

О.В. Назар

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Резюме

В статье рассмотрены клинические и лабораторные проявления нарушений различных звеньев иммунитета, отражены принципы иммунокоррекции и особенности использования иммуномодуляторов различных групп в лечении острых и хронических вирусных и бактериальных инфекций, сделан акцент на эффективности иммуномодуляторов нового поколения - регуляторов естественных защитных систем организма, на примере препарата Глутоксим.

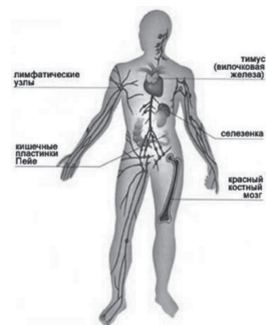
Ключевые слова

Иммунитет, иммунокоррекция, иммуномодуляторы, вирусные и бактериальные инфекции, лечение, Глутоксим.

«Иммунная система» – система, которая обеспечивает поддержание генетического гомеостаза

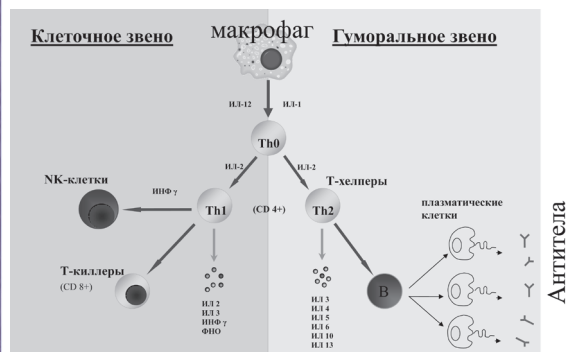
Функции иммунной системы направлены на защиту организма от:

- бактерий
- вирусов
- простейших
- паразитов
- клеток, которые несут признаки чужеродности (опухолевые клетки, клетки инфицированные вирусами)



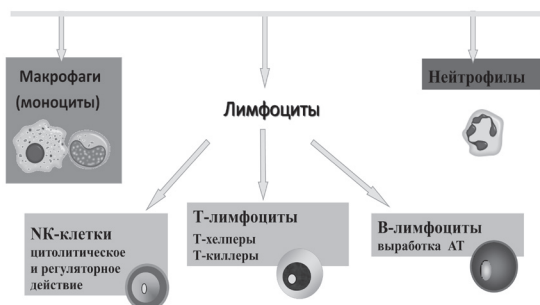
1

Кооперация клеток в процессе иммунного ответа



3

ОСНОВНЫЕ КЛЕТКИ - УЧАСТНИКИ ИММУННОГО ОТВЕТА

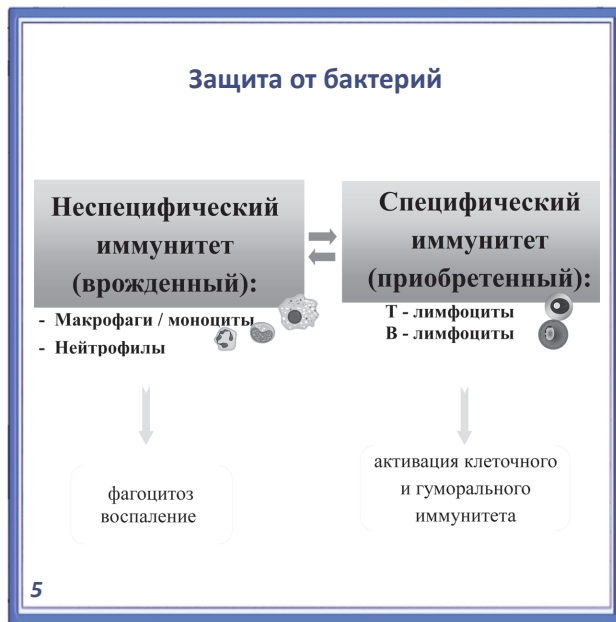


2

Взаимодействие специфического и неспецифического звена

- Макрофаги являются антигенпрезентирующими клетками, передающими информацию об антигенах Т-лимфоцитам
- Цитокины, которые продуцируют макрофаги, стимулируют Т-лимфоциты
- После разрушения чужеродных клеток Т-лимфоцитами или связывания специфических антител, происходит активация фагоцитарных реакций и усиление активности комплемента
- *От активности макрофагов зависит специфичность иммунного ответа*

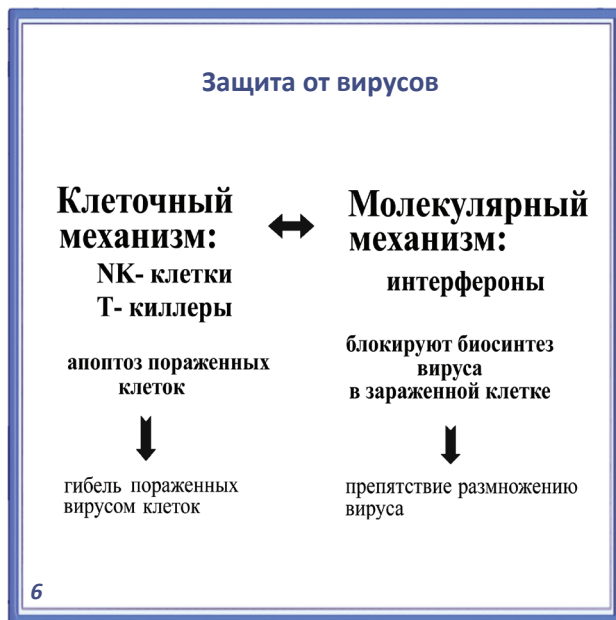
4



Клинические проявления иммунных дефектов (Тяжелые комбинированные дефекты Т -, В - лимфоцитов, гуморального и клеточного иммунного ответов)

- Острые и хронические инфекции, вызванные бактериями, вирусами, грибами, простейшими
- Оппортунистические инфекции, вызванные представителями нормальной микрофлоры
- Афтозные стоматиты в сочетании с повышенной склонностью к ОРВИ, резистентные к традиционной терапии
- Рецидивирующие урогенитальные инфекции

8



Клинические проявления иммунных дефектов (Дефекты В-лимфоцитов, иммуноглобулинов, гуморального иммунного ответа)

- Рецидивирующие бактериальные инфекции ЛОР-органов, бронхолегочной системы, ЖКТ (средний отит, синуситы, пневмонии, пиодермии, фурункулез)
- Инфицирование *Streptococcus, Staphylococcus, Corinebacterium, Haemophilus influenza, Bordetella pertussis, Citrobacter spp, Moraxella spp, Clebsiella pneumoniae, Neisseria spp, gonorrhoeae, meningitides, Proteus, E. coli, Salmonella, Pneumocystis*, энтеровирусы, вирус Варицелла зостер
- Генерализованные инфекции с выраженной интоксикацией (сепсис, рецидивирующие менингоэнцефалиты и др.) гиперплазия лимфоидных органов (тимус, селезенка, лимфоузлы)

9

Принцип работы иммунной системы

- Основным механизмом, обеспечивающим активацию и доставку факторов иммунной системы является **воспаление**
- Воспалительный процесс обусловлен системой комплемента и провоспалительными цитокинами
- Воспалительный процесс может быть **адекватным** (факторы иммунной системы не вызывают повреждение собственных тканей)
- Гиперчувствительность (гиперактивность) приводит к разрушению собственных тканей (аллергические реакции, аутоиммунные процессы)
- Отсутствие воспалительного процесса приводит к недостаточной элиминации возбудителя – персистенции инфекции

7

Дефекты Т- лимфоцитов, гуморального иммунного ответа, нарушение интерферонового статуса

- Повышенная чувствительность к вирусным, грибковым, протозойным инвазиям
- Рецидивирующая герпетическая, цитомегаловирусная инфекция, кандидоз кожи и слизистых, частые ОРВИ (> 6 раз в год), инфекции урогенитального тракта, кишечные инфекции
- Инфицирование внутриклеточными бактериями (*Mycobakteria, Legionella, Listeria, Salmonella, Nocardia, Chlamidia*, вирусами *Herpes simplex, Variocella zoster, Cytomegalovirus*, простейшими *Histoplasma, Cryptoplasma, Toxoplasma, Cryptosporidia, Pneumocystis*)
- Рецидивирующие инфекции со склонностью к генерализации
- Проявления аутоиммунной патологии, онкопатология
- Синдром тимомегалии, лимфаденопатии

10

Дефекты фагоцитоза (фагоцитирующих клеток и опсонинів)

- Нарушение процессов заживления ран
- Флегмоны, рецидивирующие абсцессы без сопутствующей температурной реакции («холодные абсцессы»)
- Сепсис
- Длительный субфебрилитет, лихорадка неясной этиологии
- Похудение (без объективных причин)
- Хроническая диарея
- Дегенеративные процессы в костях, хрящевой ткани, мышцах
- Наличие очагов гипер- или депигментации

11

Особенности иммунного ответа при хронических вирусных инфекциях

При Т – клеточном иммунодефиците не происходит полной элиминации возбудителя

- Происходит формирование иммунологической толерантности
- При длительной персистенции вируса происходит формирование реакций гиперчувствительности II – го типа (развитие цитотоксических реакций)
- Повышается риск развития аутоиммунных процессов, новообразований
- Происходит инфицирование иммунокомпетентных клеток лимфотропными вирусами с последующей активацией провируса под воздействием IL – 6, TNF

При развитии гуморальных реакций:

- Нарушается экспрессия молекул адгезии
- Преобладание процессов разрушения иммунокомпетентных клеток над их регенерацией; нарушение апоптоза иммунокомпетентных клеток
- Происходит поглощение ЦИК, содержащих вирусы макрофагами, где они могут персистировать длительное время и при последующей стимуляции макрофаги могут стимулироваться сами

14

Особенности иммунного ответа при вирусных инфекциях

- При острых вирусных инфекциях происходит гиперактивация системы мононуклеарных фагоцитов (нейтрофилов, макрофагов), эозинофилов, что сопровождается высвобождением значительного количества провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, γ-ИФН, ФНО-α), оксида азота (NO), лизосомальных ферментов

12

Особенности иммунного ответа при бактериальных инфекциях

- При бактериальном инфицировании происходит высвобождение большого количества бактериального эндотоксина, что может привести к угнетению антителообразования и поглотительной активности нейтрофилов (формируется бактерионосительство или очаги хронической инфекции)
- Массивное поступление эндотоксина либо микроорганизмов в кровеносное русло вызывает гиперактивацию макрофагов, выраженную активацию системы комплемента и Т-лимфоцитов – хелперов I и II типа без соблюдения специфичности иммунного ответа)
- Развитие системной воспалительной реакции клинически может проявиться шоковым состоянием (развитие бактериального шока)

15

Нарушения иммунитета при хронических вирусных (внутриклеточных) инфекциях

Нарушения клеточного иммунитета:

- Снижение цитотоксической активности лимфоцитов
- Снижение поглотительной активности макрофагов, нейтрофилов
- Снижение продукции интерферонов
- Снижение активности NK-клеток

Нарушения гуморального иммунитета:

- Повышение синтеза иммуноглобулинов (IgG)
- Повышение содержания циркулирующих иммунных комплексов

Данные изменения иммунной реактивности создают условия для длительной персистенции возбудителя

13

Особенности иммунного статуса при бактериальной инфекции

- Выраженный лейкоцитоз; повышенная СОЭ
- Наличие токсогенной зернистости нейтрофилов (ТЗН)
- Сдвиг лейкоцитарной формулы влево
- В-лимфоцитоз
- Повышение количества иммуноглобулинов класса М и G, ЦИК
- Повышение поглотительной активности нейтрофилов (Фч, Фи), их бактерицидности (НСТ-тест)
- Выраженное повышение содержания острофазных белков (СРБ, компонентов системы комплемента – СН 50)

16

Особенности иммунного статуса при внутриклеточном инфицировании

- Выраженный лимфоцитоз
- Незначительное повышение СОЭ
- Высокое содержание цитотоксических лимфоцитов (CD 8, CD 16)
- Активация Т-лимфоцитов
- Активация фагоцитоза (поглотительной активности нейтрофилов, спонтанной бактерицидности)
- Умеренное повышение концентрации циркулирующих иммунных комплексов, иммуноглобулинов класса М
- Умеренное повышение содержания острофазных белков (СРБ, компонентов системы комплемента – СН 50)

17

Классификация иммуотропных препаратов по происхождению

- Препараты бактериального происхождения
- Препараты растительного происхождения
- Гормоны, цитокины и медиаторы
- Препараты тимуса, препараты костного мозга, интерфероны, их индукторы, интерлейкины, колониестимулирующие факторы
- Препараты, содержащие нуклеиновые кислоты
- Иммуноглобулины
- Моноклональные антитела
- Химически чистые иммуотропные препараты

20

- **Иммуномодуляторы** – лекарственные средства, обладающие иммуотропной активностью, которые в терапевтических дозах восстанавливают функции иммунной системы - эффективную иммунную защиту
- **Иммунокорректоры** – средства и воздействия на организм (в том числе лекарственные), обладающие иммуотропной активностью, которые нормализуют конкретное нарушенное то или иное звено иммунной системы (субпопуляции Т-, В-клеточного звена, фагоцитоза, системы комплемента)

Таким образом, иммунокорректоры – это иммуномодуляторы «точечного» действия

18

Особенности применения иммуномодуляторов

- Иммуномодуляторы назначают в комплексной терапии одновременно с антибиотиками, противогрибковыми, противопаразитарными или противовирусными средствами
- Целесообразным является раннее назначение иммуномодуляторов, с первого дня применения химиотерапевтического этиотропного средства
- Иммуномодуляторы, действующие на фагоцитарное звено иммунитета, можно назначать больным как с выявленными, так и с невыявленными нарушениями иммунного статуса, основанием для назначения препарата является преимущественно клиническая картина

21

- **Иммуностимуляторы** – средства, усиливающие иммунный ответ (лекарственные препараты, пищевые добавки, адьюванты и другие различные агенты биологической или химической природы, стимулирующие иммунные процессы)
- **Иммунодепрессанты** – средства, подавляющие иммунный ответ (лекарственные препараты, обладающие иммуотропностью или неспецифическим воздействием, а также различные агенты биологической или химической природы, угнетающие иммунные процессы)

19

Применение иммуномодуляторов в монотерапии при проведении иммунореабилитации или профилактически

- 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

22

Основные правила иммунокоррекции

- В острый период заболевания применяются препараты заместительной терапии (готовые факторы иммунной системы – цитокины, иммуноглобулины, интерфероны, химически чистые препараты – ГЛУТОКСИМ)
- Применение иммуностропных препаратов (индукторы ИНФ, тимические препараты, иммуномодуляторы) показаны преимущественно в период затухающего обострения или ремиссии заболевания

23

ГЛУТОКСИМ – регулятор естественных защитных систем организма



Формы выпуска: раствор для инъекций, 10 мг и 30 мг в 1 мл, 20 мг и 60 мг в 2 мл, 5 ампул в упаковке

Способ введения: внутривенно струйно, внутримышечно, подкожно

Побочное действие: в некоторых случаях могут наблюдаться незначительное повышение температуры, болезненность в месте инъекции

Противопоказания: индивидуальная чувствительность к препарату, беременность, кормление грудью, дети до 12 лет
Глутоксим может вводиться в одном шприце с водорастворимыми лекарственными средствами

26

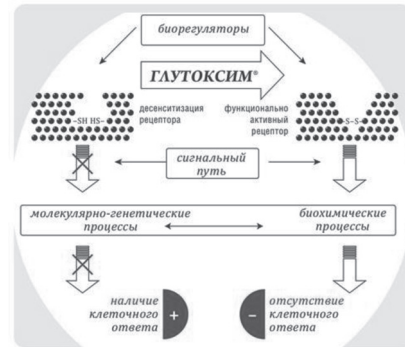
Требования к «оптимальному» иммунокорректору

- Должен обладать иммунорегуляторным действием
- Должен воздействовать преимущественно на макрофагально – моноцитарное звено
- Необходимо наличие дезинтоксикационного и противовоспалительного эффекта
- Должен обладать антиоксидантным действием
- Наиболее удобная форма применения для пациента

24

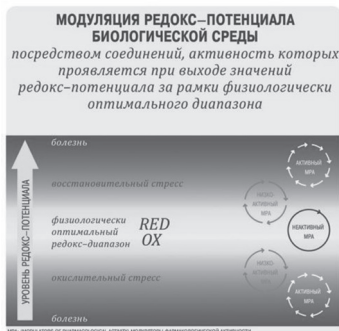
Механизм действия

ГЛУТОКСИМ, являясь фармакологическим аналогом окисленного глутатиона, переводит сульфгидрильные группы в дисульфидные (отщепляет –H), тем самым восстанавливая функционально-активную структуру рецепторов и биорегуляторов



27

ГЛУТОКСИМ обладает мощным антиоксидантным эффектом и поддерживает физиологический редокс-диапазон



Низкомолекулярные модуляторы фармакологической активности (modulators of pharmacological activity, MPA) позволяют через составляющие системы редокс-контроля увеличивать фракцию молекул в функционально-активной конформации, способной, в числе прочего, к взаимодействию с лекарством

25

ГЛУТОКСИМ - иммуномодулятор нового поколения (Innate defense regulator, IDR) с широким спектром воздействия на иммунную систему

Прямое воздействие на фагоцитирующие клетки : макрофаги, моноциты	Непосредственная активация НК-клеток	Повышение продукции и специфичности антител	Выработка эндогенного интерферона
<ul style="list-style-type: none"> • Повышает поглотительную активность фагоцитов • Улучшает антигенпрезентирующую функцию макрофагов • Усиливает их бактерицидное действие • Значительно повышает продукцию провоспалительных цитокинов 	<ul style="list-style-type: none"> • Усиливает цитолитическую активность НК-клеток в 3 раза • Повышает регуляторное действие НК-клеток 	<ul style="list-style-type: none"> • Повышает специфичность вырабатываемых антител • Способствует снижению гиперпродукции низкоаффинных иммуноглобулинов 	<ul style="list-style-type: none"> • Индуцирует выработку собственного (эндогенного) интерферона иммунокомпетентными клетками

28

**Іммуномодулюючі ефекти
ГЛУТОКСИМА**

- Діяння на клітчне звено імунної системи
- Діяння на гуморальне звено імунітета
- Регулює активність Т – лімфоцитів (через регуляцію синтезу ІЛ-2)
- Регулює цитотоксичну активність лімфоцитів
- Регулює синтез антител
- Покращує їх афінність (за рахунок активації Th2)
- Нормалізує кількість В лімфоцитів

29

**Схема застосування іммуномодуляторів при
острій вірусній інфекції**

Назначається переважно замість терапії (готові фактори імунної системи):

- Специфічний імуноглобулін (людський нормальний) 4,5-7,0 в/м ч/день № 3-5 або в/в 50-75 мл
- Інтерферони (переважно α-ІНФ) 1-3 млн ЕД в/м до 10 ін'єкцій
- ГЛУТОКСИМ 1% 2,0 в/м 5 ін'єкцій, потім 1% 1,0 в/м ч/день до 10 ін'єкцій (в дозі 20 мг проявляється виражене протизапальне і антиоксидантне діяння)

32

**Протизапальний ефект
ГЛУТОКСИМА**

- Покращує надмірний синтез активованими макрофагами прозапальних цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-6, ФНО-α)
- Індуція синтезу протизапальних цитокінів (ІЛ-10)
- Зниження ступеня інтоксикації, тривалості і вираженості запального процесу

30

Застосування іммуномодуляторів при ОРВІ

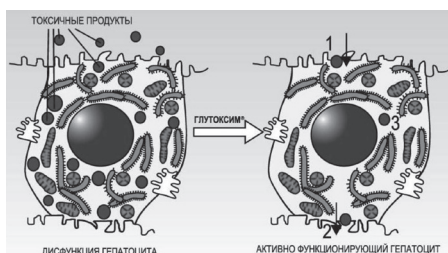
- В гострий період грипу, ОРВІ важкого перебігу показано проведення замість терапії (інтерферони, специфічний Іg)
- Препарати тимического ряду, рослинні стимулятори - не показані!
- Інгібітори нейрамінідази (озельтамівір, занамівір)
- Індуктори інтерферону
- Хімічно чисті препарати (ГЛУТОКСИМ)

33

**ГЛУТОКСИМ активує детоксикаційну
функцію печінки**

Вплив на три етапи роботи гепатоцита:

1. Усилення ендозитозу – захоп токсинів.
2. Активація ферментів 2-ї фази детоксикації (гемоксигеназа, глутатіонредуктаза, глутатіонтрансфераза).
3. Усилення екзозитозу – викидання токсинів в жовчні протоки.



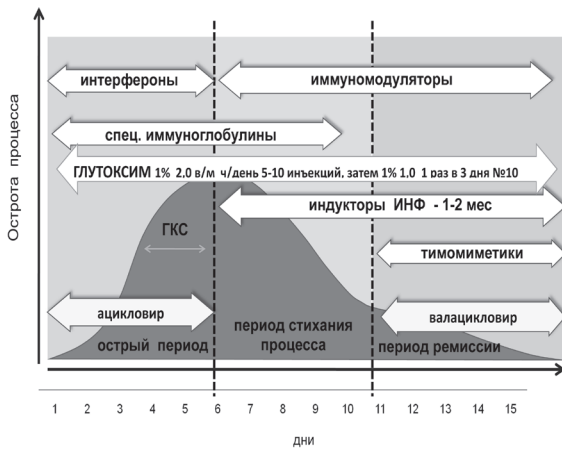
31

**Схема застосування
іммуномодуляторів при
персистируючій вірусній інфекції**

- ГЛУТОКСИМ 1% 2,0 в/м ч/день 5-10 ін'єкцій, потім 1% 1,0 1 раз в 3 дні № 10
- Тимическі препарати в/м ч/день № 10
- α-ІНФ в дозі 1-3 млн ЕД ч/день до 5 ін'єкцій
- Препарати, стимулюючі фагоцитоз
- Індуктори інтерферону до 1-3 міс

34

Этапы иммунокоррекции при герпесе



35

ГЛУТОКСИМ – схемы применения

Нозология	Дозировка	Путь введения	Схема введения
ХНЗЛ/ХОБЛ <i>легкое течение</i>	10 мг в сутки (1% - 1,0)	внутримышечно	10 инъекций ежедневно
ХНЗЛ/ХОБЛ <i>тяжелое течение</i>	20 мг в сутки (1% - 2,0)	внутримышечно	10 инъекций ежедневно
Пневмония	30 мг в сутки (3% - 1,0)	внутривенно, внутримышечно	5 инъекций ежедневно
Псориаз <i>локализованные формы</i>	10 мг в сутки (1% - 1,0)	внутримышечно	15 инъекций ежедневно + 10 дважды в неделю
Псориаз <i>тяжелое течение</i>	30 мг в сутки (3% - 1,0)	внутримышечно	10 инъекций ежедневно + 5 через день
ИППП	20 мг в сутки (1% - 2,0)	внутримышечно	10 инъекций ежедневно + 5 через день
Лучевая терапия, химиотерапия	60 мг в сутки (3% - 2,0)	подкожно	через 1,5-2 часа после облучения, через день на протяжении всего курса
Профилактика послеопер. осложнений, перитонит, абсцесс, рожа	30 мг в сутки (3% - 1,0)	внутривенно, внутримышечно	5 - 7 инъекций через день
Туберкулез	60 мг в сутки (3% - 2,0)	внутримышечно	10 инъекций ежедневно + затем 10 инъекций через день

37

Схема применения иммуномодуляторов при острой бактериальной инфекции

- Специфические иммуноглобулины
- ГЛУТОКСИМ 1% 2,0 в/м ч/день № 5 – 10
- Бактериальные препараты

Схема применения иммуномодуляторов при хронической бактериальной инфекции

- ГЛУТОКСИМ 1% р-р 2,0 в/м № 10
- Бактериальные препараты
- Стафилококковая вакцина или анатоксин (возможно применение аутовакцины)

36

Уникальные преимущества ГЛУТОКСИМА

- Естественная иммунокоррекция (устраняет недостаток окисленного глутатиона) – **безопасность применения**
- Возможность назначать при любых видах иммунодефицита – **нет необходимости в дорогостоящих обследованиях**
- Двойной механизм действия (этиологическая и патогенетическая терапия + защита органов - мишеней)
- **Фармакоэкономические эффекты препарата:**
 - повышение эффективности базисной терапии (снижение курсовой дозы, количества препаратов)
 - уменьшение времени лечения (снижение койко-дня или времени на больничном)

38