

Л.В. ЛУСС, д.м.н., профессор, А.А. МАРТЫНОВ-РАДУШИНСКИЙ, к.м.н., ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

ВТОРИЧНАЯ ИММУННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

ВСЕГДА ЛИ НУЖНЫ ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ?

Проблема респираторных инфекционных заболеваний является одной из наиболее часто встречающихся в практике врача поликлинического звена. В последнее время активно дискутируется вопрос о применении иммуномодуляторов в комплексном лечении инфекционно-воспалительных заболеваний. Поскольку иммуномодуляторы являются лишь вспомогательным средством и не могут заменить этиотропные средства, требуется четко определить границы их применения при лечении инфекционных заболеваний. Особую группу риска по инфекционным заболеваниям составляют лица с иммунной недостаточностью. Лечение таких пациентов требует особой тщательности подбора как этиотропной, так и иммуномодулирующей терапии. В настоящем обзоре суммируются данные об иммуномодуляторах, применяемых в России, и обсуждаются условия, требующие назначения иммуномодулирующей терапии.

Ключевые слова: вторичная иммунная недостаточность, инфекционно-воспалительные заболевания, иммуномодуляторы, острые респираторные заболевания

Последние достижения активно развивающейся, одной из самых молодых наук – иммунологии свидетельствуют о том, что практически все процессы в организме и, как следствие этого, все заболевания в той или иной степени связаны с иммунными нарушениями. С середины XX в. иммунология активно внедряется практически во все области медицины, приобретая черты интегральной специальности.

Иммунная система, распознавая и элиминируя из организма чужеродные вещества антигенной природы как экзогенного (в основном это возбудители инфекции), так и эндогенного происхождения (клетки, измененные вирусами, ксенобиотиками, злокачественно перерожденные клетки и т. д.), обеспечивает гомеостаз организма с помощью факторов врожденного (нейтрофилы, моноциты/макрофаги, дендритные клетки, NK- и NKT-лимфоциты) и приобретенного (T- и B-клетки, которые ответственны за клеточный и гуморальный иммунный ответ) иммунитета [1].

В настоящее время большинство специалистов в практическом здравоохранении отмечают изменения клинического течения многих заболеваний, рост числа инфекционных заболеваний, вызываемых условно-патогенными или оппортунистическими возбудителями, рост процента больных с отсутствием достаточного клинического эффекта на проводимую фармакотерапию, что нередко обусловлено формированием дисфункций иммунной системы [1, 2].

Воздействие на иммунную систему даже здорового человека неблагоприятных факторов, как экзогенных, так и эндогенных, может приводить к нарушению функционирования иммунной системы и развитию иммунной недостаточности (ИН), носящей чаще обратимый характер. ИН подразумевает дефицит способности иммунной системы распознавать, элиминировать из внутренней среды и «запоминать» генетиче-

ски чужеродные агенты, прежде всего микробной природы, и имеет важное значение в развитии повышенной восприимчивости к инфекциям. К наиболее распространенным патологиям, связанным с иммунной системой, относятся: иммунодефицитные состояния (ИДС), аллергические заболевания (АЗ), аутоиммунные заболевания, лимфопролиферативные заболевания.

Среди ИДС выделяют первичные ИДС (ПИДС), вторичные ИДС, или вторичную иммунную недостаточность (ВИН), и т. н. «физиологические ИДС», обусловленные возрастными дисфункциями иммунной системы [2].

Для ПИДС характерны врожденные нарушения в иммунной системе, связанные с генетическими дефектами одного или нескольких ее компонентов: клеточного и/или гуморального иммунитета, фагоцитоза, системы комплемента и др. Для ПИДС свойственны стойкие нарушения конечной эффекторной функции поврежденного звена иммунитета, отмечающиеся стабильностью и воспроизводимостью изменений лабораторных показателей. Клиническая картина ПИДС характеризуется наличием повторных и хронических рецидивирующих инфекционных заболеваний. При некоторых формах ПИДС повышена частота аллергии, аутоиммунных заболеваний и развитие некоторых злокачественных опухолей. Несмотря на относительную редкость ПИДС, они занимают значительное место в структуре заболеваемости и смертности в развитых странах. По современным научным представлениям, ПИДС не столь редкое явление, как было принято считать ранее. Несмотря на достижения в области методов диагностики, более чем у 90% больных ИДС заболевание не диагностируется.

Вторичная иммунная недостаточность (иммунодефицит) – расстройство функционирования иммунной системы, развивающееся в постнатальном периоде или у взрослых, которое отличается нарушением процессов дифференцировки, пролиферации и адаптации клеток иммунной системы и не является результатом генетических дефектов.

ВИН, как правило, формируется у лиц с исходно нормальной функцией иммунной системы, не связанной с генетическими дефектами, и сопровождается снижением защитных функций иммунной системы, нарушением регуляторных взаимоотношений между системами иммунитета.

Выделяют три основные формы вторичной иммунной недостаточности:

- **Приобретенная** – развивается при поражении иммунной системы, например вирусом иммунодефицита человека (СПИД).
- **Индукцированная** – обусловлена негативными воздействиями на иммунную систему: радиационными, химическими (включая химиотерапию при злокачественных заболеваниях), наличием тяжелых нейроэндокринных, обменных и других заболеваний, требующих длительного применения ЛС, обладающих иммунодепрессивными и иммуносупрессивными свойствами и др.
- **Спонтанная** – развивается без видимых причин и характеризуется наличием клинических признаков иммунной недостаточности в виде часто рецидивирующих гнойно-воспалительных заболеваний разной локализации и разного спектра причинно-значимых инфекционных возбудителей: бактерий, вирусов, грибов, относящихся, как правило, к условно-патогенным микроорганизмам. Эта форма ВИН встречается в клинической практике наиболее часто.

ВИН может развиваться с обратимыми и необратимыми нарушениями иммунной системы.

ВИН с необратимыми дисфункциями иммунной системы развивается при ВИЧ-инфекции, воздействии запредельных доз ионизирующей радиации, токсическом воздействии на систему кроветворения (лекарственные агранулоцитозы, препараты с лимфотоксическим эффектом и т. п.), лимфопролиферативных и других злокачественных заболеваниях, необратимых поражениях иммунной системы, обусловленных тяжелыми бактериальными, вирусными, грибковыми и другими заболеваниями (туберкулез, системные микозы и т. п.) и др.

ВИН с обратимыми дисфункциями иммунной системы может формироваться у лиц при несбалансированном питании (голодание, дефицит отдельных пищевых ингредиентов), воздействии остро и хронического стресса, эндокринной патологии (сахарный диабет, заболевания щитовидной железы и др.), длительной терапии антибиотиками, цитостатиками, глюкокортикоидами, иммунодепрессантами и другими препаратами, после трансплантации органов и тканей, воздействии неблагоприятных факторов внешней среды, в т. ч. антропогенного характера (радиационное воздействие, химические факторы, воздействие ксенобиотиков и др.).

В настоящее время достоверных данных о распространенности ВИН не существует. По нашим данным, более трети всех патологий человека протекает на фоне проявлений ВИН, что определяет тяжесть течения заболеваний, торпидность к проводимой терапии и серьезность прогноза. Однако ВИН не является самостоятельным заболеванием, не выделяется в отдельную нозологическую форму и может развиваться на фоне любой патологии человека. Следует заметить, что ВИН представляет чисто клиническое понятие, важнейшим

признаком которого является повышенная инфекционная заболеваемость различной этиологии и локализации и отсутствие достаточного клинического эффекта после назначения стандартной терапии по поводу имеющегося у пациента заболевания.

Тем не менее при ВИН можно выявить ряд характерных изменений как при использовании рутинных методов, так и при углубленном лабораторном обследовании, например:

- в гемограмме: снижение содержания форменных элементов периферической крови (лимфопения, лейкопения, нейтропения и др.);
- снижение содержания IgA, IgM, IgG в сыворотке крови;
- снижение содержания общей и отдельных субпопуляций лимфоцитов;
- снижение функциональной активности фагоцитов, компонента;
- нарушения продукции интерферонов;
- дисбаланс синтеза цитокинов Th1- и Th2-клетками;
- изменения состояния спонтанного и индуцированного апоптоза;
- снижение аффинности антител (АТ) к общей антигенной детерминанте бактерий и др.

■ Иммунная недостаточность – дефицит способности иммунной системы распознавать, элиминировать из внутренней среды организма и «запоминать» генетически чужеродные агенты, прежде всего микробной природы

Выявление роли иммунных механизмов в физиологических и патологических процессах послужило основой для разработки иммунологических методов лечения и профилактики многих заболеваний, в основе которых лежат нарушения в системе иммунитета. Лечение дисфункций иммунной системы осуществляется с помощью комплекса методов иммунотерапии, включающих специфические и неспецифические методы регуляции иммунного ответа: профилактическую вакцинацию, вакцинотерапию, заместительную терапию, применение иммуномодуляторов и иммуностимуляторов [2].

Специфические методы направлены на регуляцию иммунного ответа только в отношении определенного антигена или конкретных групп антигенов. К ним относят вакцинацию, введение специфических иммуноглобулинов и сывороток, специфичную адаптивную клеточную иммунотерапию. Вакцинация является единственным научно обоснованным методом борьбы с инфекционными заболеваниями. В частности, эффективность вакцинации против гриппа доказана многолетним мировым опытом и является основным методом профилактики инфекции, рекомендованным ВОЗ. Она снижает заболеваемость гриппом на 70–90%, заболеваемость ОРВИ на 56%, число госпитализаций на 48%, а также на 57% снижает выплаты по больничным листам и потери на производстве.

Проведение вакцинации в первую очередь необходимо в группах с высоким риском инфицирования, развития ослож-

нений и летального исхода: среди детей раннего дошкольного и школьного возраста, часто болеющих детей, медицинских работников, у лиц старше 60 лет, воинского контингента, служащих в министерстве чрезвычайных ситуаций.

Одним из важных методов неспецифической коррекции дисфункций иммунной системы является иммуномодулирующая терапия с использованием иммуномодуляторов.

Иммуномодуляторы – лекарственные препараты, в терапевтических дозах восстанавливающие нарушенные функции иммунной системы [3].

Основной мишенью большинства иммуномодуляторов в организме являются клетки макрофагально-моноцитарного ряда, усиливающие поглощение и киллинг микроорганизмов за счет активации лизосомальных ферментов и образования активных форм кислорода; киллинг чужеродных клеток (опухолевых и вирусинфицированных); экспрессию HLA-DR антигенов (антигенов гистосовместимости), что обуславливает более эффективную презентацию антигена клеткам иммунной системы; усиления синтеза цитокинов (IL-1, TNF, KCF) и др.

В настоящее время в клинической практике используются три основные группы иммуномодуляторов: экзогенные, эндогенные и химически чистые синтетические.

Экзогенные иммуномодуляторы. К этой группе относятся препараты микробного или растительного происхождения, нуклеиновые кислоты и др. [3, 4].

К *эндогенным препаратам* относятся цитокины, иммунорегуляторные пептиды и др. В группу иммуномодуляторов цитокиновой природы входят: интерфероны, интерлейкины, фактор некроза опухоли (ФНО), колониестимулирующие факторы (КСФ), индукторы интерферонов и др. К иммунорегуляторным пептидам принадлежат иммуномодуляторы тимического и костно-мозгового происхождения.

Среди *химически чистых, синтетических иммуномодуляторов* выделяют низкомолекулярные (Галавит, Гепон, Глутоксим, Аллоферон и др.) и высокомолекулярные (Полиоксидоний) соединения.

Поскольку главными активаторами врожденного и индукторами приобретенного иммунитета в организме человека являются антигены бактерий, с них и начались поиски, изучение и создание иммуноотропных препаратов, которые составили большую группу иммуномодуляторов экзогенного происхождения. Позже осуществлялся поиск, выделение и изучение комплекса веществ и молекул, синтезируемых в организме при развитии иммунного ответа и осуществляющих его регуляцию. Они составили группу иммуномодуляторов эндогенного происхождения.

Среди экзогенных иммуномодуляторов микробной природы условно можно выделить три поколения. В настоящее время в клинической практике используются препараты 2-го и 3-го поколений. К микробным препаратам 2-го поколения относятся рибосомы (Рибомунил) и лизаты (Бронхо-мунал, Бронхо-Ваксом, ИРС 19, Имудон и др.) бактерий – основных возбудителей респираторных инфекций: *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae* и др.

К экзогенным иммуномодуляторам 3-го поколения относятся синтетические аналоги экзогенных иммуномодуляторов микробного происхождения, например Ликопид.

Клинический эффект экзогенных иммуномодуляторов микробного происхождения реализуется за счет активации фагоцитов, что приводит к усилению фагоцитоза и внутриклеточного киллинга поглощенных бактерий, повышению продукции провоспалительных цитокинов, необходимых для инициации гуморального и клеточного иммунитета и др. Такие эффекты впоследствии могут опосредованно приводить к усилению образования антител, активации образования антиген-специфичных Т-хелперов и Т-киллеров.

■ Иммуномодуляторы – лекарственные препараты, в терапевтических дозах восстанавливающие нарушенные функции иммунной системы

Среди рибосомальных иммуномодуляторов у детей и взрослых наиболее часто в клинической практике используется Рибомунил, представляющий рибосомально-протеогликановый комплекс из наиболее распространенных возбудителей инфекций ЛОР-органов и дыхательных путей. Входящие в его состав рибосомы содержат антигены, идентичные поверхностным антигенам бактерий, и при попадании в организм вызывают образование антител к этим возбудителям (эффект вакцины). Кроме того, мембранные протеогликаны, стимулируя неспецифический иммунитет, приводят к усилению фагоцитарной активности макрофагов, стимуляции функции Т- и В-лимфоцитов, усилению продукции сывороточных и секреторных иммуноглобулинов и цитокинов (IgA, ИЛ-1, а также интерферонов α и γ). Применение Рибомунила в комплексной терапии инфекционно-воспалительных заболеваний позволяет повысить эффективность этиотропной терапии, сократить продолжительность лечения, значительно уменьшить потребность в применении антибиотиков, бронхолитиков, увеличить период ремиссии.

К микробным иммуномодуляторам, являющимся лизатами, относятся Бронхо-мунал, Бронхо-Ваксом, ИРС 19, Имудон и др. Бронхо-мунал по механизму действия аналогичен механизму действия вакцин. При введении в организм лизатов (разрушенных клеток) бактерий, наиболее часто выступающих возбудителями дыхательных инфекций, в организме вырабатываются специфичные АТ. Бронхо-мунал активирует как клеточный, так и гуморальный иммунитет, усиливает продукцию ИЛ-2 и других цитокинов, стимулирует активность В- и Т-лимфоцитов, способствует увеличению содержания IgA, IgG, IgM в сыворотке крови, в слюне, в секретах желудка, легких и бронхов. На клеточном уровне Бронхо-мунал повышает активность макрофагов и фагоцитов, усиливает метаболизм кислорода и выработку супероксида азота и оксида азота, разрушающих микробы, попавшие в организм, повышает экспрессию адгезивных молекул на моноцитах и нейтрофилах, облегчая миграцию клеток к очагу воспаления.

Одной из основных причин частого возникновения ОРВИ и более тяжелого течения ИВЗ, особенно у детей, является несостоятельность системы местной защиты, препятствующей проникновению патогенных микроорганизмов в организм человека. В этих случаях важное место занимают иммуномодуляторы местного действия.

В качестве иммуномодуляторов местного действия выступают:

- препараты на основе компонентов клеточной стенки бактерий, бактериальные лизаты (Имудон, ИРС 19);
- препараты на основе нуклеиновых кислот;
- полимерные (Полиоксидоний);
- интерфероны (Виферон и др.).

Основными эффектами местных иммуномодуляторов являются: увеличение числа антитело-продуцирующих клеток в слизистой оболочке, индукция синтеза антиген-специфичных секреторных антител, формирование на слизистых оболочках защитной пленки из секреторных иммуноглобулинов, стимуляция процессов фагоцитоза и презентации антигена, усиление продукции противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10 и др.), развитие адьювантного эффекта.

Иммуномодуляторы эндогенного происхождения можно условно разделить на иммунорегуляторные пептиды и цитокины. Для выделения иммунорегуляторных пептидов с целью создания эндогенных иммуномодуляторов группа российских ученых под руководством академика Р.В. Петрова использовала тимус и костный мозг. В России из тимических препаратов одним из первых в клинической практике начали использовать Тактивин, представляющий комплекс пептидов, экстрагированных из тимуса крупного рогатого скота. К комплексным препаратам пептидов тимуса относятся тималин, тимоптин и др.

К недостаткам тимических иммуномодуляторов 1-го поколения относят невозможность стандартизации препаратов, поскольку они представляют неразделенную смесь биологически активных пептидов.

Создание синтетических пептидов, воспроизводящих структуру нативных пептидов тимуса, привело к появлению тимусных препаратов 2-го поколения (например, Тимоген) и 3-го поколения (Имунофан, Тимодепрессин, Бестим, Неоген и др.). Основными фармакологическими эффектами синтетических иммуномодуляторов тимического происхождения, часто используемых в клинике, являются усиление поглощения бактерий лейкоцитами и их внутриклеточного киллинга, усиление образования лимфоцитами ИЛ-2, иммуномодулирующее действие на образование ФНО, стимуляция *in vitro* образования IgG, IgA, IgM и угнетение образования IgE в культурах лимфоцитов, полученных из периферической крови больных с аллергией, и др.

Одним из первых иммуномодуляторов костномозгового происхождения, использованных в клинической практике, был Миелопид (МП), представляющий комплекс биорегуляторных пептидных медиаторов – миелопептидов, продуцируемых клетками костного мозга свиней [5]. Недавно создан препарат Серамил на основе МП-3 с антибактериальным

эффектом и препарат Бивален на основе МП-2 с противоопухолевым эффектом.

К эндогенным иммуномодуляторам из группы цитокинов относятся интерфероны (Реаферон, Виферон и др.), интерлейкины, ФНО, КСФ, индукторы интерферонов (Амиксин, Циклоферон и др.) и др. Среди эндогенных иммуномодуляторов выделяют препараты естественного происхождения (Лейкинферон, Суперлимф и др.) и рекомбинантные (Ронколейкин, Беталейкин, Лейкомакс, Нейпоген и др.).

Фармакологический эффект цитокинов обусловлен преимущественным воздействием на клетки-эффекторы врожденного иммунитета: нейтрофилы, моноциты/макрофаги и НК-клетки. Эта группа иммуномодуляторов регулирует миграцию фагоцитов в воспалительный очаг, усиливает поглощение лейкоцитами бактерий и их внутриклеточную гибель, повышает цитотоксические свойства макрофагов и др.

ИФН – это низкомолекулярные белки (протеины и гликопротеины), которые вырабатываются клетками организма в ответ на проникновение в них вирусов и других микроорганизмов и при введении некоторых препаратов (индукторов интерферонов). ИФН, будучи иммунорегуляторными молекулами, действуют на все клетки иммунной системы, в частности на образование этими клетками ИФНа и ФНО, синтезируемых на первых этапах иммунного ответа, являются мощными активаторами НК-клеток, становящихся, в свою очередь, главным источником ИФН-g, еще задолго до начала его синтеза Т-лимфоцитами. Индукторы интерферонов также обладают противовирусными и иммуномодулирующими эффектами.

Среди ИФН самым высоким профилем безопасности при высокой эффективности отличается Виферон – единственный из группы ИФН препарат, разрешенный к применению во всех возрастных группах, включая недоношенных детей и беременных с 14 нед. [6].

В России зарегистрирован ряд лекарственных форм ИФН с иммуномодулирующим эффектом для применения *per os*, местного, наружного и ректального использования. К ним относятся Виферон, Реаферон-ЕС-Липинт, Кипферон, Инфагель, Гриппферон, Герпферон, Офтальмоферон и др.

В настоящее время к наиболее перспективным и эффективным иммуноотропным лекарственным средствам относятся иммуномодуляторы из группы химически чистых, обладающие высокой эффективностью и высоким профилем безопасности. Среди этой группы иммуномодуляторов выделяются две подгруппы: низкомолекулярные (Галавит, Гепон, Глутоксим, Аллоферон и др.) и высокомолекулярные. К высокомолекулярным химически чистым иммуномодуляторам, полученным с помощью направленного химического синтеза, относится препарат Полиоксидоний [7, 8]. Полиоксидоний является N-оксидированным производным полиэтиленпиперазина с молекулярной массой около 100 кДа. По своему химическому строению Полиоксидоний близок к веществам природного происхождения. N-оксидные группировки, являющиеся основой Полиоксидония, широко встречаются в организме человека, поскольку через образование N-оксидов происходит метаболизм азотистых соединений. Основные фармакологические эффекты Полиоксидония:

иммуномодулирующий, антиоксидантный, антиоксический, мембранопротекторный и хелатирующий. В многочисленных клинических исследованиях доказано, что Полиоксидоний представляет собой уникальный высокоэффективный иммуномодулятор, который рекомендуется включать в комплексную терапию различных заболеваний, протекающих в сочетании с ВИН.

Иммунная система по-разному отвечает на внедрение различных возбудителей инфекций. В одних случаях преимущественно активируется синтез и секреция антител, в других – активация Т-клеточных и макрофагально-моноцитарных реакций и др., в связи с чем иммуномодулятор нужно подбирать таким образом, чтобы он активировал именно те звенья иммунитета, которые нарушаются при внедрении конкретного возбудителя инфекции. В частности, при нарушениях Т-клеточных и макрофагально-моноцитарных реакций рекомендовано назначение экзогенных иммуномодуляторов и иммунорегуляторных пептидов тимического происхождения.

При рецидивирующих вирусных инфекциях, протекающих в сочетании с клиническими проявлениями ВИН, патогенетически обоснованным является назначение иммуномодуляторов из группы цитокинов, в частности ИФН (например, Виферон).

При дефектах гуморального звена иммунитета (агаммаглобулинемия и гипогаммаглобулинемия) проводят заместительную терапию препаратами иммуноглобулинов, среди которых выделяют **IgG-содержащие** иммуноглобулины (Сандоглобулин, Октагам, Интрафект, Иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения и др.) и **IgM-содержащие** иммуноглобулины (Пентаглобин). Заместительную терапию иммуноглобулинами проводят так, чтобы у взрослых уровень IgG в предтрансузиционный период составлял ≈800 мкг/мл, у детей соответствовал нижней границе возрастной нормы.

■ При рецидивирующих вирусных инфекциях, протекающих в сочетании с клиническими проявлениями вторичной иммунной недостаточности, патогенетически обоснованным является назначение иммуномодуляторов из группы цитокинов

При АЗ иммуномодуляторы назначают, только если в генезе заболевания важную роль играет инфекционный компонент и отмечается снижение противоинфекционного иммунитета; когда АЗ протекает в сочетании с рецидивирующими очагами бактериальной, вирусной или грибковой инфекции (хронический гнойно-обструктивный бронхит, хронический гнойный гайморит, слизисто-кожный кандидоз, рецидивирующая герпетическая инфекция и т. д.), что усиливает тяжесть течения основного заболевания; когда невозможно проведение АСИТ по причине часто рецидивирующих инфекций [9–12].

Особенно ответственно необходимо относиться к назначению иммуномодуляторов у детей. Необходимо учитывать,

что предполагать наличие ВИН у детей можно в тех случаях, когда часто рецидивирующие инфекции возникают при условии *своевременного проведения адекватной стандартной терапии* и нарушение функционирования иммунной системы *подтверждается результатами лабораторных исследований*. У детей предпочтение отдается *иммуномодуляторам местного действия*. Здоровым детям иммуномодуляторы с профилактической целью назначать не следует [13–15].

Основные цели назначения иммуномодуляторов в клинической практике:

- повышение эффективности этиотропной противoinфекционной терапии;
- увеличение длительности ремиссии и снижение частоты обострений (и госпитализаций) при хронических рецидивирующих инфекционно-воспалительных заболеваниях;
- предупреждение развития инфекционных осложнений при использовании иммуносупрессивной терапии и у лиц групп риска по ВИН;
- при исходно измененных показателях иммунной системы, при возможности мониторинга иммунного статуса – нормализация его нарушенных показателей.

Клинический эффект иммуномодуляторов определяется особенностями их строения и механизмов воздействия на разные функции иммунной системы.

Показания к назначению иммуномодуляторов

- Наличие клинических признаков ВИН – повышенная инфекционная заболеваемость (у детей ОРВИ более 6–10 раз в год, у взрослых – более 4–6 раз в год), требующая включения этиотропной терапии.
- Рецидивирующие инфекционно-воспалительные заболевания различной локализации (кожа, верхние и нижние дыхательные пути, урогенитальный тракт и др.), торпидные к стандартной терапии.
- Профилактика инфекций, восстановление иммунитета после радио- и химиотерапии у онкологических больных.
- Профилактика инфекций и восстановление иммунитета у населения, подвергающегося постоянному воздействию малых доз радиации или химических факторов (работники предприятий химической промышленности, атомных электростанций и т. п.).
- Септические состояния.
- Планируемое проведение АСИТ у часто болеющих детей, затрудняющих проведение специфического лечения и др.

Основные задачи иммуноотропной терапии:

- активация сниженной иммунореактивности;
- подавление повышенного иммунного ответа при аутоиммунных и аллергических заболеваниях;
- заместительное лечение при дефектах иммунореактивности.

Перед назначением иммуномодуляторов прежде всего необходимо:

- *определить* наличие показаний и отсутствие противопоказаний для применения иммуномодуляторов;
- *установить* возможность использования конкретного препарата (иммуномодулятора) у данного пациента;
- *предложить* дозы и схемы проведения иммуномодулирующей терапии.

Иммуномодуляторы назначают вместе с этиотропной терапией.

При наличии только сниженных показателей иммунограммы без клинических проявлений иммунодефицита иммуномодуляторы не назначают, однако рекомендуется повторное исследование показателей иммунного статуса с целью уточнения природы выявленных в иммунограмме изменений. Нередко при повторном исследовании иммунного статуса все показатели оказываются нормальными, поскольку даже у здоровых людей возможны *транзиторные снижения параметров иммунной системы*.

Здоровым лицам иммуномодуляторы не назначают!

Основные ошибки врача при назначении иммуномодулирующей терапии:

- неправильная оценка этиологической значимости имеющихся симптомов с нарушениями в системе иммунитета и ошибочное установление диагноза ВИН;
- назначение иммуномодуляторов только на основании выявления (особенно однократного) изменений в иммунограмме без клинических проявлений, подтверждающих ВИН, или наличия симптомов, не соответствующих клинической картине иммунодефицитов;
- назначение иммуномодуляторов на основании результатов тестов *in vitro*.

Такие ошибки могут являться причиной как гипердиагностики, так и гиподиагностики ВИН. Наиболее частые причины гипердиагностики ВИН:

- неадекватная терапия основного заболевания, сопутствующей патологии, что не позволяет контролировать симптомы болезни и способствует хроническому, рецидивирующему течению патологии;

- неадекватная оценка иммунологических показателей. Снижение показателей менее чем на 20% от нормальных значений ставит диагноз ИДС под сомнение;
- наличие несбалансированного питания, нарушение санитарно-гигиенического режима;
- воздействие хронического и острого стресса (конфликты в детском и учебном учреждениях, на работе и т. п.) и другие воздействия, способствующие снижению иммунореактивности и более частой заболеваемости.

Таким образом, иммуномодуляторы назначают только в тех случаях, когда имеются показания и отсутствуют противопоказания для их назначения. Препараты этой группы назначают пациентам, у которых имеются клинические признаки ВИН. Иммуномодулирующая терапия назначается для восстановления нарушенных функций иммунной системы.

Применять можно только иммуномодуляторы, прошедшие доклинические и клинические испытания в соответствии с нормативными правовыми актами Российской Федерации и методическими указаниями, регламентирующими все этапы доклинических и клинических испытаний, и получившие разрешение на медицинское применение в качестве иммуномодуляторов. При иммунной недостаточности подменять применение иммуномодуляторов назначением средств, стимулирующих иммунный ответ (биологически активных добавок, пищевых добавок, комплексов минералов, витаминов и других биологически активных средств), нельзя.

Иммуномодуляторы не должны назначаться здоровым лицам.



ЛИТЕРАТУРА

1. Хаитов Р.М. Физиология иммунной системы. М., 2005.
2. Иммунопатология и аллергология. Алгоритмы диагностики и лечения. Хаитов Р.М., Ильина Н.И., Гушин И.С., Лусс Л.В., Латышева Т.В. и др. М.: Геотар-Мед, 2003.
3. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Механизм действия и клиническое применение иммуномодуляторов. *Аллергия, астма и клиническая иммунология*, 2003, 8: 43-49.
4. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Вторичные иммунодефициты: клиника, диагностика, лечение. *Иммунология*, 1999, 1: 46-51.
5. Михайлова А.А. Индивидуальные миелопептиды – лекарства «нового поколения», используемые для иммунореабилитации. *Int.J.Immunoreabil.*, 1996, 2: 27-31.
6. Малиновская В.В., Мазанкова Л.Н., Коровина Н.А., Зайцева О.В. и др. Современные возможности использования интерферонов в комплексной терапии острых респираторных инфекций у детей. *Леч. врач*, 2011, 8.
7. Некрасов А.В., Пучкова Н.Г. Полиоксидоний: основы синтеза и свойства. *Иммунология*, 2002, 2: 329-330.
8. Пинегин Б.В., Ильина Н.И. и др. Клинические аспекты применения иммуномодулятора Полиоксидония (методическое пособие для врачей). М., 2002.
9. Намазова Л.С., Ботвиньева В.В., Вознесенская Н.И. Современные возможности иммунотерапии часто болеющих детей с аллергией. *Педиатрическая фармакология*, 2007, 4 (1): 27-32.
10. Кузнецова Н.И., Балаболкин И.И., Кузнецова О.Ю. Применение полиоксидония при бронхиальной астме у детей. *Иммунология*, 2003, 24 (5): 293-296.
11. Шогенова М.С. Методические подходы к повышению эффективности АСИТ у больных бронхиальной астмой. *Физиология и патология иммунной системы*, 2005, 2: 3-9.
12. Латышева Т.В., Романова О.В. Полиоксидоний в комплексной терапии больных с тяжелой формой бронхиальной астмы. Новые данные о механизме действия и клиническом применении иммуномодулятора Полиоксидония. М., 2003: 28-33.
13. Ярцев М.Н., Яковлева К.П., Плахтиенко М.В. Клинико-лабораторная оценка иммунитета у детей и подходы к иммуномодулирующей терапии. *Consilium Medicum. Педиатрия*, 2006, 1: 9-15.
14. Обоснование, опыт лечения и профилактики острых респираторных вирусных инфекций препаратами рекомбинантного интерферона. Методические рекомендации. Сост. В.Ф. Учайкин, Н.А. Мальшев, В.В. Малиновская, И.В. Полеско, Н.В. Каражас, Т.А. Чеботарева. М., 2012.
15. Костинов М.П. Иммунокоррекция в педиатрии. М.: Медицина для всех, 2001.