванных самыми разными патогенными микроорганизмами, препарат также обладает выраженной антиоксидантной активностью.

- сокращению времени регрессирования очага пневмонии по данным рентгенологических исследований: время достоверной положительной динамики начала рассасывания пневмонической инфильтрации сокращается на 19%, а время практически полного рассасывания пневмонической инфильтрации – на 26%, у больных с абсцедирующей пневмонией образуются участки пневмосклероза;
- снижению числа возможных осложнений (острой инфекционной деструкции легочной паренхимы, синдрома острого повреждения легкого, острого инфекционного миокардита, синдрома токсической почки и т.д.);
- нормализации параметров иммунного статуса;
- уменьшению длительности койко-дня на 25%.

В НИИ клинической иммунологии г. Ростова-на-Дону под руководством Л.П. Сизякиной больным в стадии пре-СПИД с двухсторонней очаговой пневмонией проводили терапию Полиоксидонием совместно с антибиотиками (без противовирусной терапии). У всех больных достигнут хороший клинический эффект, подтвержденный данными иммунологического и биохимического исследования. При применении антибиотиков и Полиоксидония по данным рентгенологического исследования удалось на 5 дней раньше ликвидировать очаги пневмонии в легких и добиться



Использование Полиоксидония в терапии хронического бронхита повышает эффективность противовоспалительной терапии при обострении заболевания, способствует удлинению периода ремиссии и улучшению качества жизни пациентов.

стойкой ремиссии по сравнению с больными, получавшими только антибиотики. У этих больных повысился уровень CD4⁺T-клеток и иммунорегуляторный индекс вырос до единицы [8].

Кроме того, на фоне терапии Полиоксидонием улучшилась функциональная активность печени – снизился уровень билирубина и трансаминаз. Существенно снизилась вирусная нагрузка: с Ig10⁷ до Ig10⁶. Можно предполагать, что снижение уровня ВИЧ связано со способностью Полиоксидония повышать функциональную активность макрофагов и естественных клеток-киллеров, осуществляющих элиминацию из организма вирусинфицированных клеток.

Таким образом, включение Полиоксидония в комплексную терапию больных с ВИЧ-инфекцией, страдающих оппортунистическими инфекциями, является оправданным и целесообразным, так как резервные возможности организма человека очень велики и их повышение с помощью иммуномодулятора может в ряде случаев дать хороший клинический результат, пусть даже и кратковременный.

Полиоксидоний в терапии хронических заболеваний легких

Эпидемиологические исследования показывают, что в основе хронического воспалительного процесса респираторного тракта лежит не только генетическая предрасположенность организма, но и неадекватная терапия в результате того, что агрессив-

ность патогенного фактора недооценивается, а возможности защитных сил организма переоцениваются.

Больным хроническим бронхитом Полиоксидоний назначается как в фазе обострения, так и в фазе ремиссии заболевания. Вялое, затяжное, постоянно рецидивирующее течение заболевания, отсутствие адекватного ответа на антибактериальную терапию служат показанием к назначению Полиоксидония [12]. Профилактическое использование сублингвальной формы Полиоксидония усиливает в организме иммунный ответ на широкий круг патогенов, ускоряя их эрадикацию, обезвреживая возможные эндотоксины микрофлоры респираторного тракта. Клинически это проявляется прекращением избыточного выделения экссудата, происходит разжижение мокроты, облегчается отток секрета из полостей верхних дыхательных путей.

В открытых сравнительных и слепых плацебоконтролируемых исследованиях все больные получали Полиоксидоний совместно с комплексной терапией: антибактериальной (с учетом чувствительности флоры), муко- и бронхолитической, витаминотерапией, физиотерапией. Препарат назначался в дозе 6 мг/сут в/м через день до 10 инъекций. В зависимости от тяжести заболевания первая доза Полиоксидония могла быть увеличена до 12 мг/сут. При необходимости дальнейшая схема могла быть изменена. Пациенты хорошо переносили прием препарата – не было отмечено аллергических и токсических реакций. Исследования показали, что включение Полиоксидония в комплексную терапию хронического бронхита способствует:

- сокращению длительности обострения заболевания, улучшению общего состояния, обусловленного уменьшением интоксикации, кашля, гиперпродукции мокроты;
- уменьшению дозы и длительности введения системных

антибактериальных, антимикотических препаратов, системных глюкокортикостероидов;

- повышению резистентности по отношению к инфекционным агентам;
- улучшению лабораторных показателей: снижению лейкоцитоза и восстановлению лейкоцитарной формулы;
- нормализации параметров иммунного статуса: увеличению количества CD4⁺-клеток, фагоцитарного индекса нейтрофилов и моноцитов;
- уменьшению длительности койко-дней и снижению стоимости лечения; увеличению сроков ремиссии заболевания [8, 12].

У детей Полиоксидоний применялся в дозе 0,1 мг на 1 кг 1 р/сут с интервалом 2–3 дня, курсом 5 инъекций. При купировании обострений, возникающих после проведенного курса Полиоксидония, в 2 раза уменьшилось использование бронхоспазмолитиков, в 3 раза – глюкокортикоидов. Препарат показал себя абсолютно безопасным и селективным иммуномодулятором при применении в комплексной терапии у детей, страдающих рецидивирующим обструктивным бронхитом [13].

В исследованиях, проведенных на нашей кафедре, изучалась эффективность Полиоксидония в комплексном лечении больных с хроническим обструктивным бронхитом [14]. Результаты динамического иммунологического наблюдения свидетельствуют о том, что Полиоксидоний усиливает активность противовирусного иммунитета и нормализует активность нейтрофилов. Использование Полиоксидония в терапии хронического бронхита повышает эффективность противовоспалительной терапии при обострении заболевания, способствует удлинению периода ремиссии и улучшению качества жизни пациентов. Развитие клинического эффекта применения Полиоксидония сопровождается



ся положительными сдвигами измененных иммунологических показателей, в частности нормализацией показателей апоптоза мононуклеаров и гранулоцитов периферической крови пациентов с бронхитом. Эти изменения коррелировали с клинической эффективностью проводимой терапии. Удалось добиться более стойкой и продолжительной ремиссии до 1 года у 25% больных и до 6 месяцев у 28%, сократить длительность пребывания в стационаре на 26,5%, при этом снизилась частота обострений и потребность в назначении антибактериальной терапии в среднем на 31%.

В исследовании Е.Л. Моисеевой и соавт. была оценена возможность применения Полиоксидония при хронической обструктивной болезни легких. Хроническая обструктивная болезнь легких – экологически опосредованное хроническое воспалительное заболевание с преимущественным поражением дистальных отделов дыхательных путей, паренхимы легких и формированием эмфиземы, которое характеризуется развитием сначала частично обратимой, а в итоге – необратимой бронхиальной обструкции. 25 пациентам, у 10 из которых течение заболевания осложнялось присоединением грибковой суперинфекции бронхов, в комплексе с базовой терапией был назначен Полиоксидоний в виде внутримышечных инъекций, внутривенных инфузий и эндоскопически. В 92% наблюдений эффект от применения Полиоксидония оценивался как положительный. Назначение препарата приводило к улучшению бронхиального дренажа, отмечался противовоспалительный эффект, приводящий к возможности санации бронхов без применения антибиотиков или с уменьшением продолжительности их применения [15].

Заключение

Обобщая результаты приведенных выше исследований, можно констатировать, что

Полиоксидоний 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 (включая усиление цитотоксичности естественных киллеров). При его воздействии регистрируется усиление продукции провоспалительных цитокинов, то есть цитокинов, продуцируемых преимущественно клетками моноцитарно-макрофагальной системы (ИЛ-1-бета, ИЛ-6, ФНО-альфа и интерферона-альфа). Препарат активирует синтез указанных цитокинов только при исходно низких или средних уровнях, в то время как при исходно повышенных уровнях не оказывает влияния или даже несколько снижает продукцию цитокинов. Следствием активации клеток моноцитарно-макрофагального ряда и естественных киллеров является усиление функциональной активности как клеточного, так и гуморального иммунитета. В конечном итоге под действием Полиоксидония иммунная система организма активизируется, что соответствует естественной активации иммунитета, наблюдаемого при развитии любого иммунного ответа [16].

Наряду с иммуностимулирующим действием Полиоксидоний обладает также выраженной антитоксической активностью, которая не является результатом стимуляции иммунных механизмов, а определяется полимерной природой препарата, его выраженными адсорбционными свойствами. Полиоксидоний повышает устойчивость мембран клеток к цитотоксическому действию, снижает токсичность лекарственных препаратов и химических веществ. Анализ работ показывает, что Полиоксидоний можно назначать как после, так и перед приемом антибиотиков

или противовирусных препаратов, но наиболее эффективно его назначение одновременно с этиотропными препаратами. В этом случае по возбудителю наносится «двойной удар»: антибиотик или другое химиотерапевтическое средство понижает функциональную активность микроба, а иммуномодулятор повышает функциональную активность фагоцитарных клеток, за счет чего достигается более эффективная элиминация возбудителя [16].

Использование Полиоксидония в острый период болезни не исключает антибактериальной, противовирусной, противогрибковой и другой терапии. На реабилитационном этапе иммуномодуляторы можно применять в виде монотерапии. Это оправдано у людей с неполным выздоровлением (наличие бронхита, ларингита, трахеита и др.) после перенесенного респираторного заболевания, особенно пневмонии, и у часто и длительно болеющих пациентов перед началом осенне-зимнего сезона. Проведение иммуномодулирующей терапии основано на осуществлении принципов этапности, непрерывности и преемственности ведения больного. Предусматривается последовательное и непрерывное введение иммуностропного средства на всех этапах комплексного лечения больного: стационар – амбулаторная помощь – санаторий, до полного восстановления показателей и функций всех звеньев иммунитета.

Предсезонный прием Полиоксидония пациентами пожилого и старческого возраста способствовал снижению частоты и длительности обострений и госпитализации по поводу обострений заболеваний, а также нормализации измененных показателей иммунного статуса.



Таким образом, Полиоксидоний, обладающий детоксицирующим и антиоксидантным эффектами, можно отнести к препаратам выбора в острый период респираторной инфекции при его назначе-

нии одновременно с этиотропной терапией. Для реабилитации и профилактики можно назначать препарат в качестве монотерапии. Интересные результаты были достигнуты и при сублингвальном

использовании препарата. Это расширяет наши представления о возможностях регуляции местного иммунитета и позволяет использовать препарат для профилактики у детей и взрослых. 🌸

Литература

1. Караулов А.В., Ликов В.Ф. Иммунотерапия респираторных заболеваний. Руководство для врачей. М., 2004. 32 с.
2. Караулов А.В., Ликов В.Ф., Кокушков Д.Ф. Комбинированная иммунотерапия инфекционных заболеваний респираторного тракта. Методические рекомендации. М., 2008. 16 с.
3. Некрасов А.В., Пучкова Н.Г. Полиоксидоний: основы синтеза и свойства // Иммунология. 2002. № 2. С. 329–330.
4. Лусс Л.В., Некрасов А.В., Пучкова Н.Г. и др. Роль иммуномодулирующей терапии в общеклинической практике // Иммунология. 2000. № 5. С. 34–39.
5. Намазова Л.С., Ботвиньева В.В., Вознесенская Н.И. Современные возможности иммунотерапии часто болеющих детей с аллергией // Педиатрическая фармакология. 2007. Т. 4. № 1. С. 27–32.
6. Михайленко А.А., Макаренко О.С. и др. Профилактика гриппа и ОРЗ с помощью сублингвального применения Полиоксидония // Иммунология. 2005. № 4. С. 214–217.
7. Скачков М.В. Безопасность и эффективность Полиоксидония для профилактики ОРЗ у длительно и часто болеющих пациентов // Медицинский вестник. 2006. № 33. С. 13.
8. Полиоксидоний в клинической практике / под ред. А.В. Караулова. М.: Гэотар-медиа, 2008. 135 с.
9. Вавилова В.П., Перевощикова Н.К., Ризо А.А. и др. Применение отечественного иммуномодулятора Полиоксидония в практике лечения детей с патологией лимфоглоточного кольца // Иммунология. 2003. № 1. С. 43–46.
10. Караулов А.В. Иммунология внебольничных пневмоний // Пневмония / под ред. А.Г. Чучалина. М., 2002. С. 67–93.
11. Караулов А.В., Мавзютова Г.А., Фазлыева Р.М. и др. Клинико-иммунологические особенности внебольничной пневмонии, иммунокоррекция. Уфа, 2010. 182 с.
12. Пинегин Б.В., Ильина Н.И., Латышева Т.В. и др. Клинические аспекты применения иммуномодулятора Полиоксидония (методическое пособие для врачей). М., 2002. 23 с.
13. Лопаткина В.А., Ширшев С.В., Иванова А.С. Использование Полиоксидония в комплексной терапии детей, страдающих рецидивирующим обструктивным бронхитом // Механизм действия и клиническое применение отечественного иммуномодулятора Полиоксидония (в помощь практическому врачу). М., 2003. С. 53–56.
14. Караулов А.В., Самойлова Н.М., Кокушков Д.В. Исследование изменений апоптоза лимфоцитов и гранулоцитов периферической крови у пациентов с хроническим обструктивным бронхитом на фоне комплексной терапии с включением Полиоксидония // Иммунология. 2007. № 2. С. 93–95.
15. Моисеева Е.Л., Соловьев К.И., Гришеников Г.В. Опыт клинического применения Полиоксидония в комплексной терапии заболеваний органов дыхания // Signatura. 2006. № 1. С. 3–13.
16. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Основные принципы иммуномодулирующей терапии // Аллергия, астма и клиническая иммунология. 2000. № 1. С. 61–64.

Polyoxidonium for the prophylaxis and treatment in patients with ENT diseases and infectious respiratory tract diseases

I.V. Yevsegneyeva, V.F. Likov, D.V. Kokushkov, Z.V. Bitsoyeva

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Clinical Immunology and Allergology Department

Contact person: Irina Valentinovna Yevsegneyeva, evsegneeve@mail.ru

The results of treatment with Polyoxidonium are analyzed in patients with respiratory tract diseases. Polyoxidonium is characterized by marked immunomodulatory activity; it provides non-specific protection against multiple pathogens. Effects of Polyoxidonium are related to the activation of macroorganism's immunity rather than direct pathogens inhibition. Furthermore, Polyoxidonium has antitoxic and antioxidant properties. The authors recommend using of Polyoxidonium as add-on to etiologic treatment in patients with acute diseases, and as monotherapy for infectious diseases prophylaxis or during rehabilitation period.

Key words: respiratory tract infections, immunomodulatory therapy, Polyoxidonium

ПОЛИОКСИДОНИЙ®

АЗОКСИМЕРА БРОМИД

Инновационный препарат комплексного действия:
• ИММУНОМОДУЛЯТОР • ДЕТОКСИКАНТ • АНТИОКСИДАНТ

ЛОР

ГИНЕКОЛОГИЯ
УРОЛОГИЯ

ПЕДИАТРИЯ

ИММУНОЛОГИЯ

ИММУНОМОДУЛЯТОР
ДЕТОКСИКАНТ
АНТИОКСИДАНТ

АЛЛЕРГОЛОГИЯ

ХИРУРГИЯ

ДЕРМАТОЛОГИЯ

ТЕРАПИЯ

Применение Полиоксидония способствует:

- более быстрой нормализации общих и местных клинических симптомов;
- купированию болевого синдрома;
- сокращению сроков лечения;
- ранним положительным изменениям при инструментальных методах исследований;
- нормализации СОЭ, лейкоцитоза, лейкоцитарной формулы, иммунологических показателей;
- увеличению длительности ремиссии.



Полиоксидоний

Включен в перечень ЖНВЛС

(Распоряжение правительства РФ от 29 марта 2007г. №376-р)

*Жизненно Необходимые и Важнейшие Лекарственные Средства



60-летний юбилей отмечает Александр Викторович КАРАУЛОВ

Вся научная деятельность Александра Викторовича Караулова, доктора медицинских наук, профессора, заслуженного деятеля науки, члена-корреспондента РАМН, связана с иммунологией. А.В. Караулов получил классическое иммунологическое образование, работал в ведущих иммунологических центрах, принимал деятельное участие в организации иммунологического сообщества в нашей стране.

После окончания аспирантуры Всесоюзного онкологического научного центра АМН СССР в 1979 г. А.В. Караулов работал младшим, старшим научным сотрудником, с 1983 г. – заведующим лабораторией иммунологии, с 1986 г. – заведующим отделением клинической иммунологии Института прикладной молекулярной биологии Минздрава СССР. Одновременно с 1983 г. был научным руководителем ЦКБ IV ГУ при Минздраве РСФСР. В 1988 г. защитил докторскую диссертацию и был назначен заместителем директора Института иммунологии по научной работе. В 1990 г. он организовал кафедру клинической иммунологии и аллергологии в Первом МГМУ им. И.М. Сеченова, которой заведует до настоящего времени. Последовательная и целеустремленная научная работа, постоянное совмещение практической работы с изучением фундаментальных основ иммунологии, своевременная помощь учителей и наставников позволили А.В. Караулову достичь значимых научных результатов. Уже первые научные исследования А.В. Караулова выявили биологические характеристики различных субпопуляций иммунокомпетентных клеток, что позволило создать и внедрить оригинальную методологию оценки состояния иммунной системы человека

и животных. В дальнейшем им получены новые данные о регуляции иммунных реакций в норме и при патологии, установлены новые клеточные и молекулярные механизмы вторичных иммунодефицитов. Работы последнего десятилетия посвящены исследованию механизмов мукозального иммунитета респираторного и урогенитального тракта, изучению иммунорегуляторной роли растворимых форм мембранных антигенов клеток иммунной системы человека в норме и при патологии, иммуномониторингу при применении лекарственных препаратов и клеточной терапии, созданию инновационных технологий диагностики и лечения иммунозависимых заболеваний. Совместно с коллективом единомышленников им также завершен цикл работ по патогенетическим механизмам хламидийной инфекции с расшифровкой генотипа возбудителей человека и обезьян и установлением взаимозависимости факторов патогенности хламидий и клинической выраженности инфекционного процесса. А.В. Караулов активно участвует в реализации научно-технического сотрудничества с ведущими биомедицинскими центрами и клиниками США, Великобритании, Германии. Он член Совета по иммунологии и комиссии по работе с молодыми учеными РАМН, про-

фильной комиссии по аллергологии и иммунологии Минздрава России, Российского комитета по биоэтике при Комиссии Российской Федерации по делам ЮНЕСКО, член рабочей комиссии по подготовке научной платформы по иммунологии. А.В. Караулов проявил себя как активный ученый и педагог: он автор первых учебников, атласов и учебных пособий по клинической иммунологии и аллергологии, двадцати монографий и книг, консультант и научный руководитель 15 докторских и 28 кандидатских диссертаций. А.В. Караулов – победитель открытого конкурса Совета ректоров медицинских вузов страны «Лучший преподаватель медицинского вуза». Наиболее значимые результаты работы А.В. Караулова были отмечены на государственном уровне рядом правительственных и ведомственных наград и премий, в числе которых звание заслуженного деятеля науки РФ (1999), премия Москвы в области медицины (2009), премия Правительства Российской Федерации в области образования (2012).
Редколлегия журнала «Эффективная фармакотерапия» присоединяется к поздравлениям коллег и желает Александру Викторовичу Караулову здоровья, благополучия и дальнейших творческих успехов!



Российское научное
медицинское общество
терапевтов



90
лет

со дня
рождения
В.А.
Насоновой

■ **17–18 сентября, Якутск**

XI Межрегиональная конференция РНМОТ
I Съезд терапевтов Республики Саха (Якутия)
www.saha2013.nc-i.ru

■ **17–18 октября, Ростов-на-Дону**

III Съезд терапевтов Южного федерального округа
www.rostov2013.nc-i.ru

■ **24–25 октября, Нижний Новгород**

II Съезд терапевтов Приволжского федерального округа
www.nn2013.nc-i.ru

■ **20–22 ноября, Москва**

VIII Национальный конгресс терапевтов
www.nc-i.ru

Подробности на сайте www.nc-i.ru

Оргкомитет:

117420, Москва, а/я 1
телефон: (495) 518-26-70
электронная почта: congress@nc-i.ru
www.nc-i.ru

Технический секретариат:

ООО «КСТ Интерфорум»
Москва, ул. Профсоюзная, д. 57
телефон: (495) 722-64-20
электронная почта: mail@interforum.pro
www.nc-i.ru



Уважаемые коллеги!

Межрегиональная общественная организация
«Российское респираторное общество»
приглашает вас принять участие в работе

XXIII Национального Конгресса по болезням органов дыхания

Конгресс состоится в г. Казань
с 22 по 25 октября 2013 г.

Организаторы конгресса: Российское респираторное общество
Министерство здравоохранения Российской Федерации
(План научно-практических мероприятий Министерства здравоохранения Российской Федерации на 2013 год. Приказ Минздрава России от 26 февраля 2013 г. № 93)

Место проведения
420061, Республика Татарстан,
г. Казань, ул. Н.Ершова, д.1а,
ГТРК «Корстон»

К участию в работе Конгресса приглашаются врачи пульмонологи, фтизиатры, онкологи, педиатры, врачи функциональной диагностики, рентгенологи, организаторы здравоохранения, терапевты, врачи общей практики, торакальные хирурги, преподаватели, научные руководители, ординаторы, аспиранты, интерны, студенты.

Президент конгресса – профессор Невзорова В.А., вице-президент – профессор Визель А.А.

Научная программа конгресса

Пути совершенствования оказания пульмонологической помощи взрослым и детям от первичного звена до высокотехнологичной медицинской помощи. Эпидемиология заболеваний органов дыхания. Инновации в диагностике, лечении и профилактике заболеваний органов дыхания. Преемственность оказания пульмонологической помощи между педиатрами и врачами взрослой сети. Порядок и стандарты оказания медицинской помощи пациентам с заболеваниями органов дыхания. Орфанные заболевания. Интервенционная пульмонология: бронхоскопия, торакоскопия,

медианоскопия, новые рекомендации по плевральной пункции, криотерапия. Профессиональные заболевания легких. Иммунологические аспекты при инфекционных заболеваниях органов дыхания. Легочная гипертензия. Функциональные методы диагностики: Кардиореспираторные нагрузочные тесты: клинические примеры. Морфология для клиницистов. Рак легких: современные рекомендации по диагностике и показания к методам лечения. Медицина сна. Образовательные программы в пульмонологии. Формирование здорового образа жизни у граждан Российской Федерации в вопросах респираторного здоровья.

**Заявки на участие в научной программе – pulmo2012@mail.ru, ropulmo@mail.ru
тел. 8 (495) 940-6341, www.pulmonology.ru (правила оформления заявки размещены на сайте)**

ТЕЗИСЫ. Тезисы конгресса принимаются бесплатно. Должны быть высланы через сайт www.pulmonology.ru не позднее 30.08.2013 г. (правила оформления на сайте).

КОНКУРС МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ. В конкурсе могут принять участие аспиранты, врачи и научные сотрудники в возрасте до 35 лет. Для участия в конкурсе необходимо подать Заявку на участие объемом не более 2 страниц текста, состоящую из резюме с указанием работ и информации об авторе (фамилия, дата рождения, должность, организация, город, страна, номер телефона и адрес электронной почты для связи с автором), необходимо до 25 сентября 2013 г. прислать по e-mail: ropulmo@mail.ru с пометкой: «Конкурс молодых ученых».

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ ВЗНОС. Регистрационный взнос до 1 августа 2013 г. составляет 2000 рублей, после 1 августа – 2500 рублей.

Регистрационный взнос для действующих членов Российского респираторного общества до 1 августа 2013 г. составляет 1000 рублей, после 1 августа – 2000 рублей.

Регистрационный взнос для студентов и ординаторов до 1 августа 2013 г. составляет 500 рублей, после 1 августа – 900 рублей.

Участники Конгресса, оплатившие регистрационный взнос, имеют право на получение именного бейджа участника и комплекта официальных материалов конгресса.

По вопросам регистрации:
regpulmo@yandex.ru, тел. (843) 526-5332

Для бронирования номеров:
congress-2013@mail.ru,
тел. (843) 526-5332, 526-5427, 8 917 269-6753

ПОСТЕРНАЯ СЕССИЯ. Заявки на участие в постерной сессии присылать до 5 октября 2013 г. по e-mail: pulmo2012@mail.ru.

Постер представляется на русском языке. Правила оформления постеров размещены на сайте www.pulmonology.ru.

ВЫСТАВКА В рамках работы Конгресса состоится выставка лекарственных препаратов, медицинского оборудования, новых технологий, информационно-издательских групп. Заявки на участие в выставке принимаются до 1.10.2013 г. тел.: (495) 430-56-49, 8 916 465-1906, expopulmo@mail.ru





Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в работе ежегодной научно-практической конференции с международным участием

V ПЛУЖНИКОВСКИЕ ЧТЕНИЯ

Общие вопросы диагностики и лечения заболеваний ЛОР-органов и челюстно-лицевой области

КОНФЕРЕНЦИЯ СОСТОИТСЯ

11-12 СЕНТЯБРЯ 2013 Г. В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ

Место проведения - гостиница «Санкт-Петербург»
(Пироговская наб., д. 5/2)

Участие в качестве слушателя бесплатное!

ОРГАНИЗАТОРЫ КОНФЕРЕНЦИИ:

- Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова
- Конференция проходит под эгидой Международной Академии Оториноларингологии-Хирургии Головы и Шеи (IAO-HNS)

НА КОНФЕРЕНЦИИ БУДУТ ОБСУЖДАТЬСЯ СЛЕДУЮЩИЕ НАПРАВЛЕНИЯ:

- Современные методы диагностики и терапии заболеваний ЛОР-органов
- Хирургические методы лечения заболеваний и повреждений головы и шеи
- Осложнения после хирургических вмешательств
- Хронические заболевания ЛОР-органов
- Детская оториноларингология
- Вопросы профилактики
- Онкология ЛОР-органов
- Аллергология и иммунология в оториноларингологии



Технический комитет: МОО «Человек и его здоровье», Санкт-Петербург
Тел. (812) 380-31-52, 380-31-53, 380-31-54, 380-31-55, 380-31-56, 380-31-57

www.congress-ph.ru, e-mail: ph@peterlink.ru

**ВО ВРЕМЯ КОНФЕРЕНЦИИ БУДЕТ ОРГАНИЗОВАНА СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ВЫСТАВКА.
ПРИГЛАШАЕМ КОМПАНИИ К УЧАСТИЮ!**

Ёжик защищается, сворачиваясь в колючий клубок!



А Ваша защита – крепкий иммунитет!

BION® 3 – это инновационный комплекс, объединивший в себе необходимые витамины, минералы и оригинальную комбинацию лакто- и бифидобактерий «TriBion® Harmonis» – то, что нужно для Вашего иммунитета!

BION® 3 – ТРИ действия в одном:

- ✓ Доказано усиливает противoinфекционный иммунитет без риска развития нежелательных иммунных реакций*
- ✓ Повышает защитную функцию микрофлоры и оберегает ее от отрицательного воздействия антибиотиков
- ✓ Необходим для жизненного тонуса и быстрого восстановления здоровья

Принимать BION® 3 – удобно и просто: всего 1 таблетка в день!

Немецкое
качество



**Для детей
(от 4 до 14 лет)**

**Для взрослых
и подростков
(старше 14 лет)**

Бион 3. Будьте защищены, будьте здоровы!

За дополнительной информацией обращайтесь в Представительство фирмы «Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.».
Москва, Овчинниковская наб. д. 20 стр.1;
тел.: (495) 795 3939, 783 2901; факс: (495) 795 3908;
www.drreddys.ru; e-mail: inforus@drreddys.com

Реклама. Не является лекарственным средством.
Перед употреблением рекомендуется ознакомиться с надписью на этикетке.