

# Иммунотерапия в лечении амбулаторных пациентов

**Рынок иммунотропных препаратов в Украине очень велик. Иммунология является молодой наукой, и разобраться в механизмах действия лекарственных средств, особенно новых препаратов, врачам общего профиля зачастую бывает довольно сложно.**

**В свете выхода информационного письма «Неспецифічна імунотерапія в комплексі лікування бронхіальної астми у дітей» данный вопрос прокомментировал профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, заведующий лабораторией иммунологии Института урологии НАМН Украины, автор многочисленных монографий и учебников по иммунологии и аллергологии, первого справочника по иммунотропным препаратам, доктор медицинских наук Георгий Николаевич Дранник.**



Г.Н. Дранник

– Через какой промежуток времени можно ожидать нормализации иммунного ответа у пациентов от начала применения пидотимода?

– Пидотимод импонирует тем, что имеет очень хорошую доказательную базу. Механизм действия изучен досконально, как в эксперименте, так и клинически.

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании (G. Sagamia et al., 1994) с участием детей в возрасте 2-8 лет (пидотимод назначали в дозе 400 мг 2 раза в сутки в течение 15 дней в острый период в комплексе с антибиотиками, далее 60 дней – монотерапия 400 мг/сут) активность хематоксиса нейтрофилов у больных в острый период под влиянием пидотимода достоверно увеличилась к 15-му дню применения. Также наблюдалось достоверное повышение активности фагоцитоза у этих же пациентов в остром периоде по сравнению с плацебо на 15-й день.

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании P. Carredu et al. (1994) (средний возраст пациентов – 5 лет; пидотимод назначали в дозе 400 мг 2 раза в сутки в течение 20 дней) отмечено увеличение количества Т-лимфоцитов хелперов CD4+ клеток и снижение количества CD8+ клеток, что способствовало нормализации иммунорегуляторного индекса к 20-му дню применения препарата.

Очень важная работа была проведена G.P. Benetti et al. (1994) у лиц с хроническими обструктивными заболеваниями легких. Необходимо отметить, что для таких пациентов характерно длительное течение заболевания, и иммунный статус у них значительно снижен. Тем не менее исследование показало, что у больных со значительным снижением иммунологических показателей до лечения под влиянием приема пидотимода происходит активирование Т-лимфоцитов и нормализация индекса их стимуляции с нормализацией уровня на 15-й день лечения. Наблюдения в течение последующих 5 недель показывают, что индекс остается неизменным.

Из вышеизложенного следует, что иммунный ответ нормализуется на 15-й день применения препарата в лечебных дозировках.

– Какова минимальная длительность профилактического курса использования пидотимода у детей и взрослых?

– Курс применения препарата определен инструкцией. Лечение – 15 дней. Профилактика – 60 дней. Общий курс лечения препаратом не должен превышать 90 дней. Дозировки для дневной лечебной и профилактической дозы также указаны в инструкции. Дети с 3-летнего возраста: лечение – 400 мг (1 флакон) 2 раза в сутки вне приемов пищи, профилактика – 400 мг (1 флакон) 1 раз в сутки. Взрослые: лечение – 800 мг (2 флакона) 2 раза в сутки, профилактика – 800 мг (2 флакона) 1 раз в сутки.

Хочу обратить внимание на тот факт, что врач не должен бояться говорить больному о его обязанностях в отношении правильного применения любого препарата согласно инструкции. В противном случае вина за рецидив заболевания будет возложена на врача.

– В течение какого периода сохраняется противорецидивный эффект пидотимода после окончания курса приема?

– В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании P. Carredu et al. (1994), в котором препарат использовали в лечебной дозировке с последующим наблюдением в течение 60 дней, и исследовании G.R. Burgio et al. (1994) с применением пидотимода в профилактической дозировке на протяжении 60 дней с последующим наблюдением в течение 120 дней в контрольном периоде рецидивы не были зафиксированы. Итак, мы имеем данные по 165 дням (почти полгода), что покрывает холодный период года.

Исследователями время наблюдения было определено как 3 месяца, но это не означает, что через 3 месяца после проведенного лечения может возникнуть рецидив. Очень многое будет зависеть от поведения больного и соблюдения предписаний врача.

– Как часто нужно проводить профилактические курсы в течение года? Как задолго до начала сезона?

– Рецидивирующие заболевания верхних и нижних дыхательных путей – это, как правило, сезонная патология. Многие ученые рекомендуют проводить профилактические курсы в холодное время года – с первой декады сентября и до мая. Обычно мы рекомендуем два профилактических курса: 1-й – от начала осени до момента вхождения в морозную зиму (1-я декада декабря) в течение 3 месяцев. Затем рекомендуется сделать перерыв, и 2-й курс начать с середины марта, когда начинается оттепель, появляется сырость, наблюдается авитаминоз у пациентов, и до половины мая. Это время захватывает период предсезонья.

– Существует ли зависимость между длительностью курса иммунотерапии и кратностью его повторений за год?

– Больным с рецидивирующей патологией я рекомендую проводить профилактику дважды в год. При наличии признаков слабости иммунной системы в анамнезе или в случае геронтологического возраста пациента профилактику следует проводить по показаниям.

– Можно ли назначать пидотимод в острый период с лечебной целью, а после устранения острых симптомов перейти сразу на профилактическую дозировку (в течение 5 дней – лечебная доза, в последующем – профилактика)?

– Необходимо четко определиться относительно понятий «лечение», «иммунореабилитация» и «иммунопрофилактика». Лечение: препарат применяется с лечебной целью на протяжении 15 дней в соответствующей дозировке согласно инструкции. Зачастую исчезновение клинических симптомов заболевания не говорит о полном восстановлении иммунной системы. Если пациент заболел впервые, то, чтобы предотвратить развитие хронической патологии, продлевают курс лечения с целью иммунореабилитации, возможно, на 5 дней (исходя из состояния больного). Если у пациента имеет место рецидивирующая респираторная инфекция, курс применения препарата обязательно нужно продолжить. Например,

«шлейф» иммунологических расстройств остается надолго после перенесенного острого пиелонефрита – в таких ситуациях пролонгация приема препарата показана с целью иммунореабилитации, а не иммунопрофилактики.

– Через какой промежуток времени можно повторять курс лечения препаратом?

– Это зависит от необходимости проведения лечебных мероприятий. При обострении курс лечения с целью иммунореабилитации нужно повторять каждый раз.

– Через какой временной интервал после приема других иммуномодуляторов можно назначать пидотимод?

– Если какой-либо иммуномодулятор не дает эффекта (по клинике), не следует медлить с назначением другого иммуномодулятора.

– Одинакова ли степень иммунопрофилактики пидотимодом в течение 15 и 30 дней?

– Степень иммунопрофилактики характеризует частоту рецидивов. Профилактику в течение 15 дней проводить нельзя. В течение 30 дней, по моему мнению, можно. Такую профилактику можно проводить с помощью препаратов, для которых не прописан четкий курс лечения и профилактики, при условии соблюдения больным правил, предписанных врачом. Если врач не следует инструкции, то тогда он берет на себя ответственность за сокращение сроков лечения.

– Является ли безопасным синтетическое происхождение препарата для детей?

– Да, судя по имеющимся в литературе данным от разработчиков. Преимуществом препарата является специально разработанная синтетическая формула, которая не предполагает изменений в структуре или составляющих веществах при производстве. Стабильный состав способствует предполагаемому иммунному ответу. Эффективность и безопасность препарата доказана в 60 контролируемых клинических исследованиях.

Частота побочных эффектов соответствовала таковой при применении плацебо. Препарат с 1995 года присутствует на рынке. За это время применено более 60 млн доз и не зафиксировано ни одного серьезного побочного эффекта.

– Можно ли назначать препарат аллергически настроенным пациентам?

– В литературе приводятся данные исследований по применению пидотимода у больных бронхиальной астмой и аллергическим ринитом, которое сопровождалось улучшением клинической картины у этих пациентов.

Препарат, действуя на Th1, усиливает противомикробную защиту организма за счет активации клеточного иммунного ответа (Т-киллеры, натуральные киллеры). Если рассмотреть сценарий иммунного ответа (рис. 1), то Th0, выйдя из тимуса, получают сигнал при попадании патогена в организм от дендритной клетки. Дендритная клетка продуцирует ИЛ-12 и способствует тому, что Th0 дифференцируется в Th1, и развивается клеточный иммунный ответ. На первом этапе это ИЛ-2 и  $\gamma$ -интерферон, далее – естественные киллеры (ЕК) и специфические Т-киллерные клетки. Это очень важный компонент иммунного ответа против вирусов, а также составляющая противоопухолевой защиты. Если на Th0 действует ИЛ-4, он превращается в Т-хелпер 2 типа. И здесь свой набор цитокинов – ИЛ-4, 5, 13, которые способствуют развитию гуморального иммунного ответа, и в том числе гиперпродукции IgE, что приводит к возможности возникновения атопии у конкретного человека.

В литературе есть сведения о плацебо-контролируемом исследовании, проведенном под руководством профессора Л.С. Намазовой-Барановой (2011). Исследование выполнено в 5 городах России с участием 157 пациентов, у которых в анамнезе зарегистрировано более 6 эпизодов респираторных инфекций за год. Участники (вне остро респираторного заболевания с отягощенным аллергологическим анамнезом, установленным диагнозом бронхиальной

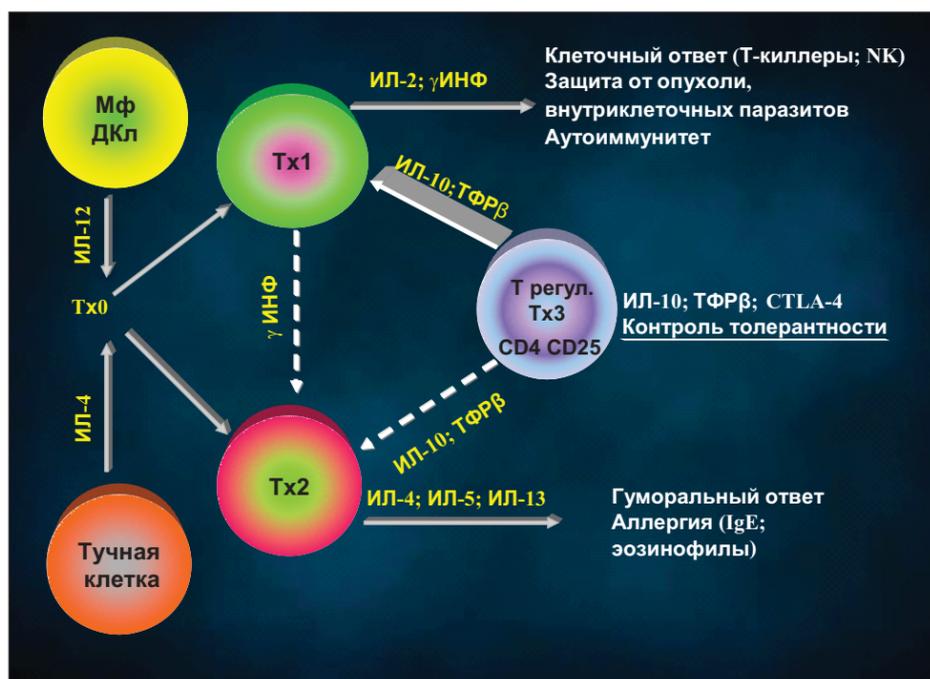


Рис. 1. Схема функциональной дифференцировки субпопуляций CD4+ Т-лимфоцитов хелперов

астмы) получали базисную терапию + пидотимод. Отмечено снижение уровня IgE у 54% пациентов.

Был сделан вывод, что, нормализуя иммунорегуляторный индекс, пидотимод способствует выработке антиинфекционной защиты и устранению аллергической настроенности организма.

— При каких изменениях в иммунограмме следует назначать пидотимод?

— Зачастую у пациентов не всегда выражено снижение CD4+. Однако в случае выявления снижения T-клеточного звена иммунитета назначение пидотимода является предпочтительным.

— Какие клинические критерии указывают на необходимость применения пидотимода?

— Снижение показателей клеточного звена иммунитета врач может заподозрить на основании клинической картины течения заболевания:

- высокая частота рецидивов — 5 и более за полугодие;
- их затяжное течение, рецидивы часто осложняются бронхитами, пневмониями, отитами, гайморитами;
- слабая, но чрезмерно длительная температурная реакция;
- низкая эффективность традиционного лечения;
- наличие очагов хронической инфекции в организме;
- стойкая лейкопения, нейтропения, лимфопения или немотивированный лимфоцитоз;
- низкая СОЭ в острый период заболевания, особенно в случае бактериальных инфекций.

Нельзя не упомянуть урологическую симптоматику, при которой назначение препарата будет аргументированным.

Также снижение клеточного звена иммунитета можно подтвердить лабораторно. В первую очередь необходимо определение CD4+ как регулятора иммунного ответа и фагоцитоза, по которому можно судить о функции макрофагов, и определение пролиферации T- и B-лимфоцитов. В специализированных иммунологических лабораториях можно проверить уровень sIgA (хотя бы в слюне — неспецифический), цитокинов (ИЛ-2) и других иммуноглобулинов.

(неспецифический иммунитет) усиливается их киллерная функция, выработка  $\gamma$ -интерферона. Далее включаются T-хелперы 1 типа — под влиянием ИЛ-12,  $\alpha$ -интерферона, фактора некроза опухоли повышается продукция ИЛ-2, экспрессия рецептора к ИЛ-2, выработка  $\gamma$ -интерферона.

На следующем этапе включается гуморальный ответ — B-лимфоциты, что сопровождается повышением антителообразования и продукции sIgA.

Итак, можно заключить, что пидотимод возможно применять как в острой фазе заболевания с целью поддержки на данном этапе прежде всего неспецифического иммунного ответа, так и в дальнейшем при длительной иммунотерапии повторных инфекций для уменьшения количества рецидивов.

— В инструкции указано действие пидотимода на T-клеточное звено и фагоцитоз. Влияет ли препарат на другие звенья иммунитета?

— Пидотимод способствует нормальному, физиологическому иммунному ответу организма, последовательно влияя на все звенья иммунного ответа.

— Есть ли необходимость в приеме пидотимода после перенесенных тяжелых инфекционных заболеваний (например, острой пневмонии), если в анамнезе отсутствуют рецидивирующие респираторные инфекции?

— Да, с целью иммунореабилитации в иммунопрофилактической дозировке. Срок можно сократить до 30 дней. Как описывалось выше, клиническое исчезновение симптомов заболевания не говорит о восстановлении иммунной системы. Если не провести иммунореабилитацию, может возникнуть «шлейф» иммунных расстройств.

— Как предпочтительнее применять препарат — одновременно с использованием антибиотиков или после антибиотикотерапии?

— Согласно данным проведенных исследований применение препарата наряду с использованием антибиотиков (P. Careddu et al.) способствует снижению потребности в последних на 40% за счет уменьшения тяжести и длительности течения заболевания.

Также не исключено последовательное использование препарата с целью иммунореабилитации.

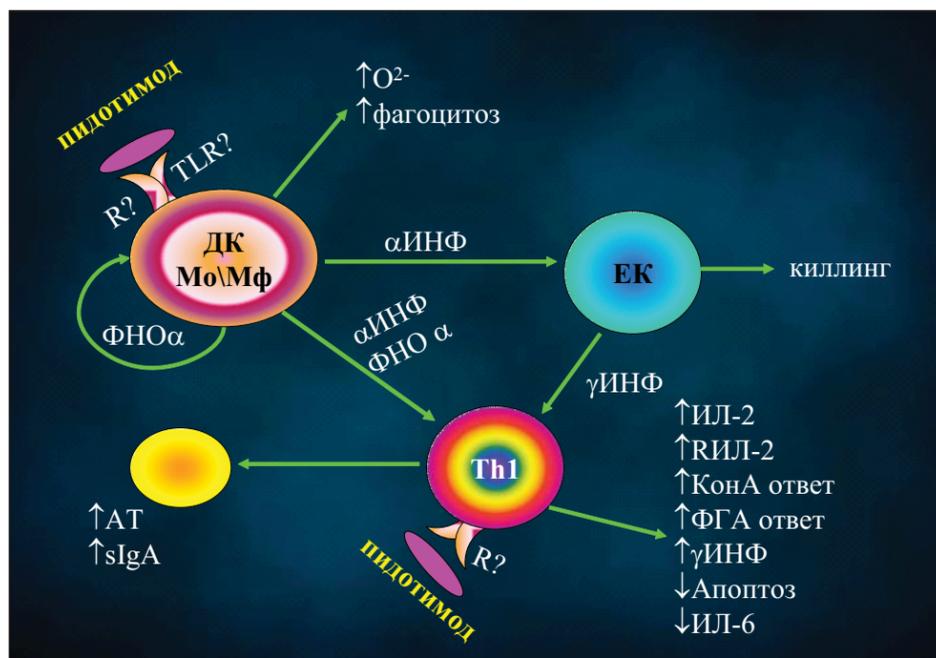


Рис. 2. Механизм действия пидотимода

— За счет каких механизмов пидотимод реализует свое действие?

— Механизм действия пидотимода заключается в последовательном влиянии на специфическое и неспецифическое звено иммунного ответа, начиная с дендритных клеток (рис. 2), на моноцитарно-макрофагальный ряд клеток, что сопровождается усилением фагоцитоза, в том числе и кислородзависимого, повышением выработки  $\alpha$ -интерферона.

Вслед за этим активируются ЕК. Как еще одно звено первой линии иммунного ответа

— Можно ли применять пидотимод в период эпидемии гриппа с целью иммунопрофилактики?

— Препарат физиологично влияет на все звенья иммунного ответа, в том числе и на неспецифическое звено, способствуя продукции интерферонов. Его можно использовать в качестве неспецифической иммунопрофилактики. Однако не следует забывать, что единственным специфическим средством защиты от гриппа является вакцинация актуальными штаммами.

Національний підручник з педіатрії рекомендований до видання Вченою радою Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, МОЗ України (протокол № 10 від 12.12.2012 р.), Комісією з медицини науково-методичної ради з питань освіти Міністерства освіти і науки, молоді та спорту України (протокол № 4 від 27.12.2012 р.), Асоціацією педіатрів України.

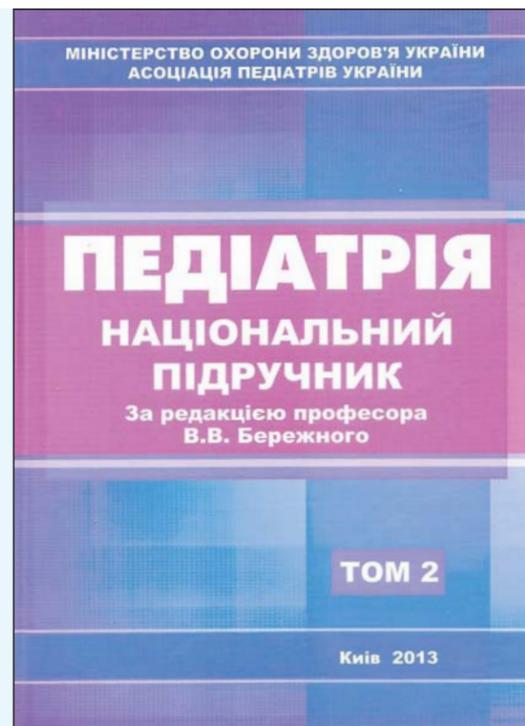
Національний підручник вклучає 2 томи. Перший том вміщує сучасну інформацію по нормативно-правовому забезпеченню державної політики України щодо охорони материнства і дитинства, імунопрофілактиці інфекційних хвороб, імунокорекції повторних епізодів інфекції дихальних шляхів.

Викладені питання фізіології та патології періоду новонароджуваності, вигодовування дітей першого року життя, лікування порушень мікробіоценозу кишечника. Представлені сучасні дані щодо діагностики, лікування, профілактики захворювань органів дихання та алергічних станів, серцево-судинної системи, системних уражень сполучної тканини та запальних артропатій.

В окремих розділах розглянуті питання гематології та залізодефіцитних станів у дитячому віці, гіповітамінози та рахіт.

Національний підручник рекомендується лікарям педіатрам, загальної практики — сімейної медицини, інтернам, ординаторам, аспірантам.

За додатковою інформацією звертайтеся на кафедру педіатрії № 2 Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, за адресою: 04655 м. Київ, вул. Богатирська, 30 тел. 412-40-58



## Інформація

### Одесский национальный медицинский университет

Научно-практическая конференция с международным участием, посвященная памяти академика Бориса Яковлевича Резника



### НОВЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ В ПЕДИАТРИИ И СЕМЕЙНОЙ МЕДИЦИНЕ

10-11 апреля 2014 г. в Одесском национальном медицинском университете состоится 6-я ежегодная научно-практическая конференция с международным участием «Новые медицинские технологии в педиатрии и семейной медицине», посвященная памяти академика Б.Я. Резника.

Приглашаем педиатров, неонатологов, семейных врачей, интернов, врачей других специальностей принять участие в работе конференции.



Конференция пройдет в виде пленарных и секционных заседаний. Рабочий язык конференции: украинский, русский. Количество зарегистрированных участников: около 600 человек.

#### 10-11 апреля

Пленарное и секционные заседания по следующим тематикам:

1. Антибиотики в педиатрии и неонатологии.
2. Актуальные проблемы клинической педиатрии.
3. Диагностика и лечение аллергических, иммунологических, наследственных, метаболических заболеваний у детей.
4. Первичная педиатрическая помощь.

#### 12 апреля

Сателлитный симпозиум опорной кафедры по преподаванию педиатрии на английском языке, биоэтики и биобезопасности.

Место проведения конференции: Концерт-холл «Сады Победы», пл. 10-го Апреля Ближайшие гостиницы:

«Аркадия», гостиница, ул. Генуэзская, 24.

Тел. (48) 738-09-29; (48) 738-09-28; факс (48) 738-09-27

www.hotel-arkadia.od.ua; mail@hotel-arkadia.od.ua

«Курортный», гостинично-ресторанный комплекс, пер. Курортный, 2.

Тел. (48) 784-76-00; (48) 263-25-87; факс (48) 268-15-42

inkurort.com; hotel\_valentina@ukr.net

«Белая Акация», гостиничный комплекс санатория, Французский бул., 59.