



Иммунотерапия – обоюдоострый меч

НЕСТЕРОВА Ирина Вадимовна, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела клинической и экспериментальной иммунологии и молекулярной биологии Кубанского государственного медицинского университета, профессор кафедры аллергологии и иммунологии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института Российского университета дружбы народов.



Клиническая иммунология – одна из стремительно развивающихся дисциплин. Именно активнейшее развитие фундаментальной иммунологии, изучение иммунопатогенеза многих заболеваний, лечение которых и до настоящего времени иногда остается безуспешным, позволили начать разработку новых иммунотерапевтических стратегий в медицине.

Начиная с 80-х годов прошлого века в нашей стране выдающимися отечественными учеными были разработаны первые иммуномодулирующие лекарственные препараты: Тактивин (проф. В. Арион), Миелопид (акад. Р. Петров, проф. А. Михайлова), Лейкинферон (акад. В. Кузнецов), Ликолипид (к.х.н. Т. Андропова), Виферон (проф. В. Малиновская), Имунофан (проф. В. Лебедев), Беталейкин (член-корр. РАН С. Кетлинский, член-корр. РАН А. Симбирцев), Полиоксидоний (акад. Р. Петров, акад. Р. Хаитов) и др. По количеству созданных иммуномодулирующих препаратов наша страна в эти годы опередила все страны мира.

Необходимо подчеркнуть, что в течение последних десятилетий возросло количество иммунокомпрометированных пациентов, причем как детей, так и взрослых. Это связано зачастую с негативным влиянием все возрастающих стресс-индуцирующих ситуаций, нестабильностью отношений в семье и в социальной сфере, что, в свою очередь, приводит к срыву адаптационных процессов и возникновению нарушений в трех важнейших взаимосвязанных системах организма: нервной, эндокринной и иммунной. Дополнительные негативные воздействия на иммунную систему оказывают различные неблагоприятные факторы, загрязняющие внешнюю среду, поллютанты, чрезвычайная химизация нашего быта, неправильное питание, частое бесконтрольное применение антибиотиков, появление антибиотикорезистентных штаммов бактерий и многое другое. Срыв адаптационных процессов ведет к возникновению дисрегуляторных процессов в иммунной системе и появлению стойких клинических проявлений иммунокомпрометированности, в первую очередь инфекционного генеза: рекуррентных респираторных инфекций, рецидивирующих или упорно-рецидивирующих хронических герпес-вирусных инфекций (ВПГ1, ВПГ2, ВОЛ), атипичных хронических активных ВЭБ, ВЧГ6, ЦМВ герпес-вирусных инфекций), рецидивирующих папилломавирусных инфекций, в том числе высокого онкогенного риска, ВИЧ-инфекции, других проблемных вирусных, бактериальных и грибковых инфекций.

Отсутствие ответа иммунокомпromетированного пациента на терапию, проводимую в рамках стандартных подходов, часто приводит к инвалидизации пациента, потере работоспособности, в конечном итоге – к потере работы и его социальной дезадаптации. Следует подчеркнуть важность применения у таких пациентов адекватной выявленным нарушениям в иммунной системе таргетной иммуномодулирующей терапии, то есть иммунотерапии направленного воздействия, что в рамках комплексного лечения должно позволить достичь позитивной клинико-иммунологической эффективности.

Активная таргетная моно- или комбинированная иммуномодулирующая терапия в клинической иммунологии – сложный лечебный процесс, направленный на восстановление нормального функционирования иммунной системы и достижение на этом фоне полноценной клинической ремиссии, вплоть до полного выздоровления иммунокомпрометированных пациентов с различными иммунозависимыми заболеваниями, протекающими на фоне дисрегуляторных процессов в иммунной системе или вторичных иммунодефицитов. При выборе иммуномодулирующих препаратов следует учитывать, что разные иммуномодулирующие препараты таргетного действия первоначально связываются с рецепторами, экспрессируемыми определенными клетками иммунной системы. Именно поэтому начинать лечение иммунокомпрометированного пациента следует со сбора полноценного иммунологического анамнеза.



Экспертное мнение

за, клинического, лабораторного, инструментального исследований и проведения иммунодиагностических мероприятий.

По моему мнению, иммунотерапия – это обоюдоострый меч, который в руках квалифицированного специалиста работает на благо больного, а в руках не-

профессионала может принести непоправимый вред. Полагаю, что методами иммунотерапии в совершенстве должны владеть, во-первых, клинические иммунологи, во-вторых, оториноларингологи, неонатологи, педиатры, терапевты, инфекционисты, онкологи, хирурги,

пульмонологи и врачи иных специальностей, прошедшие специализацию по клинической иммунологии и получившие соответствующий сертификат специалиста с возможностью квалифицированно помогать пациентам в рамках своей основной специальности.

Иммуностимуляторы/иммуномодуляторы: от концептуальной дискуссии к рациональному выбору и применению

КАЛЮЖИН Олег Витальевич, д.м.н., профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)

Препараты, повышающие эффективность противоинфекционной защиты, являются объектами острой дискуссии практикующих врачей и ученых. Масла в огонь профессиональной полемики в этой сфере подливают блогеры, далекие по роду своей деятельности от медицины и фармакологии. Недавнее (10 марта 2022 г.) обращение к русскоязычному разделу Википедии убеждает, что материал, посвященный иммуностимуляторам, в этой общедоступной интернет-энциклопедии в значительной степени основан на публичных, эмоциональных и даже менторских негативных суждениях некоторых врачей, не являющихся специалистами в области клинической иммунологии или иммунофармакологии.

В то же время активная реклама иммуностимулирующих препаратов в средствах массовой информации зачастую подталкивает к необоснованному и/или избыточно широкому применению этих препаратов в клинической практике.

В таких условиях практикующему врачу сложно не только сделать рациональный выбор препарата для медикаментозной иммунокоррекции, но и принять принципиальное решение о ее целесообразности.

Оставляя за рамками этого сообщения таргетные иммунобиологические препараты, ниша которых в рутинной клинической практике активно расширяется, напомним, что параллельно стремительно накапливаются клинические и экспериментальные данные, подтверждающие концептуальную состоятельность профилактических, терапевтических и реабилитационных подходов, основанных на неспецифической иммунокоррекции.

Приведу лишь некоторые примеры в контексте предотвращения и комплексного лечения острых респираторных инфекций (ОРИ). Сегодня самым высоким уровнем достоверности доказательств эффективности в сезонной профилактике ОРИ обладают иммуностимуляторы бактериального происхождения, в частности бактериальные лизаты. Систематические обзоры с метаанализами не оставляют сомнений в действенности и безопасности этих средств, раннее продемонстрированных в целых сериях независимых рандомизированных контролируемых исследований (РКИ).

Высоки амплитуда и уровень доказательств клинической эффективности пидотимода, ключевым



механизмом действия которого является повышение на эпителиальных и дендритных клетках экспрессии рецепторов врожденного иммунитета к высококонсервативным молекулам (паттернам) бактерий. Такой механизм сближает этот синтетический низкомолекулярный препарат с бактериальными иммуностимуляторами и обуславливает сходство их клинических и иммунокорректирующих эффектов при использовании в профилактике ОРИ.

Упомянутые выше иммуностимуляторы, пришедшие к нам из западных стран, а также отечественный препарат глюкозаминилмурамилдипептид привлекают к себе внимание в рамках современной концепции тренирован-



Экспертное мнение

ного иммунитета, которая объясняет стойкость и плейотропность их превентивного действия – важнейшие качества для сезонной профилактики различных по этиологии ОРВИ.

Не вызывает сомнений высокая терапевтическая и экстренная профилактическая эффективность средств на основе рекомбинантных интерферонов (ИФН) первого типа, которые по анатомо-терапевтической-химической классификации лекарственных препаратов относятся к подгруппе L03 «Иммуностимуляторы» (код L03AB), при различных, в том числе респираторных, вирусных инфекциях. Результаты российских РКИ назальных и ректальных форм ИФН-α2b у больных COVID-19 согласуются

с положительными данными зарубежных исследований инъекционных и ингаляционных форм ИФН первого типа и вселяют оптимизм, особенно в свете новых данных о высокой чувствительности омикрон-штамма SARS-CoV-2 к виростатическому действию этих цитокинов.

Пришествие нового коронавируса в нашу жизнь ставит новые задачи не только в разработке методов иммунопрофилактики/иммунотерапии COVID-19. Недавно охарактеризованы стойкие (более полугода) иммунные сдвиги у лиц, перенесших COVID-19, в том числе легкие формы этого заболевания. В совокупности эти расстройства свидетельствуют о персистирующем воспалении, срыве иммунорегуляторных (про-

тивовоспалительных) механизмов, снижении эффективности противомикробной защиты и нарушениях репарации тканей. Это актуализирует поиск и внедрение в клиническую практику средств иммунореабилитации пациентов, перенесших COVID-19. Прогресс научных исследований в указанных сферах вооружит практическое здравоохранение новыми средствами и подходами профилактики, лечения и реабилитации в условиях пандемии и за ее рамками. А четкое следование принципам доказательной медицины обеспечит рациональный выбор и эффективное применение неспецифических иммуностимуляторов/иммунomodуляторов на благо здоровья пациентов.

А как обстоят дела у нас в России с иммунотерапией и иммулотропными препаратами?

КОЗЛОВ Иван Генрихович, д.м.н., профессор кафедры организации и управления в сфере обращения лекарственных средств Института профессионального образования Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, вице-президент Российского научного общества иммунологов



Для меня как для иммунолога и фармаколога ответ на вопрос, который поставлен в заголовке этого материала, был и остается наиболее тяжелым и болезненным в силу неоднозначности сложив-

шейся ситуации. Причем задают мне этот вопрос с завидной регулярностью и все чаще и чаще, потому что к моим коллегам-иммунологам с каждым годом присоединяется все больше врачей самых разных специальностей. Следует сразу оговориться, что все высказанные в этом материале суждения и выводы являются лишь частной оценкой автора и не связаны с официальной позицией редколлегии журнала. И еще, чтобы меня не обвинили в автоплагиате, я переадресую читателей, которые хотят узнать ответ на поставленный вопрос в более развернутом виде, к своим ранним публикациям.

Во-первых, давайте поговорим о терминологии. С термином «иммулотропный препарат» все более-менее ясно – это лекарство, меняю-

щее нашу иммунную систему. А вот с термином «иммуномодулятор» до сих пор происходит некая путаница. Она возникла исторически, когда была концепция, что иммунная система сама «решит», как реагировать на один и тот же препарат. Согласно этой концепции, если иммунитет ослаблен, он будет активироваться, а если он гиперактивирован, то ослабляться в сторону нормы. К сожалению авторов концепции, это противоречит основным парадигмам фармакологии. Поэтому сегодня термин «иммуномодулятор» применим не к одному препарату, а к группе, в которую входят препараты как угнетающие иммунную систему (иммуносупрессанты), так и активирующие ее (иммуностимуляторы).



Экспертное мнение

Второе, что необходимо оценить, – это какие подгруппы иммуотропных препаратов существуют. Итак:

- первый сегмент – иммуносупрессанты;
- второй сегмент – вакцины – иммуностимуляторы для активной антиген-специфической терапии;
- третий сегмент – иммуномодуляторы для пассивной (заместительной) терапии: терапевтические моноклональные антитела, эффекторные цитокины, внутривенные иммуноглобулины человека, компоненты комплемента и др.;
- четвертый сегмент – иммуностимуляторы для активной антиген-неспецифической терапии, более известные в мире как адьюванты.

Первые три группы включают в основном зарубежные препараты, прошедшие международную регистрацию и соответствующие принципам доказательной медицины. Их рынок в России незначительно отличается от мирового, скорее в сторону уменьшенного назначения, а не его увеличения. Основная причина – дороговизна препаратов и недостаточные ресурсы отечественной страховой медицины.

Совсем другая ситуация наблюдается в России на рынке иммуностимуляторов для активной антиген-неспецифической терапии. В этом сегменте подавляющее большинство – препараты отечественного происхождения. В принципе данная ситуация хорошая, но в силу более мягких требований нашего регулятора для многих из этих препаратов собрана недостаточная доказательная база. Сразу оговорюсь, что «недостаточная доказательная база» не означает их неэффективность. Однако это создает дискомфорт у сознательного доктора, поскольку ответственность за успех или неуспех назначенной терапии ложится на плечи врача. Это становится его зоной риска. Отдельным «бонусом» является совпадение многих показаний для разных препаратов и отсутствие их сравнительных исследований: как выбрать?

Следующим спорным моментом в области фармакологии четвертого сегмента иммуотропных препаратов является главное показание для их назначения – вторичные иммунодефициты. Данный диагноз отсутствует в МКБ-10, и маловероятно его увидеть в МКБ-11.

Хотя клинически мы знаем этих пациентов и имеем опыт успешного их лечения с использованием препаратов четвертой группы. Подобное обстоятельство «размывает» целевого пациента и создает предпосылки для спекуляций и необоснованных назначений, ведущих к полипрагмазии. Действительно, фармакоэкономический анализ рынка России заставляет задуматься о гиперназначениях данных препаратов: на отечественном фармрынке они устойчиво занимают 3–5-е место по частоте назначений среди всех лекарственных препаратов.

В заключение хотелось бы вспомнить фразу знаменитого математика и философа Б.А.У. Рассела (1872–1970): «Недостаточно быть уверенным в своей правоте: необходимо, чтобы в ней были уверены и другие». Целью данного комментария являлось скорее призвать коллег задуматься в каждом случае при назначении иммуностимуляторов, но ни в коем случае не занимать полностью отрицающую позицию в отношении этой группы лекарств. Может быть, кто-то знает больше...

К вопросу о применении иммуотропных препаратов

ТУЗАНКИНА Ирина Александровна, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, главный научный сотрудник лаборатории иммунологии воспаления Института иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН, генеральный секретарь Российского научного общества иммунологов, главный детский иммунолог Министерства здравоохранения Свердловской области

В настоящее время в связи с известными событиями пандемического масштаба самой исследуемой областью медицины и связанных с ней областей знаний стала иммунология, которая, как известно, может обосновать не только механизмы развития патологии, но и применяемые терапевтические воздействия. Получено множество объективных данных, значительно обогативших современную науку и прак-

тику. И несмотря на то что и в эпоху «допандемической» медицинской практики широко применялись препараты иммуотропной направленности, не было упорядоченности и стандартизации их применения в практическом здравоохранении, особенно в первичном звене. Однако можно выделить некоторые важные моменты, на которые следует обратить внимание в настоящее время.





Экспертное мнение

Наиважнейшие лекарственные препараты, содержащие иммуноглобулины человека, без которых невозможно лечение пациентов с иммунозависимой патологией, должны быть строго стандартизированы и соответствовать требованиям органов по надзору в сфере здравоохранения

Принципы выбора иммунотропных препаратов

- ✓ Индивидуальный подход:
 - обоснование анамнестическое (учет факторов риска развития осложнений терапии);
 - обоснование клиническое (наличие объективных показаний для терапии);
 - обоснование лабораторно-диагностическое (наличие объективных показаний для терапии).
- ✓ Безопасность применения препарата: лучше отсутствие эффекта, чем развитие осложнений.
- ✓ Назначение минимальной терапевтической дозы, позволяющей достичь максимального терапевтического эффекта. Увеличение дозы может не только привести к развитию нежелательных осложнений, но и реализовать контртерапевтические состояния (например, вместо стимулирующего эффекта привести к развитию иммуносупрессии).
- ✓ Авторитет производителя: за рекомендованное доверие качеству продукта, наличие функциональной системы контроля качества на производстве.

Так, например, при производстве наиважнейших лекарственных препаратов, содержащих иммуноглобулины человека, без которых невозможно лечение пациентов с иммунозависимой патологией, такой как иммунодефициты, аутоиммунные болезни, острые заболевания, протекающие с потерей белка, должен быть строжайший контроль соблюдения всех про-

цессов – от забора плазмы до производства коммерческих продуктов из плазмы человека. Они должны быть строго стандартизированы и соответствовать требованиям органов по надзору в сфере здравоохранения:

- распределение IgG-субклассов должно максимально соответствовать физиологическому;
- сопутствующие протеины ($\alpha 2$ -макроглобулин, активатор прекалликреина) должны быть удалены как можно полнее;
- содержание гемагглютининов анти-А и анти-В должно быть менее 1:64;
- жидкие формы имеют преимущество перед лиофилизированными;
- переработке подлежит исключительно плазма, поставляемая центрами крови, имеющими государственную лицензию и инспектируемыми государственными органами;
- используют плазму только «высококвалифицированных» доноров;
- плазма перерабатывается только после того, как донор повторно был обследован в отношении вирусологических маркеров;
- вся донорская плазма проходит стадию lock-back с карантином плазмы не менее 60 дней. При обнаружении вирусной инфекции у донора уже после сдачи плазмы вся плазма, полученная от этого донора, подлежит утилизации;
- исключение доноров с риском (семейная болезнь Крейтцфельда – Якоба);
- исключение доноров, которые получали переливание крови;
- исключение доноров, которые провели более 3–6 месяцев в Англии или более 5–10 лет во Франции;
- исключение донаций от доноров с болезнью Крейтцфельда – Якоба из производственного пула до начала процесса фракционирования;
- если пул уже переработан в конечный продукт, отзыв серий конечного продукта.

Требования к прионной безопасности выше, чем к стерильности, это касается требований по суммарному снижению прионной нагрузки и стерильности автоклавированного продукта, что должно учитываться при определении необходимых стадий специфической очистки продукта во время производства препарата.

Приоритетным требованием к использованию препаратов иммунотропной направленности для лечения пациентов с различными иммунозависимыми болезнями должна быть физиологичность предполагаемого эффекта, включающая следующие возможные действия:

- модуляция функций при неуточненном дефекте;
 - в первую очередь возмещение и затем индуцирование недостающих функций иммунной системы;
 - восполнение резервных возможностей организма и отдельных его систем;
 - согласованность планируемого терапевтического эффекта с конституционными особенностями организма и иммунной системы; гармонизация жизнедеятельности – систем организма с окружающей средой.
- Следует отметить, что лучшим лечением является профилактика заболеваний, которая обеспечивается не препаратами иммунотропной направленности (если это не болезни, обусловленные наличием молекулярно-генетических дефектов), а другими воздействиями, направленными:
- на гармонизацию внутренней среды и окружающего мира;
 - положительный эмоциональный режим;
 - сбалансированное питание с учетом витаминно-микроэлементного профиля;
 - сбалансированный физический и эмоциональный режим;
 - своевременное выявление хронических болезней и предупреждение их обострений. 🌟