



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 противоифекционную 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 противоифекционного ответа и иммунную толерантность макроорганизма. В-четвертых, пересмотрена роль преобладающего мукосального изотипа 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.