

В печать

Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин

**Современные
иммуномодуляторы.
Классификация.
Механизм действия**

ФАРМАРУС ПРИНТ

Москва

2005

Понятие об иммуномодуляторах. Иммунная система человека и высших животных выполняет важную функцию по сохранению постоянства внутренней среды организма, осуществляемую путем распознавания и элиминации из организма чужеродных веществ антигенной природы как эндогенно возникающих (клетки, измененные вирусами, ксенобиотиками, злокачественные клетки и т.д.), так и экзогенно проникающих (прежде всего микробы). Эта функция иммунной системы осуществляется с помощью факторов врожденного и приобретенного (или адаптивного) иммунитета. К первым относятся нейтрофилы, моноциты/макрофаги, дендритные клетки, NK- и Т-NK-лимфоциты; ко вторым – Т- и В-клетки, которые ответственны за клеточный и гуморальный иммунный ответ соответственно. При нарушении количества и функциональной активности клеток иммунной системы развиваются заболевания иммунитета: иммунодефициты, аллергические, аутоиммунные и лимфопролиферативные процессы (последние не рассматриваются в данной главе), лечение которых осуществляется с помощью комплекса методов иммунотерапии, одним из которых является применение иммуностимулирующих лекарственных препаратов.

Имуностимулирующие лекарственные препараты это препараты, у которых лечебный эффект связан с их **преимущественным** (или **селективным**) действием на иммунную систему человека. Различают три основных группы иммуностимулирующих лекарственных препаратов: иммуномодуляторы, иммуностимуляторы и иммунодепрессанты [1].

Имуномодуляторы – это лекарственные препараты, восстанавливающие в терапевтических дозах функции иммунной системы (эффективную иммунную защиту). Следовательно, иммунологический эффект иммуномодуляторов зависит от исходного состояния иммунитета больного: эти лекарственные средства понижают повышенные и повышают пониженные показатели иммунитета. В соответствии с названием **иммуностимуляторы** – это такие лекарственные препараты, которые преимущественно усиливают иммунитет, доводя пониженные показатели до нормальных значений [2]. **Имунодепрессанты** – это лекарственные препараты, подавляющие иммунный ответ.

В данном разделе анализируются только те лекарственные средства, которые обладают способностью восстанавливать иммунитет (иммуномодуляторы и иммуностимуляторы), описаны их классификация, фармакологическое действие и принципы клинического применения.

Классификация иммуномодуляторов. В 1996 г нами предложена классификация иммуномодуляторов, по которой все препараты этой группы подразделены на три группы: экзогенные, эндогенные и химически чистые [3]. В известной степени эта классификация совпадала с классификацией Hadden [4]. В настоящее время, сохраняя тот же принцип классификации, мы выделяем 7 основных групп лекарственных препаратов, обладающих иммуномодулирующими свойствами (табл. 1). В известной степени эта классификация так же, как и предыдущая, базируется на основных принципах функционирования иммунной системы. Главными активаторами врожденного и индукторами приобретенного иммунитета в организме человека и высших животных являются антигены микробных клеток, с которых и начались поиски, изучение и создание иммунотропных препаратов (экзогенные препараты). Формирование иммунного ответа происходит под контролем ряда иммунорегуляторных молекул. Поэтому другим направлением в разработке иммунотропных лекарственных препаратов явился поиск, выделение и изучение комплекса тех веществ и молекул, которые синтезируются в организме при развитии иммунного ответа и которые осуществляют его регуляцию (эндогенные препараты).

Иммуномодуляторы микробного происхождения условно можно разделить на три поколения. Первым препаратом, разрешенным в начале 1950-х гг в США и странах Европы к медицинскому применению в качестве иммуностимулятора, была вакцина БЦЖ, обладающая выраженной способностью усиливать как факторы врожденного, так и приобретенного иммунитета. В то время главной задачей в применении БЦЖ как иммуностимулятора была активация противоопухолевого иммунитета и лечение злокачественных заболеваний [5]. Решить эту задачу с помощью БЦЖ не удалось. Исключением является рак мочевого пузыря, при котором внутривезикулярное введение БЦЖ дает выраженный клинический эффект. К микробным препаратам первого поколения можно также отнести такие лекарственные средства, как пирогенал и продигиозан, представляющие собой полисахариды бактериального происхождения. Они широко применялись в клинической практике для стимуляции противобактериального иммунитета. В настоящее время пирогенал и продигиозан из-за их высокой пирогенности и других побочных эффектов применяются редко.

Таблица 1. Классификация иммуномодуляторов по происхождению*

Группа	Подгруппа	Название	Состав
1	2	3	4
Микробные	Естественные	Рибомунил	Рибосомы бактерий
		Бронхо-мунал	Лизаты бактерий
		Имудон	Лизаты бактерий
		ИРС-19	Лизаты бактерий
	Полусинтетические	Ликопид	Глюкозаминилмурамилдипептид
Тимические	Естественные	Тактивин	Пептиды из тимуса крупного рогатого скота
		Тималин	То же
		Тимостимулин	Экстракт из тимуса крупного рогатого скота
	Синтетические	Тимоген	Глутамил-триптофан
		Бестим**	γ -Глутамин-триптофан
		Имунофан	Арг-асп-лиз-вал-тир-арг
Костномозговые	Естественные	Миелопид	Комплекс из 5 пептидов
	Синтетические	Серамил**	Лей-вал-цис-тир-про-гли
Цикотины	Естественные	Лейкинферон	Комплекс естественных цитокинов
		Суперлимф	То же
	Рекомбинатные	Ронколейкин	Интерлейкин-2
		Беталейкин	Интерлейкин-1 β
		Лейкомакс	Колонистимулирующий фактор
		Нейпоген	То же
Нуклеиновые кислоты	Естественные	Натрия нуклеинат	Семь нуклеиновых кислот из дрожжей
		Деринат	ДНК из молока осетровых рыб
	Синтетические	Полудан	Комплекс полиадениловой и полурибидиловой кислот

Таблица 1. (Продолжение)

Группа	Подгруппа	Название	Состав
1	2	3	4
Растительные	–	Иммунал	Сок эхинацеи пурпурной
Химически чистые	Низкомолекулярные	Левамизол	Фенилимидазо-тиазол
		Диуцифон	Диаминодифенил-сульфон, соединенный с метилурацилом
		Галавит	Производное фталгидрозида
		Гепон	Олигопептид из 14 аминокислот
		Глутоксим	Бис-(γ -L-глутамил)-L-цистеин-бис-глицин динатриевая соль
	Аллоферон	Олигопептид из 13 аминокислот	
	Высокомолекулярные	Полиоксидоний	Производное полиэтиленпиперазина

* Табл. 1 и 2 не претендуют на перечисление всех зарегистрированных в России отечественных и зарубежных препаратов.

** Препараты, прошедшие 2-ю фазу клинических испытаний.

К микробным препаратам второго поколения относятся лизаты (бронхо-мунал*, бронхо-ваксом*, ИРС-19*, имудон*) и рибосомы (рибомунил*) бактерий, относящихся в основном к возбудителям респираторных инфекций: *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Str. pyogenes*, *Neisseria meningitidis* и др. (* здесь и далее импортные препараты, разрешенные к медицинскому применению в России). Эти препараты имеют двойное назначение: специфическое (вакцинирующее) и неспецифическое (иммуностимулирующее). Для усиления иммуностимулирующего эффекта одним из компонентов рибомунилы является пептидогликан клеточной стенки *Kl. pneumoniae*. Медицинское применение экстрактов бактерий и грибов разрешено и в ряде стран Западной Европы и в Японии: например, пицибанил – экстракт *Str. pyogenes*, биостим* – экстракт из *Kl. pneumoniae*, крестин и лентинан – полисахариды грибов.

При изучении различных клеточных компонентов БЦЖ установлено, что наибольшим иммуностимулирующим эффектом обладал мурамил дипептид (МДП), минимальный компонент пептидогликана клеточной стенки бактерий. В силу высокой пирогенности МДП не нашел применения в клинике. Но в России и за рубежом были синтезированы его аналоги, сохраняющие иммуностимулирующие свойства, но не обладающие пирогенной активностью. Таким препаратом является ликопид, который можно отнести к микробным препаратам третьего поколения. Он состоит из естественного дисахарида: глюкозаминилмурамила и присоединенного к нему синтетического дипептида – L-аланил-D-изоглютамина. Такие структуры находятся в составе пептидогликана всех известных грамположительных и грамотрицательных бактерий. Препараты мурамилпептидного ряда разрабатываются и в ряде зарубежных стран. В Японии разрешен к медицинскому применению ромуртид, представляющий собой МДП, к которому через аминокислоту лизин присоединена стеариновая кислота. Основное назначение ромуртида – восстановление лейкопоза и иммунитета после радио- и химиотерапии у больных злокачественными новообразованиями [5].

Иммуномодуляторы эндогенного происхождения можно условно разделить на иммунорегуляторные пептиды и цитокины. Как известно, центральными органами иммунитета являются тимус и костный мозг, регулирующие развитие клеточного и гуморального иммунного ответа соответственно. Группа российских ученых под руководством академика Р.В. Петрова использовали эти органы для выделения иммунорегуляторных пептидов с целью создания лекарственных препаратов, восстанавливающих клеточный и гуморальный иммунитет. Толчком к созданию подобных препаратов стало открытие нового класса биологически активных соединений – пептидных гормонов тимуса, к которым относится семейство тимозинов, тимопоэтинов и сывороточный тимический фактор – тимулин. Эти пептиды при поступлении в кровь оказывают влияние на всю периферическую иммунную систему, стимулируя рост и пролиферацию лимфоидных клеток.

Родоначальником тимических препаратов первого поколения в России является тактивин, представляющий комплекс пептидов, экстрагированных из тимуса крупного рогатого скота. К препаратам, содержащим комплекс тимических пептидов, относятся также тималин, тимоптин и др.; к препаратам, представляющим экстракты тимуса, – тимостимулин*, вилозен. Преимуществом тактивина является присутствие в нем тимического гормона $\alpha 1$ -тимозина. Иммуномодуляторы, представляющие собою пептидные экстракты из тимуса, разрешены к ме-

дицинскому применению в ряде стран Западной Европы: тимостимулин, тимомодулин, тим-уровак.

Клиническая эффективность тимических препаратов первого поколения не вызывает сомнения, но у них есть один недостаток: они представляют собой неразделенную смесь биологически активных пептидов и поэтому их довольно трудно стандартизовать. Прогресс в области лекарственных средств тимического происхождения шел по линии создания препаратов 2-го и 3-го поколений, представляющих собой синтетические аналоги естественных гормонов тимуса: $\alpha 1$ -тимозин и тимопоэтин или фрагменты этих гормонов, обладающие биологической активностью. Последнее направление оказалось наиболее продуктивным, особенно в отношении тимопоэтина. На основе одного из фрагментов, включающего аминокислотные остатки активного центра тимопоэтина, создан препарат тимопентин, получивший на Западе разрешение на медицинское применение, и иммунофан, получивший разрешение на медицинское применение в России и представляющий собой синтетический гексапептид – аналог участка 32–36 тимопоэтина.

Другим направлением в создании синтетических тимических препаратов являлся анализ активных начал комплекса пептидов и экстрактов из тимуса. Так, при изучении состава лекарственного препарата тималина выявлен дипептид, состоящий из триптофана и глутамина. Этот дипептид обладал выраженной иммуностропной активностью и стал основой для создания синтетического препарата – тимогена, являющегося L-глутамил-L-триптофаном. Синтетическим препаратом, напоминающим тимоген, является бестим, состоящий из таких же аминокислот. Отличие бестима от тимогена заключается в том, что у первого имеется γ -пептидная связь и глутамин присутствует в виде правовращающего (D-глутамин), а не левовращающего изомера. Эти изменения привели к увеличению удельной биологической активности бестима в тесте стимуляции дифференцировки костномозговых предшественников лимфоцитов.

Родоначальником препаратов костномозгового происхождения является миелопид, представляющий комплекс биорегуляторных пептидных медиаторов – миелопептидов (МП), имеющих молекулярную массу 500–3000 Да и продуцируемых клетками костного мозга свиней [6]. В настоящее время установлено, что в состав миелопида входит 6 МП, каждый из которых обладает определенным биологическим эффектом. Первоначально предполагалось, что препараты из костного мозга будут обладать преимущественным эффектом на развитие гуморального им-

мунитета. В дальнейшем было установлено, что различные МП оказывают эффект на различные звенья иммунной системы. Так, МП-1 повышает функциональную активность Т-хелперов, МП-2 подавляет пролиферацию злокачественных клеток и существенно снижает способность опухолевых клеток продуцировать токсические субстанции, МП-3 стимулирует фагоцитарную активность лейкоцитов, МП-4 оказывает влияние на дифференцировку стволовых клеток, способствуя их более быстрому созреванию. Аминокислотный состав МП полностью расшифрован, что явилось базой для разработки новых синтетических препаратов костномозгового происхождения. Создан препарат серамил на основе МП-3 с антибактериальным эффектом и препарат бивален на основе МП-2 с противоопухолевым эффектом.

Регуляция развившегося иммунного ответа осуществляется цитокинами – сложным комплексом эндогенных иммунорегуляторных молекул. Эти молекулы стали основой для создания большой группы как естественных, так и рекомбинантных иммуномодулирующих препаратов. К первой группе относятся лейкинферон и суперлимф, ко второй группе – беталейкин, ронколейкин, молграмостин*. Лейкинферон представляет собой комплекс цитокинов 1-й фазы иммунного ответа в их естественном соотношении, который получают *in vitro* при индукции лейкомаасы здоровых доноров вакцинным штаммом вируса болезни Ньюкастла. Препарат содержит интерлейкин-1 (ИЛ), ИЛ-6, ИЛ-8, фактор ингибции макрофагов (MIF), фактор некроза опухоли- α (ФНО), комплекс интерферонов- α . Суперлимф также представляет собой комплекс естественных цитокинов, продуцируемых *in vitro* при индукции мононуклеаров периферической крови свиней Т-митогеном – фитогемагглютинином. Препарат содержит ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО, MIF, трансформирующий фактор роста- β . Суперлимф предназначен прежде всего для местного применения и является практически первым цитокиновым препаратом, предназначенным для локальной иммунокоррекции. Ронколейкин является лекарственной формой рекомбинантного ИЛ-2, являющегося одним из центральных регуляторных цитокинов иммунной системы человека. Препарат получают с помощью методов иммунной биотехнологии из клеток-продуцентов – рекомбинантного штамма непатогенных пекарских дрожжей, в генетический аппарат которых встроен ген человеческого ИЛ-2. Беталейкин является лекарственной формой рекомбинантного ИЛ-1 β , играющего важную роль в активации факторов врожденного иммунитета, развитии воспаления и первых этапов иммунного ответа. Препарат получают методами иммунной биотехнологии из клеток-продуцентов – реком-

бинантного штамма кишечной палочки, в генетический аппарат которых встроен ген человеческого ИЛ-1 β .

Для активации клеток костного мозга и стимуляции лейкопоэза был разрешен к медицинскому применению нуклеинат натрия. Этот препарат представляет собой натриевую соль нуклеиновой кислоты, полученную гидролизом и дальнейшей очисткой из дрожжей. Препарат содержит большое количество предшественников нуклеиновых кислот и способствует росту и размножению практически всех делящихся клеток. В дальнейшем было выявлено, что нуклеинат натрия обладает способностью стимулировать факторы как врожденного, так и приобретенного иммунитета. Это является вполне естественным, так как развитие иммунного ответа связано с активной пролиферацией Т- и В-лимфоцитов. Нуклеинат натрия является первым препаратом в своей группе, получившим разрешение на медицинское применение не только как стимулятор лейкопоэза, но и как стимулятор иммунитета. К препаратам этого ряда относится деринат – натриевая соль нативной ДНК, выделенной из молоки осетровых рыб, полидан – высокоочищенная смесь натриевых солей ДНК и РНК, также получаемых из молок осетровых рыб, ридостин – РНК, выделенная из пекарских дрожжей. На основе нуклеиновых кислот разработан ряд синтетических препаратов, например, полудан – комплекс полиаденил-уридиловой кислоты. Условно к данной группе препаратов можно отнести инозин пранобекс* (изопринозин) – комплекс инозина с ацетиламидобензойной кислотой, метилурацил и рибоксин – комплексное соединение, состоящее из гипоксантин-рибозида. За рубежом некоторые синтетические препараты нуклеиновых кислот имеют разрешение на медицинское применение в качестве иммуностимуляторов: упоминавшийся ранее инозин пранобекс и поли-АУ (двухспиральный полинуклеотид из адениловой и уридиловой кислот). Все препараты из группы нуклеиновых кислот являются выраженными индукторами интерферона. В то же время следует иметь в виду, что синтетические и естественные препараты нуклеиновых кислот, содержащие предшественники для ДНК и РНК, индуцируют рост и размножение как эукариотических, так и прокариотических клеток. Так, для нуклеината натрия показана возможность стимуляции роста и размножения бактерий.

В настоящее время за рубежом для стимуляции иммунитета довольно широко используются препараты растительного происхождения и, в частности, различные производные эхинацеи пурпурной. Некоторые из этих препаратов зарегистрированы в России как иммуностимуляторы: иммунал*, эхинацин ликвидум*, эхинацея композитум С*, эхинацея

ВИЛАР. Мы полагаем, что препараты подобного рода более целесообразно относить к пищевым добавкам или адаптогенам типа корня женьшеня, элеутерококка, пантокрина и др. Все эти препараты в той или иной степени обладают иммуностимулирующим эффектом, но вряд ли их можно отнести к лекарственным средствам, обладающим селективным действием на иммунную систему человека.

Группу химически чистых иммуномодуляторов можно подразделить на две подгруппы: низкомолекулярные и высокомолекулярные. К первым относится ряд известных лекарственных средств, дополнительно обладающих и иммунотропной активностью. Родоначальником таких препаратов является левамизол (декарис) – фенилимидазотиазол, известное противоглистное средство, у которого в последующем были выявлены выраженные иммуностимулирующие свойства. Левамизол, так же как и БЦЖ, является одним из первых лекарственных средств, разрешенных к медицинскому применению в США и странах Западной Европы в качестве иммуностимулятора. Близким по химической структуре к левамизолу является дибазол (производное имидазола), который обладает некоторыми иммуностимулирующими свойствами. Это является, по всей видимости, основанием для некоторых исследователей рекомендовать дибазол в качестве профилактического средства при гриппе и других респираторных инфекциях. Однако профилактическое применение этого препарата является необоснованным, так как не было проведено плацебо-контролируемых исследований по изучению способности дибазола снижать риск развития респираторных инфекций. Интересным препаратом из данной подгруппы является диуцифон, который первоначально создавался как противотуберкулезное средство. Производные сульфоновой кислоты, являющейся основой этого препарата, обладают выраженными антимикобактериальными свойствами. Присоединение к этой кислоте метилурацила не понизило ее антибактериального эффекта, но привело к появлению у препарата иммуностимулирующей активности. Создание лекарственных средств, сочетающих антимикробные и иммуностимулирующие свойства, является очень перспективным направлением в учении об иммуномодуляторах. Некоторые антибиотики последнего поколения (ривомидин, рулид и др.) обладают способностью стимулировать фагоцитоз и индуцировать синтез некоторых цитокинов. Другим перспективным лекарственным средством из подгруппы низкомолекулярных иммуномодуляторов является галавит – производное фталгидрозида. Особенностью этого препарата является наличие, помимо иммуномодулирующих, выраженных противовоспалительных свойств. К подгруппе низкомолекулярных им-

муномодуляторов относятся три синтетических олигопептида: гепон, глутоксим и аллоферон. Гепон — это олигопептид, состоящий из 14 аминокислот: Thr-Glu-Lys-Lys-Arg-Arg-Glu-Thr-Val-Glu-Arg-Glu-Lys-Glu. Особенностью этого препарата является наличие, помимо иммуномодулирующих, выраженных противовирусных свойств.

К высокомолекулярным химически чистым иммуномодуляторам, полученным с помощью направленного химического синтеза, относится препарат полиоксидоний [7]. Он представляет собой N-оксидированное производное полиэтиленпиперазина с молекулярной массой около 100 кДа. По своему химическому строению полиоксидоний близок к веществам природного происхождения. N-оксидные группировки, являющиеся основой препарата, широко встречаются в организме человека, поскольку через образование N-оксидов происходит метаболизм азотистых соединений. Препарат обладает широким спектром фармакологического воздействия на организм: иммуномодулирующим, детоксифицирующим, антиоксидантным и мембранопротекторным.

К лекарственным средствам, обладающим выраженными иммуномодулирующими свойствами, без сомнения, следует отнести интерфероны и индукторы интерферонов [8] (табл. 2). Мы сочли целесообразным выделить эти препараты в отдельный раздел, так как их главным фармакологическим свойством является противовирусный эффект. Но интерфероны, как составная часть общей цитокиновой сети организма, являются иммунорегуляторными молекулами, оказывающими действие на все клетки иммунной системы. Например, интерферон- α и ФНО, синтезируемые на первых этапах иммунного ответа, являются мощными активаторами НК-клеток, являющихся в свою очередь главным источником продукции интерферона- γ , задолго до начала его синтеза Т-лимфоцитами. Можно привести много и других примеров иммуномодулирующего действия интерферонов. Поэтому все интерфероны и индукторы интерферонов являются противовирусными и иммуномодулирующими препаратами. Как отмечалось выше, сильными индукторами интерферонов являются также нуклеиновые кислоты и их различные производные, особенно, полудан и ридостин.

К лекарственным средствам, обладающим иммуномодулирующими свойствами, относятся препараты иммуноглобулинов: иммуноглобулин человеческий, интраглобин, октагам, пентаглобин, сандоглобулин и др. Однако их главное действие — это заместительная терапия. Они относятся к группе жизненно необходимых лекарственных средств.

Фармакологическое действие иммуномодуляторов. При анализе фармакологического действия иммуномодуляторов необходимо учитывать

Таблица 2. Интерфероны и индукторы интерферонов

Группа	Название препарата	Состав
Интерфероны	Интерферон	Лейкоцитарный интерферон из донорской крови человека
	Реальдирон	Рекомбинантный интерферон $\times 6$ раз α -2b
	Интрон	Рекомбинантный интерферон $\times 6$ раз α -2b
	Реаферон, виферон	Рекомбинантный интерферон $\times 6$ раз α -2
	Роферон-А	Рекомбинантный интерферон $\times 6$ раз α -2a
	Бетаферон	Рекомбинантный интерферон $\times 6$ раз α -2b Витамин Е, аскорбиновая кислота
	Виферон	Рекомбинантный интерферон $\times 6$ раз α -2b Витамин Е, аскорбиновая кислота
Индукторы интерферонов	Амиксин	2,7-Бис(этиламоно)этоксифлуорена-9-дигидрохлорид
	Арбидол	Этилового эфира 6-бром-5-гидрокси-1-метил-4-диметиламинометил-2-фенилмети-линодол-3 карбоновой кислоты гидрохлорид
	Циклоферон	Соль акридонуксусной кислоты и N-метилглюкамина
	Неовир	2-(9-оксо, 10-дигидроакридин-10-ил) ацетат натрия
	Курантил	Дипиридамол
	Полифенолы растительного происхождения	Газолидон, мегасин, кагоцел, саврац, рагосин

удивительную особенность функционирования иммунной системы, состоящую в том, что эта система «работает» как сеть сообщающихся весов, т.е. наличие груза на одной из чашек приводит в движение всю систему [9]. Поэтому вне зависимости от исходной направленности влияния иммуномодулятора в конечном итоге в той или иной степени изменяется функциональная активность всей иммунной системы в целом. Иммуномодулятор может обладать избирательным эффектом на соответствующий компонент иммунитета, но конечный эффект его воздействия на иммунную систему всегда будет многогранным. Например, ве-

щество X индуцирует образование только одного ИЛ-2. Но этот цитокин усиливает пролиферацию Т-, В- и NK-клеток, повышает функциональную активность макрофагов, NK-клеток, Т-киллеров и т.д. ИЛ-2 не является исключением в этом плане. Все цитокины – главные регуляторы иммунитета, опосредующие действие на иммунную систему как специфических, так и неспецифических стимулов, обладают множественными и разнообразными эффектами на иммунную систему. В настоящее время не выявлено цитокинов со строго специфическим действием. Такие особенности функционирования иммунной системы делают практически невозможным существование иммуномодулятора с абсолютно селективным конечным эффектом на иммунитет. Это положение позволяет нам сформулировать следующий принцип [10]:

Любой иммуномодулятор, избирательно действующий на соответствующий компонент иммунитета (фагоцитоз, клеточный или гуморальный иммунитет), помимо эффекта на этот компонент иммунитета, будет в той или иной степени оказывать воздействие и на все другие компоненты иммунной системы.

Учитывая это положение, тем не менее можно выделить ведущие направления фармакологического действия основных иммуномодуляторов, относящихся по представленной классификации к различным группам.

Иммуномодуляторы микробного происхождения. Главной мишенью в организме для иммуномодуляторов микробного происхождения являются фагоцитарные клетки. Под влиянием этих иммуномодуляторов происходит усиление функциональных свойств фагоцитов: повышается фагоцитоз и внутриклеточный киллинг поглощенных бактерий, усиливается продукция провоспалительных цитокинов, необходимых для инициации гуморального и клеточного иммунитета. Следствием этого может быть усиление продукции антител, активация образования антиген-специфических Т-хелперов и Т-киллеров. Наиболее полно изучено фармакологическое действие на иммунитет полусинтетического иммуномодулятора ликопада, являющегося минимальным компонентом клеточной стенки всех бактерий.

Главной мишенью ликопада в организме являются клетки моноцитарно-макрофагального ряда. Он усиливает практически все функции клеток этой системы, а именно:

- поглощение и киллинг микроорганизмов за счет активации лизосомальных ферментов и образования активных форм кислорода;
- киллинг чужеродных клеток (опухолевых и вирусинфицированных);

- экспрессию HLA-DR антигенов, следствием чего является усиление презентации антигена клеткам иммунной системы;
- синтез цитокинов (ИЛ-1, TNF, колониестимулирующих факторов).

Поэтому ликолипид обладает антиинфекционным, противовоспалительным, репарационным, лейкопоэтическим, противоопухолевым (в эксперименте), детоксицирующим и гепатопротекторным действием.

Иммуномодуляторы тимического происхождения. Понятно, что главной мишенью в организме для иммуномодуляторов тимического происхождения являются Т-лимфоциты. При исходно пониженных показателях Т-клеточного звена иммунитета препараты этого ряда повышают количество Т-клеток и их функциональную активность.

Фармакологическое действие синтетического тимусного дипептида тимогена заключается в увеличении уровня циклических нуклеотидов по аналогии с эффектом тимусного гормона тимопоэтина, что ведет к стимуляции дифференцировки и пролиферации предшественников Т-клеток в зрелые лимфоциты. При этом происходит нормализация иммунорегуляторного индекса (соотношения CD4/CD8), повышение способности Т-клеток давать пролиферативный ответ на Т-митогены и повышение продукции соответствующих цитокинов. Следствием этого, как уже отмечалось, является усиление функциональной активности факторов врожденного иммунитета: нейтрофилов, моноцитов/макрофагов и NK-клеток. В частности, повышается способность моноцитов и нейтрофилов захватывать бактерии и образовывать активные формы кислорода. Механизм действия сходного по химическому строению с тимогеном синтетического пептидного иммуномодулятора бестима заключается в индукции дифференцировки предшественников Т-лимфоцитов с преимущественной стимуляцией образования Th1-клеток и усилением их пролиферации. Это, по всей видимости, связано с индукцией бестимом образования ИЛ-2 и интерферона- γ – индикаторных цитокинов Th1-клеток.

Фармакологическое действие синтетического иммуномодулятора тимического происхождения – имунофана, заключается в:

- восстановлении продукции тимического гормона тимулина у тимэктомированных мышей до нормальных значений;
- усилении в опытах *in vivo* и *in vitro* продукции ИЛ-2 лимфоцитами, стимулированными Т-митогенами;
- иммуномодулирующем действии на продукцию провоспалительного цитокина ФНО: повышение пониженного и понижение повышенного его образования;

– стимуляции *in vitro* образования IgG, IgA, IgM, причем стимуляция синтеза IgA происходит в культуре лимфоцитов, полученных от больных селективным IgA-дефицитом;

– повышении поглощения и гибели захваченных бактерий лейкоцитами;

– ингибиции *in vitro* образования IgE в культурах лимфоцитов, полученных из периферической крови больных с аллергиями;

– адьювантном эффекте, что проявляется в повышении иммуногенности вакцин против клещевого энцефалита и гепатита А.

Помимо иммунологических эффектов, важным свойством иммунофана является его способность усиливать антиоксидантную защиту организма путем стимуляции синтеза церулоплазмينا и лактоферрина и активности каталазы. Иммунофан нормализует перекисное окисление липидов, подавляет распад фосфолипидов в мембране клеток и образование арахидоновой кислоты. При этом происходит снижение продукции медиаторов воспаления.

Иммуномодуляторы костномозгового происхождения. Фармакологическое действие на организм иммуномодулятора костномозгового происхождения миелопида является многогранным. В соответствии с названием мишенью миелопида в организме являются В-лимфоциты. При нарушении иммуно- или гемопоэза введение миелопида ведет к усилению общей митотической активности клеток костного мозга и направлению их дифференцировки в сторону зрелых В-лимфоцитов. Происходит усиление экспрессии пан-В-клеточных антигенов, HLA-DR-антигенов, снижение экспрессии ранних В-клеточных маркеров (Sc-1 антигена). В силу наличия в составе миелопида компонента МП-1, действующего на Т-хелперы, происходит также усиление дифференцировки костномозговых клеток в сторону зрелых Т-лимфоцитов. Благодаря присутствию в составе миелопида компонента МП-3, действующего на фагоцитоз, происходит усиление гранулоцитопоэза и повышение функциональной активности фагоцитарных клеток. В результате сочетанного действия совокупности указанных компонентов введение миелопида дает повышение количества Т-, В-клеток и фагоцитов в периферической крови. Повышение их функциональной активности проявляется в способности миелопида стимулировать гуморальный иммунный ответ, существенно повышая уровень антител. Важно отметить, что введение препарата восстанавливает антителообразование у животных, подвергнутых облучению, воздействию цитостатиков и антибиотиков.

Цитокины. Для цитокиновых препаратов естественного происхождения – лейкинферона и суперлимфа, содержащих достаточно большой

набор цитокинов воспаления и 1-й фазы иммунного ответа, характерен многогранный эффект на весь организм человека. Эти препараты действуют на клетки, участвующие в воспалении, процессах регенерации и в иммунном ответе.

Фармакологический эффект суперлимфа заключается в преимущественном воздействии на клетки-эффекторы врожденного иммунитета: нейтрофилы, моноциты/макрофаги и НК-клетки, что, по всей видимости, обусловлено способностью суперлимфа повышать уровень внутриклеточного кальция — одного из главных медиаторов активации клеток. Препарат регулирует миграцию фагоцитов в воспалительный очаг, усиливает поглощение лейкоцитами бактерий и их внутриклеточную гибель, повышает цитотоксические свойства макрофагов, оказывая тем самым противоопухолевый эффект (в эксперименте). Усиливая продукцию моноцитами/макрофагами ИЛ-1 и ФНО, суперлимф активирует механизмы как клеточного, так и гуморального иммунитета. По всей видимости, препарат содержит ростовые факторы для фибробластов, так как он регулирует синтез коллагена и пролиферативную активность фибробластов кожи и пародонта. За счет этих свойств он стимулирует регенерацию и предупреждает образование грубых рубцов. Суперлимф обладает также антиоксидантной активностью. Недавно установлено наличие у препарата прямых противовирусных и антибактериальных свойств, что, по всей видимости, связано, с наличием в его составе дефензинов, кателицидинов и других бактерицидных веществ первичных и вторичных гранул лейкоцитов, выделяющихся при культивировании лейкоцитов *in vitro*.

Отечественные рекомбинантные цитокиновые препараты беталейкин и ронколейкин, содержащие в своем составе только один цитокин, так же как и комплексные по цитокиновому составу естественные препараты (лейкинферон и суперлимф), обладают плейотропным воздействием на организм человека. Это еще раз подтверждает принцип работы иммунной системы по типу «сообщающихся весов».

Главным фармакологическим свойством беталейкина является усиление лейкопоэза и восстановление костномозгового кроветворения после действия цитостатиков и рентгеновского облучения. Применение препарата позволяет в короткие сроки добиться нормализации числа лейкоцитов периферической крови и проводить радио- и химиотерапию в соответствии с планируемыми сроками. Этот эффект беталейкина обусловлен его способностью стимулировать синтез колониестимулирующих факторов (КСФ) — главных индукторов лейкопоэза и стимуляторов иммунитета. Беталейкин обладает выраженным иммуности-

мулирующим эффектом, так как ИЛ-1 β является активатором всех клеток врожденного иммунитета и в то же время инициирует развитие первых фаз приобретенного иммунитета. Под его влиянием происходит усиление функциональной активности нейтрофилов: поглощения бактерий, их внутриклеточной гибели, образования активных форм кислорода. Активизируется также клеточный иммунитет: повышается продукция интерферона- γ , ИЛ-2, КСФ и других цитокинов, усиливается экспрессия рецепторов ИЛ-2, увеличивается пролиферация лимфоцитов и функциональная активность НК-клеток.

Главным фармакологическим действия ронколейкина, содержащим ИЛ-2 – основной фактор роста и дифференцировки Т- и НК-клеток, является активация и индукция пролиферации клеток-мишеней – Т-, В- и НК-клеток, содержащих рецептор CD25. На другие клетки иммунной системы ронколейкин действует опосредованно через цитокины, синтезируемые клетками-мишенями. В конечном итоге это проявляется в:

- функциональной активации CD4 Т-хелперов, активно продуцирующих интерферон- γ ;
- усилении цитотоксической активности CD8 Т-киллеров;
- дифференцировке *in vitro* НК- и опухоль-инфильтрирующих (TIL) лимфоцитов в лимфокин-активированные клетки (LAC);
- усилении пролиферации В-лимфоцитов с последующей их дифференцировкой в плазматические клетки;
- усилении синтеза плазматическими клетками иммуноглобулинов большинства изотипов;
- повышении функциональной активности антиген-презентирующих клеток, что проявляется в улучшении переработки и презентации антигенов;
- повышении функциональной активности моноцитов, что проявляется в кислородном взрыве;
- ускорении образования эозинофилов и тромбоцитов.

Нуклеиновые кислоты. Как уже отмечалось выше, главным фармакологическим действием нуклеиновых кислот является стимуляция лейкопоэза, процессов регенерации и репарации, функциональной активности практически всех клеток иммунной системы. Препараты этой группы стимулируют функциональную активность нейтрофилов и моноцитов/макрофагов, повышая их способность поглощать и убивать поглощенные бактерии, повышают антиинфекционную устойчивость к заражению патогенными микроорганизмами, вероятно, за счет активации фагоцитоза, повышают функциональную активность Т-хелперов и

T-киллеров, повышают пролиферацию В-клеток и синтез антител. Препараты нуклеиновых кислот обладают антиоксидантным эффектом, что проявляется в их способности удалять из организма свободные радикалы. В силу этих свойств препараты нуклеиновых кислот могут снижать повреждающее действие на организм радио- и химиотерапии.

Химически чистые иммуномодуляторы. В этом разделе представлены данные о фармакологической активности трех отечественных иммуномодуляторах последнего поколения: галавите, гепоне и полиоксидонии.

Низкомолекулярный иммуномодулятор галавит обладает иммуномодулирующим и противовоспалительным эффектом. Его главные фармакологические эффекты связаны с воздействием на функциональную активность макрофагов. При гиперактивации этих клеток галавит обратимо ингибирует продукцию ими провоспалительных цитокинов (ФНО и ИЛ-1) и активных форм кислорода. Происходит нормализация функционального состояния макрофагов, восстанавливается нормальная продукция цитокинов и антиген-презентирующая функция. Галавит стимулирует функциональную активность нейтрофилов, повышая поглощение и внутриклеточный киллинг бактерий. Следствием этого является повышение неспецифической устойчивости организма к инфекциям. Галавит не влияет на нормальный уровень цитотоксичности естественных киллеров, но при исходно низких значениях он восстанавливает цитотоксичность до нормальных значений. Показана способность галавита индуцировать продукцию ИЛ-2-подобного фактора, причем более интенсивно, чем конканавалином А. У мышей с генетически детерминированным высоким и низким гуморальным ответом на эритроциты барана галавит подавляет и стимулирует соответственно образование антител.

Главный фармакологический эффект синтетического пептида гепона заключается в иммуномодулирующем и противовирусном действии, что проявляется в:

- мобилизации и активации клеток моноцитарно-макрофагального ряда;
- повышению антиинфекционной резистентности организма к бактериям, грибам и вирусам;
- индукции синтеза интерферонов α и β ;
- подавлении репликации вирусов в клетке;
- ингибции продукции провоспалительных цитокинов – ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО;
- стимуляции синтеза антител к различным антигенам инфекционной природы.

Эти фармакологические действия гепона особенно четко проявляются у ВИЧ-инфицированных больных, у которых гепон увеличивает в периферической крови содержание CD4 Т- и NK-клеток, повышает функциональную активность CD8 Т-киллеров, играющих важную роль в защите организма от вирусной инфекции, повышает уровень антител к ВИЧ и возбудителям оппортунистических инфекций. Следствием этого является снижение уровня ВИЧ в крови больных.

Высокомолекулярный иммуномодулятор полиоксидоний обладает широким спектром фармакологического воздействия на организм. Это воздействие состоит из иммуномодулирующего, антиоксидантного, детоксицирующего и мембранопротекторного эффектов.

Иммуномоделирующий эффект полиоксидония заключается в:

- повышении способности нейтрофилов поглощать и убивать поглощенный *Staph. aureus*, причем полиоксидоний повышает киллинг бактерий нейтрофилами периферической крови как здоровых доноров, так и больных хронической грануломатозной болезнью;

- иммуномодулирующем действии на продукцию провоспалительных цитокинов мононуклеарами периферической крови здоровых доноров, что проявляется в понижении повышенных и повышении пониженных уровней ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО;

- усилении цитотоксической активности NK-клеток, особенно при их исходно пониженных уровнях;

- активация резидентных макрофагов ретикуло-эндотелиальной системы, что ведет к более быстрой элиминации из организма чужеродных частиц;

- повышении естественной резистентности организма к экспериментальным бактериальным и вирусным инфекциям;

- усилении антителообразования к Т-зависимым и Т-независимым антигенам как животного, так и микробного происхождения.

Полиоксидоний активизирует иммунные реакции у животных с тяжелыми формами иммунодефицитов, в частности усиливает антителообразование у:

- мышей с врожденной аплазией тимуса (мышь *nude*);

- мышей с искусственно созданным дефицитом Т-системы иммунитета (В-мышь);

- мышей с искусственно индуцированной введением циклофосфамида деструкцией В-системы иммунитета;

- старых мышей, характеризующихся возрастным иммунодефицитом.

Детоксицирующие свойствами полиоксидония проявляются в его способности понижать в крови концентрацию токсических веществ,

например у больных с ожоговой болезнью уровень липополисахарида энтеробактерий. У больных с острым панкреонекрозом полиоксидоний существенно снижает уровень малонового диальдегида и диеновых кислот. Детоксицирующие свойства полиоксидония связаны с его высокой молекулярной массой и наличием на поверхности молекулы большого количества различных активных групп. Поэтому он активно адсорбирует на своей поверхности циркулирующие в крови как растворимые токсические субстанции, так и микрочастицы.

Антиоксидантные свойства полиоксидония проявляются в:

- в перехвате в водной среде активных форм кислорода: супероксидного аниона, перекиси водорода, гидроксильного радикала;
- уменьшении концентрации каталитически активного двухвалентного железа, что ведет к ингибции перекисного окисления липидов;
- подавлении спонтанной и индуцированной люминол- и люцегенинзависимой хемилюминесценции.

Мембранопротекторные свойства полиоксидония проявляются в защите клеток от повреждающего действия ряда токсических веществ.

Клиническое применение иммуномодуляторов. Выше отмечалось, что существует 3 основные группы заболеваний иммунной системы: иммунодефициты, аллергические и аутоиммунные процессы. Рассмотрим вопрос, при каких заболеваниях является целесообразным применение иммуномодуляторов.

Аллергические заболевания. При аллергических заболеваниях использование иммуномодуляторов является целесообразным в тех случаях, когда эти заболевания осложнены какими-либо проявлениями вторичной иммунной недостаточности: например, атопический дерматит с пиодермией, бронхиальная астма с явлениями хронического гнойно-обструктивного бронхита, рецидивирующей герпетической или цитомегаловирусной инфекции и т.д. Как видно из приведенных примеров, в этих случаях эффект иммуномодуляторов направлен на ликвидацию у больного с аллергическим процессом инфекционного очага. В ряде случаев это может существенно улучшить клиническую картину основного заболевания. Например, применение иммуномодулирующей терапии у больных бронхиальной астмой может удлинять продолжительность ремиссии до 1 года. Однако во всех этих случаях иммуномодулирующая терапия не направлена на основную причину заболевания, т.е. не является этиотропной. Как известно, при аллергических заболеваниях происходит активация Th2-клеток и повышена продукция цитокинов: ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13. ИЛ-5 способствует созреванию эозинофилов и их активации. ИЛ-4/ИЛ-13 индуцируют В-клетки к синтезу

IgE. Следовательно, с иммунологических позиций причиной аллергического процесса, если не главной, то очень существенной, является повышенная активность Th2-клеток. Отсюда становится очевидным, что одним из направлений в иммуномодулирующей терапии этих процессов является применение препаратов, снижающих активность Th2- и повышающих активность Th1-клеток, т.е. иммуномодуляторов. Однако в настоящее время не существует препаратов с доказанной селективной способностью изменять баланс Th1/Th2-клеток в указанном направлении.

Аутоиммунные заболевания. При аутоиммунных заболеваниях в настоящее время весьма широко применяются иммунотропные препараты, относящиеся к группе иммунодепрессантов и подавляющие аутоиммунный воспалительный процесс. Их применение, как правило, дает быстрый и хороший клинический эффект. Тем не менее, такое лечение, вероятно, нельзя считать этиотропным, так как оно направлено на симптоматику, а не на причину заболевания. Так, применение гормональных препаратов при рассеянном склерозе, являющимся Th1-опосредованным заболеванием, дает хороший клинический эффект, но не удлиняет продолжительности ремиссии — этого важного показателя эффективности терапии.

В основе этиопатогенеза многих аутоиммунных заболеваний, как и при аллергических процессах, лежит дисбаланс Th1/Th2-клеток. При рассеянном склерозе, ревматоидном артрите, аутоиммунных тиреоидитах и т.д. наблюдается повышенная активность Th1-, при системной красной волчане, аутоиммунных васкулитах, некоторых видах анемий — Th2-клеток. Учитывая эти данные, можно полагать, что иммуномодулирующая терапия при аутоиммунных заболеваниях должна включать препараты, понижающие активность Th1- и повышающие активность Th2-клеток. В настоящее время нет препаратов, разрешенных к медицинскому применению при аутоиммунных заболеваниях и обладающих способностью изменять баланс Th1/Th2-клеток в указанном направлении. Поэтому основанием для применения иммуномодуляторов при аутоиммунных процессах, как и при аллергии, являются инфекционные процессы, осложняющие течение основного заболевания.

Иммунодефициты. Повышенная инфекционная заболеваемость является главным проявлением как первичных, так и вторичных иммунодефицитов. Возникает вопрос, целесообразно ли применение иммуномодулирующих препаратов при первичных иммунодефицитах, в основе которых лежит генетический дефект? Естественно, что с помощью этих препаратов исправить генетический дефект невозможно. Но анти-

инфекционная защита является многокомпонентной и можно ожидать, что при некотором повышении с помощью иммуномодуляторов функциональной активности нормально работающего компонента иммунной системы будет скомпенсирована, хотя бы частично, «плохая работа» дефектного компонента. Существенное улучшение клинического состояния и показателей иммунного статуса наблюдается у больных с пониженным уровнем всех классов иммуноглобулинов (общая переменная иммунологическая недостаточность) при лечении их иммуномодулирующими препаратами, активирующими фагоцитоз, например, полиоксидонием. Поэтому хорошо продуманное применение иммуномодулирующей терапии у больных с первичными иммунодефицитами может дать хороший клинический результат.

Главной мишенью иммуномодулирующих препаратов являются вторичные иммунодефициты, которые проявляются в виде частых, рецидивирующих, трудно поддающихся лечению инфекционно-воспалительных заболеваний всех локализаций и любой этиологии. В основе любого хронического инфекционно-воспалительного процесса лежат те или иные изменения в иммунной системе, которые и являются одной из причин существования этого процесса. Исследование параметров иммунной системы может не всегда выявить эти изменения. Поэтому при наличии в организме хронического инфекционно-воспалительного процесса можно назначать больному иммуномодулирующие препараты, даже в том случае, если иммунодиагностическое исследование не выявит существенных отклонений в иммунном статусе.

Как правило, при этих процессах в зависимости от вида возбудителя врач назначает антибиотики, противогрибковые, противовирусные средства или другие химиотерапевтические препараты. Мы считаем, что во всех случаях, когда врач назначает противомикробные средства при явлениях вторичной иммунологической недостаточности, следует назначать и иммуномодулирующую терапию. При лечении таких процессов иммуномодуляторы применяются в основном в **комплексном лечении** совместно с этиотропными химиотерапевтическими средствами.

Таким образом, основным критерием для назначения иммуномодулятора является клиническая картина заболевания, проявляющаяся наличием хронического инфекционно-воспалительного процесса, трудно поддающегося адекватному антиинфекционному лечению.

Возникает вопрос, как применять иммуномодуляторы в комплексном лечении хронических инфекций. Мы считаем, что иммуномодуляторы следует назначать *не после* и *не перед* приемом антибиотиков или

противовирусных препаратов, а одновременно. В этом случае по возбудителю наносится «двойной» удар: антибиотик или другое химиотерапевтическое средство понижает функциональную активность микроба, а иммуномодулятор повышает функциональную активность клеток иммунной системы, за счет чего достигается более эффективная элиминация возбудителя из организма. Следует избегать «модного» утверждения о негативном эффекте антибиотиков на иммунную систему. В настоящее время на вооружении у врачей имеется ряд антибиотиков, оказывающих не ингибирующий, а стимулирующий эффект на иммунитет. При прочих равных условиях врач должен отдавать предпочтение последним.

Отдельным является вопрос о применении иммуномодуляторов при острых бактериальных и вирусных инфекциях. Как правило, назначение иммуномодуляторов не рекомендуется при острых процессах, так как это может утяжелить их течение. Например, при вирусной инфекции активация Т-киллеров может вызвать фатальный исход за счет массивного разрушения тканей, инфицированных вирусом. Это, вероятно, нужно иметь в виду при назначении тимических препаратов, а также препаратов бактериального происхождения, являющихся мощными индукторами провоспалительных цитокинов. Применение иммуномодуляторов при острых инфекционных процессах, особенно бронхо-легочного аппарата, может быть оправдано у иммунологически компрометированных людей, относящихся, например, к группе часто и длительно болеющих. Иммуномодуляторы в этих случаях применяются с целью предупредить развитие постинфекционных осложнений. Наличие у полиоксидония детоксицирующих и антиоксидантных свойств позволяет применять его при острых инфекционных заболеваниях. Клиническая практика показывает эффективность и безопасность полиоксидония при острых инфекциях. Мы полагаем, что не только полиоксидоний, но и другие иммуномодуляторы с антиоксидантными и детоксицирующими свойствами могут применяться при острых инфекционных процессах у иммунологически компрометированных людей.

Нередко возникает вопрос, можно ли проводить иммуномодуляцию в виде монотерапии? Р.В. Петровым [11] впервые было сформулировано понятие «иммунореабилитация», под которой понимается комплекс медикаментозных и немедикаментозных лечебных мероприятий, направленных на восстановление функциональной активности иммунной системы и здоровья человека. Мы полагаем, что при иммунореабилитационных мероприятиях иммуномодуляторы могут применяться в

виде монотерапии и в комплексе с различными общеукрепляющими средствами. Это оправдано у:

- людей с неполным выздоровлением (наличие бронхита, ларингита, трахеита и др.) после перенесенного острого инфекционного заболевания;

- часто и длительно болеющих людей, перед началом осенне-зимнего сезона, особенно в экологически неблагоприятных регионах;

- онкологических больных для улучшения качества жизни.

Наш опыт применения иммуномодуляторов в группе часто и длительно болеющих рабочих металлургического комбината г. Н. Тагил, являющегося одним из самых экологически неблагоприятных регионов России, позволил существенно снизить у этих рабочих частоту острых респираторных заболеваний [12]. Мы считаем, что разработка методов оздоровления населения с помощью иммуномодулирующей терапии является важной социальной задачей народного здравоохранения.

Другим направлением применения иммуномодуляторов в виде монотерапии является иммунореабилитация онкологических больных. Опыт применения иммуномодулятора полиоксидония показал возможность существенного улучшения качества жизни таких больных за счет иммуностимулирующих, антиоксидантных и детоксицирующих свойств препарата. Мы считаем, что применение иммуномодуляторов в комплексном лечении онкологических больных является перспективным направлением клинической иммунологии и онкологии.

В заключение можно сформулировать некоторые общие принципы применения иммуномодуляторов у больных с недостаточностью антиинфекционной защиты:

1. Иммуномодуляторы назначают в комплексной терапии одновременно с антибиотиками, противогрибковыми, противопротозойными или противовирусными средствами.

2. Целесообразным является раннее назначение иммуномодуляторов (с первого дня применения химиотерапевтического этиотропного средства).

3. Иммуномодуляторы, действующие на фагоцититарное звено иммунитета, можно назначать больным как с выявленными, так и с невыявленными нарушениями иммунного статуса, т.е. основанием для назначения препарата является клиническая картина.

4. При наличии в данном лечебно-профилактическом учреждении соответствующей материально-технической базы применение иммуномодуляторов целесообразно проводить на фоне иммунологического мониторинга. Этот мониторинг следует проводить вне зависимости

ти от выявленных или не выявленных исходных изменений в иммунной системе.

5. Иммуномодуляторы можно применять в виде монотерапии при проведении иммунореабилитационных мероприятий, в частности, при неполном выздоровлении после перенесенного острого инфекционного заболевания.

6. Наличие понижения какого-либо параметра иммунитета, выявленного при иммунодиагностическом исследовании у практически здорового человека, не обязательно является основанием для назначения ему иммуномодулирующей терапии.

Хочется также отметить, что в настоящее время имеется тенденция произвольно называть иммуномодуляторами различные биологически активные вещества типа пищевых добавок, витаминов, эубиотиков, ферментных препаратов и т.д. Еще раз обращаем внимание на то, что иммуномодуляторы – это лекарственные препараты, которые должны пройти доклинические и клинические испытания в соответствии с Методическими рекомендациями, утвержденными Фармакологическим государственным комитетом при Минздраве РФ [13,14], и получить разрешение на медицинское применение в качестве иммуномодуляторов.

Авторы приносят глубокую благодарность за критику и ценные замечания, сделанные при обсуждении данной статьи профессорам *А.А. Ярилину, А.С. Симбирцеву, Л.П. Сизякиной, Т.И. Гришиной, Н.И. Ильиной, Т.В. Латышевой.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Машковский М.Д. Препараты, корригирующие процессы иммунитета (иммуномодуляторы, иммунокорректоры). В кн.: Лекарственные средства (Пособие для врачей). 1993, Часть II, с. 192-209.
2. Лесков В.П. Иммуностимуляторы. Аллергия, астма и клиническая иммунология, 1999, № 4, с. 12-25.
3. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Иммуномодуляторы и некоторые аспекты их клинического применения. Клин. мед., 1996, т. 74, № 8, с. 7-12.
4. Hadden J.W. Immunostimulants. Immunol.Today, 1993, v. 14, p. 275-280.
5. Werner G.H., Jolles P. Immunostimulating agents: what next? A review of their present and potential medical applications. Eur. J. Immunol., 1996, v. 242, p. 1-19.
6. Михайлова А.А. Индивидуальные миелопептиды – лекарства «нового поколения», используемые для иммунореабилитации. Int. J. Immunorehabil, 1996, № 2, с. 27-31.
7. Петров Р.В., Хаитов Р.М., Некрасов А.В. и соавт. Полиоксидоний – иммуномодулятор последнего поколения: итоги трехлетнего клинического применения. Аллергия, астма и клиническая иммунология, 1999, № 3, с. 3-6.
8. Ершов Ф.И. Антивирусные препараты. Справочник. М., Медицина, 1998.

В печать

9. Петров Р.В. Я или не я. Иммунологические мобили. М., Изд. «Молодая гвардия», 1987.
10. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные иммуномодуляторы: основные принципы их применения. Иммунология, 2000, № 5, с. 4-7.
11. Петров Р.В. Иммунореабилитация и стратегия медицины. Int. J. Immunorehabil, 1994, 1 Suppl., с. 5-6.
12. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Истамов Х.М. Экологическая иммунология. М., Изд. ВНИРО, 1995.
13. Хаитов Р.М., Гушин И.С., Пинегин Б.В., Зебрев А.И. Экспериментальное изучение иммуотропной активности фармакологических препаратов. Ведомости фармакологического комитета, 1999, № 1, с. 31-36.
14. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Латышева Т.В. Методические указания по испытанию новых иммуномодулирующих лекарственных средств. Ведомости научного центра экспертизы и государственного контроля лекарственных средств, 2002, № 1, с. 11-21.

