

ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов»  
Министерства образования и науки Российской Федерации  
Кафедра аллергологии и иммунологии ФНМО МИ РУДН

**Н.С. Татаурщикова**

**ЭФФЕКТИВНОЕ  
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ  
ИММУНОТЕРАПИИ ПРИ ОРЗ**

*Учебное пособие для аллергологов-иммунологов, педиатров,  
терапевтов, врачей общей практики, инфекционистов,  
ЛОР-врачей, дерматологов*

2018

*Рекомендовано Координационным советом по области образования «Здравоохранение и медицинские науки» в качестве учебного пособия для использования в образовательных учреждениях, реализующих основные профессиональные образовательные программы высшего образования подготовки кадров высшей квалификации в ординатуре по специальности 31.08.26 «Аллергология и иммунология».*

УДК 616 08 035  
ББК 52.7

**Автор:** *Татаурщикова Наталья Станиславовна* – доктор медицинских наук, профессор кафедры аллергологии и иммунологии ФНМО МИ РУДН

**Рецензенты:**

*Федоскова Т.Г.* – доктор медицинских наук, заведующая лабораторией молекулярных механизмов аллергии, профессор кафедры иммунологии медико-биологического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова;

*Калужин О.В.* – доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова

**T23 Татаурщикова Н.С.**

**Эффективное использование иммунотерапии при ОРЗ.** Учебное пособие. – М., – Ярославль: Изд-во «Ремдер», 2018. – 28 с.

Учебное пособие «Эффективное использование иммунотерапии при ОРЗ» составлено на основе профессиональной части Федерального государственного образовательного стандарта ВПО «Лечебное дело», «Педиатрия» и основной профессиональной программы послевузовского образования для ординатуры по специальности «Аллергология и иммунология».

Адресовано аллергологам-иммунологам, терапевтам, педиатрам, врачам общей практики, инфекционистам, ЛОР-специалистам, дерматологам.

*Рекомендовано к изданию Ученым советом ФНМО МИ ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации, протокол №5 от 15.05.2018.*

- © Татаурщикова Н.С.
- © ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации
- © Издательство «Ремдер», 2018

## СОДЕРЖАНИЕ

Введение .....	4
Иммуномодулирующая терапия. Понятие. Классификация иммуномодуляторов .....	6
Этиопатогенетические особенности ОРЗ на современном этапе. Патология системы иммунитета при ОРЗ .....	9
Особенности ОРЗ у иммунокомпрометированного пациента .....	12
Современные подходы к этиотропной терапии ОРЗ .....	15
Принципы применения иммуномодулирующей терапии при ОРЗ в практике клинициста .....	17
Иммуномодуляторы – одно из основных направлений в рациональной фармакотерапии ОРЗ. Где, когда и как .....	18
Возможности иммуномодулирующей терапии ОРЗ в группе часто и длительно болеющих детей .....	22
Заключение .....	23
Список литературы .....	24
В помощь педиатру: мини-опросник для выявления признаков иммунокомпрометированности .....	26
Рекомендуемая литература .....	27

## ВВЕДЕНИЕ

Невозможно недооценить значимость острых респираторных заболеваний (ОРЗ) в структуре современной патологии. Выраженные экономические потери (прямые и непрямые затраты на лечение) в рамках государственного масштаба сочетаются с финансовыми и другими социально значимыми затратами со стороны пациента и его семьи. Так, стоимость лечения одного эпизода неосложненного ОРЗ превышает 5 тыс. руб., а потери, вызванные дискомфортом в семье, отставанием развития ребенка из-за болезни, трудно переоценить. ОРЗ является основной проблемой, приводящей к ограничению трудоспособности, для лиц трудоспособного возраста. Периодически повторяясь, ОРЗ уносят из нашей жизни около года. Чрезвычайно высокая распространенность наряду с заболеваемостью 72–80% от всех больничных листов составляют серьезную проблему для здоровья нации. Ежегодные финансовые потери, по данным экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), при ежегодной эпидемии гриппа составляют от 1 до 6 млн дол. США на 100 тыс. населения, а от осложнений умирают от 200 до 500 тыс. человек [1]. Российская статистика не менее удручающая – ежегодно заболеваемость около 30 млн человек, суммарный экономический ущерб – 40 млрд руб. [1]. К сожалению, по данным медицинской статистики, распространенность болезней органов дыхания, в том числе ОРЗ, ежегодно только растет. Наряду с позитивным фактом, указывающим на снижение фатальных и тяжелых форм болезни сегодня, нарастает число больных с вялотекущими, затяжными, рецидивирующими вариантами с неполной эрадикацией возбудителя, отсутствием полного завершения клинического процесса [2].

Своевременная рациональная иммунотерапия позволяет на ранних этапах эффективно лечить респираторные заболевания, полноценно используя возможности системы иммунитета, что в 30% случаев и более приводит к «абортивному» течению заболевания и предотвращает тяжелые осложнения.

Огромное количество лекарственных средств, «поднимающих иммунитет», назначаются последние годы врачами самых разных специальностей и используются самостоятельно населением России в связи со «слабым иммунитетом», что порождает самые горячие дискуссии в профильном иммунологическом сообществе. На сегодня показано, что лишь небольшое число из этих лекарственных средств имеют доказанные иммуномодулирующие свойства, т.е. способность в терапевтических дозах восстанавливать нарушенные функции отдельных звеньев

системы иммунитета. Доказанную эффективность категории А и В имеет лишь незначительное количество официально зарегистрированных в России иммуномодуляторов. Нередко происходит путаница в назначении препаратов и назначении иммуностимуляторов вместо иммуномодуляторов в случаях, когда наблюдается активация иммунной системы, например, при инфицировании. Результатом этого может быть активация аллергических, аутоиммунных, лимфопролиферативных заболеваний. Бесконтрольное использование иммуотропных препаратов врачами всех специальностей и пациентами самостоятельно, с целью «поправить иммунную систему» и «поднять» свой иммунитет, приводит к отсутствию эффекта в лучшем случае, а в худшем – к развитию вышеперечисленных осложнений. А бесконтрольный прием препаратов и доступность лекарственных средств дискредитируют позиции класса иммуномодуляторов. Общеизвестно, что масса лекарственных средств и биологически активных добавок, а также просто пищевых продуктов, косметических веществ имеют влияние на иммунную систему, хотя совсем не относятся к иммуномодуляторам.

Вопрос о целесообразности использования иммуномодуляторов при ОРЗ сопровождается различными суждениями, зачастую мифического толка, не имеющего ничего общего с положениями и данными доказательной медицины. Необходимость и место использования иммуномодуляторов в лечении ОРЗ по-прежнему широко обсуждаются врачебным сообществом. Однако включение их в комплексную терапию ОРЗ у лиц с коморбидной патологией, протекающей в сочетании со вторичной иммунной недостаточностью, и у лиц с аллергией позволяет добиться высокого клинического эффекта. Отсутствие четких алгоритмов ведения пациента с ОРЗ, принципов выбора и использования иммуномодулирующей терапии создает путаницу и приводит к непониманию возможностей этого класса лекарственных средств.

Развитие терапевтических стратегий имеет ключевое значение для уменьшения количества заболеваний и улучшения качества жизни в детской популяции и поэтому должно быть научно обосновано и согласовываться с надлежущей клинической практикой. Поэтому определение места иммунотерапии в лечении ОРЗ является чрезвычайно актуальным вопросом.

Так назначать либо не назначать иммуномодуляторы при ОРЗ, или иммунитет «сам справится»? А как назначать? В остром периоде или только для профилактики? А что выбрать? И что такое рациональная фармакотерапия ОРЗ? Эти и другие многочисленные вопросы будут освещены автором в данном учебном пособии.

# ИММУНОМОДУЛИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ. ПОНЯТИЕ. КЛАССИФИКАЦИЯ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ

Современное определение иммуномодуляторов звучит как «лекарственные средства, восстанавливающие при приеме в терапевтических дозах работу нарушенных звеньев системы иммунитета и использующиеся для комплексной терапии вместе с другими этиотропными средствами (антибиотики, уросептики, противовирусные и другие препараты)» [3].

Целесообразным при ОРЗ сегодня считается как раннее назначение иммуномодуляторов с первого дня заболевания или приема этиотропного средства, так и назначение в период выздоровления, и с целью профилактики. Высокоэффективно сочетается эта группа препаратов с другой терапией (антибиотики, антигистаминные, ингаляционные глюкокортикостероиды, бронходилататоры и другие, по показаниям). Ведущим показанием для назначения этой группы препаратов является наличие клинических маркеров иммунологической недостаточности у пациента.

За последние 10 лет пройден путь от чрезмерного увлечения иммуномодуляторами до полного отрицания и, наконец, до взвешенного подхода к их применению. Основанием для назначения иммуностропных средств порой ранее зачастую были только лабораторные данные. Выявляя те или иные отклонения в «иммунном статусе» и других анализах, не видя пациента, врачи пытались назначать различные иммунокорректоры. Но ведь лечить необходимо не анализ, а больного. И снижение или повышение уровня какого-либо параметра иммунитета, выявленное при иммунодиагностическом исследовании без клинических показаний, не является основанием для назначения иммуномодулирующей терапии.

## Понятие

Согласно определению понятия «иммуномодуляторы», данному академиком Р.И. Сепиашвили в 2002 г., к иммуномодуляторам относятся «препараты, преимущественно влияющие в той или иной степени на функциональную систему иммунного гомеостаза и характеризующиеся тропностью к иммунной системе» [4].

### *Современные требования, предъявляемые к иммуномодуляторам*

Для рационального использования любого фармакологического средства необходимы следующие условия:

- наличие точечного топического воздействия, что будет определять **эффективность**;
- используемый препарат должен иметь максимальную степень **безопасности** для пациента;

– быть максимально **удобным** в использовании в отношении режимов дозирования и экономической доступности.

Четкое понимание точек приложения каждого из иммуномодуляторов поможет наиболее эффективно использовать эту группу препаратов во врачебной практике, особенно в лечении осложненных и тяжелых форм ОРЗ.

Порядок регистрации лекарственных средств требует доказательной базы по способности изменять иммунологическую реактивность в зависимости от ее исходного состояния, т.е. способность повышать или понижать, соответственно, пониженные или повышенные (т.е. патологически измененные) показатели иммунитета. Для этого исследуемый препарат должен пройти доклинические испытания, проведенные в соответствии с Методическими рекомендациями, утвержденными Фармакологическим государственным комитетом при Минздраве России от 10.12.1998. В результате этих исследований должно быть доказано его иммуномодулирующее влияние на подразделы иммунной системы: фагоцитоз, систему комплемента, гуморальный иммунитет, клеточный иммунитет, систему цитокинов. Далее исследуемый препарат должен пройти клинические испытания в соответствии с принципами GCP (англ. Good Clinical Practice — надлежащая клиническая практика), в результате которых на основании двойного слепого рандомизированного исследования будет доказана его клиническая и иммунологическая эффективность. В конечном итоге препарат регистрируется Фармакологическим государственным комитетом Минздрава России как иммуномодулятор, и выдается разрешение на его широкое медицинское применение и промышленное производство [3].

## **Основные принципы иммуномодулирующей терапии**

Основными принципами иммуномодулирующей терапии являются (Р.И. Сепиашвили, 2002):

– постановка достоверного клинического диагноза и определение степени иммунной патологии, основанные на выявлении клинических признаков иммунной недостаточности, данных лабораторных иммунологических обследований с обязательным учетом сопутствующих соматических заболеваний;

– индивидуальный подбор иммуномодулирующих препаратов в зависимости от степени иммунных нарушений. Для больных с длительно протекающими и часто рецидивирующими иммунопатологическими процессами возможно использование нескольких иммуномодуляторов, имеющих различные клетки-мишени в иммунной системе;

– терапия иммуномодулирующими препаратами, как правило, проводится на фоне патогенетической терапии и входит в комплексные программы лечения больных;

– комплексная иммунореабилитация с применением иммуномодуляторов должна состоять из методов, оказывающих непосредственное влияние на иммунную систему, и методов экстраиммунного воздействия, способствующих восстановлению функции иммунной системы опосредованно. Они должны быть комплексными, дифференцированными и рациональными, последовательными и дозированными, не превышающими адаптационные возможности больного [4].

Если рассматривать требования, предъявляемые к идеальному выбору иммуномодулятора в каждом конкретном случае, то правильно подобранный иммуномодулятор должен:

- не изменять нормальных показателей иммунитета;
- обладать избирательностью действия на дефект иммунитета;
- иметь высокую клиническую эффективность;
- быть безопасным;
- повышать качество жизни пациента;
- выпускаться в надлежащих формах и дозах;
- быть доступным по цене.

**Таким образом, показания для использования иммуномодуляторов** можно определить следующим образом:

- склонность к упорно текущим инфекционно-воспалительным процессам любой локализации;
- частые рецидивы и вялое течение;
- резистентность к лечению традиционными средствами;
- преобладание в качестве возбудителей оппортунистических или условно-патогенных микроорганизмов, а также патогенной флоры с атипичными биологическими свойствами;
- наличие множественной устойчивости к этиотропным средствам.

## **Классификация иммуномодуляторов**

Существуют различные классификации иммуномодулирующих препаратов. Так, по происхождению иммуностропные препараты (Р.И. Сеппашвили, 2002) можно разделить на следующие.

### ***1. Препараты микробного происхождения***

– Бифиформ, Бронхомунал, Бронховаксом, БЦЖ, Имудон, ИРС19, Луивак, Иммунал, Деринат, Продигиозан, Пирогенал, Постеризан, Рибомунил, Рузам, Солкотриховак, Субреум, Уро-Ваксом и др.

### ***2. Пептидные препараты***

– Бестим, Имунофан, Миелопид, Тактивин, Тималин, Тимактид, Тимоген, Тимоптин, Тимостимулин и пр.

### ***3. Цитокины и препараты на их основе***

#### **3.1. Препараты на основе интерферонов**



– Бетаферон, Интрон Ф, Ребиф, Роферон Ф, Эберон, Авонекс, Интерферон лейкоцитарный сухой, Лейкинферон, Реаферон, Гриппферон, Виферон, Циклоферон, Кипферон, и др.

#### 3.2. Препараты на основе интерлейкинов

– Беталейкин, Аффинолейкин, Ронколейкин.

#### 3.3. Препараты на основе ФНО

– Хебертранс, Ридостин.

### **4. Синтетические препараты**

– Галавит, Глутоксим, Декарис, Изопринозин, Нормомед, Копаксон-Тева, Ликопид, Полиоксидоний.

### ***Препараты на основе природных средств***

#### 4.1. Препараты иммуноглобулинов

– Атгам, Биавен, Веноглобулин, Гаимун, Гаммар IV, Интраглобин, Октагам, Пентаглобин, Сандоглобин.

#### 4.2. Другие

– Альфетин, Вобэнзим, Изофон, Оксиметацид, Реколин, Эстифан, Эхинабе, Эхинацин ликвидум.

Классификации иммуномодуляторов, предложенные Р.М. Хаитовым, Б.В. Пинегиным, Hadden [3, 5], также руководствуются основными принципами функционирования иммунной системы.

## **Этиопатогенетические особенности ОРЗ на современном этапе. Патология системы иммунитета при ОРЗ**

Основными группами возбудителей при ОРЗ на сегодняшний день считаются [6]:

- Респираторные вирусы (грипп, парагрипп, аденовирусы, респираторно-синцитиальный вирус, риновирусы, коронавирусы).
- Внутри- и внеклеточные возбудители (*Chlamydia pneumoniae*, *C. trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae* и др.).
- Герпес-вирусы [герпес 1 и 2-го типа, вирус Эпштейна–Барр (4-го типа), цитомегаловирус (5-го типа)], герпес 6-го типа.
- Представители эндогенной микрофлоры (стафилококки, стрептококки, энтерококки и пр.).
- Бактериальные возбудители ЛОР-органов и респираторного тракта (пневмококк, гемофильная палочка, моракселла, золотистый стафилококк, кишечная палочка, клебсиелла).
- Другие возбудители (легионелла, бокавирусы, метапневмовирусы).

Характерным для ОРЗ сегодня являются наличие более 200 возбудителей различной природы и комбинированная атака слизистой оболочки разными патогенами, причем всегда это вирусно-бактериальная ассоциация. Лидирующую позицию в структуре возбудителей ОРЗ, не-

сомненно, занимают респираторные вирусы. К вирусам, которые входят в микст этиологически значимых агентов ОРЗ, относятся вирусы гриппа, парагриппа, аденовирусы, респираторно-синцитиальный вирус, риновирусы, коронавирусы. Актуальным в настоящее время становится рост значимости оппортунистической инфекции (в том числе герпесвирусной, микоплазменной, хламидийной). Наличие в структуре ОРЗ оппортунистической инфекции является предтечей формирования хронической патологии и перехода заболевания в непрерывно рецидивирующую форму.

К слизистым верхних и нижних дыхательных путей тропны вирусы простого герпеса 1, 2-го типа, Эпштейна–Барр, цитомегаловирус. Среди возбудителей ОРЗ типичными являются представители эндогенной микрофлоры, стафилококков, стрептококков, энтерококков и других бактериальных возбудителей органов респираторного тракта. Многофакторность проблемы обуславливается и участием в этиопатогенетической структуре атипичной микрофлоры легионелла, бокавирусы, метапневмовирусы.

Основные клинические синдромы при ОРЗ – катаральный и синдром интоксикации. Часто ОРЗ сопровождается проявлениями бронхообструкции в результате воспалительного процесса на слизистых, формирующих гиперреактивность у пациентов с аллергопатологией. Ринофарингит, лихорадочные проявления, кашель, явления конъюнктивита (маркер аденовирусной инфекции), герпетическая ангина и др. Выраженными проявлениями интоксикации сопровождается грипп, представляющий угрозу не столько отдельно взятому пациенту, а популяции в целом и наносящий ущерб в государственном масштабе. В зависимости от антигенной специфичности нуклеопротеина (NP) и матриксного протеина М1 вирусы гриппа подразделяются на 3 типа: вирус гриппа А, вирус гриппа В, вирус гриппа С. Тип С ассоциирован с периодическими неограниченными вспышками других ОРЗ. Вирус гриппа В гораздо чаще в нашем регионе принимает участие в ежегодных эпидемиях, но никогда не вызывает пандемий. А вот вирус гриппа А считается возбудителем во всех известных случаях пандемического гриппа. И, несмотря на вакцинопрофилактику, эпидемии гриппа возникают ежегодно. Вирус гриппа высоко вариабелен и бесконечно мутирует, адаптируясь к меняющимся условиям, результатом чего является фактически полная потеря защитного иммунитета среди населения. Почему каждый год ВОЗ пересматривает антигенный состав вакцин от гриппа.

За последние годы значительно возрос интерес к респираторно-синцитиальной вирусной инфекции. Особенностью ее течения является прежде всего инфекция нижних дыхательных путей, нередко с ателектазами легких. Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция часто становится предиктором развития бронхиальной астмы.

В последние годы наряду с хорошо известными возбудителями на лидирующие позиции стали выходить герпес-вирусы (особенно Эпштейна-Барр и цитомегаловирусы). Для герпес-вирусных инфекций наряду с катаральными явлениями характерно увеличение миндалин, фолликулов на задней стенке глотки, нередко мелких везикул на передних дужках миндалин. Герпес-вирусная инфекция 6-го типа сочетается с высыпаниями на коже различного характера и локализации (мелкоточечные, сливные, везикулезные с геморрагическим оттенком).

Таким образом, огромное количество возбудителей наряду с высокой вариабельностью и контагиозностью определяют возможность высокого распространения ОРЗ.

Еще одно условие развития воспалительного процесса при ОРЗ – слабость барьерных функций слизистых, обусловленная снижением эффективной работы мукозального иммунитета. Поскольку ключевым условием развития воспалительного процесса на слизистых является неэффективность барьеров и недостаточность функционирования мукозального иммунитета, состояние системы иммунитета слизистых будет определять прогноз и тяжесть патологии при ОРЗ. Таким образом, процесс фиксации вирусов и бактерий, их размножение при ОРЗ возможно только при наличии нарушений в работе системы иммунитета слизистых, которые приводят к развитию воспалительного процесса, а в перспективе создают возможность его хронизации. Проникновение вируса при ОРЗ приводит к снижению местного иммунного ответа, увеличению количества рецепторов для бактериальных агентов, таких как *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*. Преодолеваются патогенами защитные механизмы системы иммунитета слизистых вследствие целого ряда факторов, в том числе постоянной адаптации патогенов к действию защитных систем хозяина.

Система мукозального иммунитета является важным подразделом иммунной системы. Согласно современной концепции [7] слизистые оболочки защищают внутреннюю среду организма и сохраняют ее постоянство путем тесного взаимодействия эволюционно выработанного комплекса неспецифических и специфических механизмов защиты. Система иммунитета слизистых представлена сложным комплексом защиты, состоящим из системы врожденного иммунитета и системы приобретенного иммунитета. Ключевые элементы врожденного иммунитета – огромная рецепторная сеть, состоящая из структурных рецепторов распознавания, таких как Tall-like-рецепторы (TLRr), ретиноидный кислотно-индуцибельный ген-1 (RIG-1)-подобные рецепторы (RLRr) и нуклеотидсвязанная олигомеризационная область (NOD)-подобные рецепторы (NLRr), которые распознают связанные с инфекционным агентом молекулярные структуры (PAMPs) и молекулярные структуры, специфичные для микробных инфекционных агентов. Передача сигнала

лов структурными рецепторами распознавания на антигенпредставляющих клетках индуцирует выработку костимулирующих молекул и цитокинов и, кроме того, активирует ответ в В- и Т-лимфоцитах. Адаптивный иммунитет слизистых оболочек имеет «две руки» приобретенных реакций, а именно: исключение антигена, которое происходит с помощью различных субпопуляций Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов и секреторных антител для того, чтобы ингибировать или контролировать колонизацию микроорганизмов и предотвратить проникновение потенциально вредных антигенов; а также подавляющие механизмы, которые важны для того, чтобы избежать чрезмерной реакции против безвредных веществ, контактирующих с поверхностями слизистых оболочек. Самым частым нарушением, с которым мы сталкиваемся в клинической практике, являются нарушения системы местного иммунитета.

Особую роль в эффективной работе иммунитета слизистых отдают секреторному иммуноглобулину (sIgA). Наиболее яркими считается его способность блокировать возможность адгезии возбудителя к элиминации патогенов, нейтрализации вирусов, усилению фагоцитоза, активизации системы комплемента, нейтрализации токсинов. Известно, что функционирование слизистой отдельных подразделов дыхательных путей имеет свои особенности. Одной из них является неоднородность состава sIgA, который формирует защитный «вал» для микроорганизмов, препятствуя их адгезии и обеспечивая их опсонизацию и доступность для фагоцитов; sIgA состоит из двух фракций – sIgA1 и sIgA2. Интересно, что соотношение этих двух фракций различно в разных областях респираторного тракта. Так, в носовых путях и бронхах доля sIgA1 составляет около 90% от общего содержания sIgA. Некоторые штаммы гемофильной палочки «научились синтезировать» рестриктазы, которые «разрезают» sIgA1. Поскольку в некоторых областях респираторного тракта, таких как носовые пути, синусы и бронхи доля sIgA1 значительно преобладает над другой его фракцией, то это позволяет гемофильной палочке практически полностью инактивировать защитный слой sIgA и обеспечить себе благоприятные условия для размножения. Этим и объясняется высокая частота высевания именно при риносинуситах и бронхитах. Высока частота выделения гемофильной палочки у детей с увеличенной глоточной миндалиной, что некоторыми авторами расценивается как этиопатогенетический механизм формирования аденоидов [6, 8].

## **Особенности ОРЗ у иммунокомпromетированного пациента**

В последние десятилетия одной из важнейших проблем в медицине является рост заболеваний, торпидных к адекватной этиотропной терапии и связанных с нарушениями в системе иммунитета. Негативное

иммунотропное влияние имеют как атмосферные факторы, продукты питания, так и сопутствующая патология, оказывая сенсibiliзирующее, иммунотоксическое и иммуносупрессивное воздействие на пациента. Созданию прослойки иммунокомпрометированных пациентов или пациентов со слабостью системы иммунитета слизистых способствуют неблагоприятное воздействие различных агрессивных факторов внешней среды, стресс, вредные привычки, необоснованно широкое применение антибактериальных средств, наличие очагов хронической инфекции и т.п.

Основные патологические изменения [6, 7], характерные для иммунокомпрометированных лиц:

1. Нарушения системы местного иммунитета вследствие наличия скрытой или латентной аллергопатологии.

2. Инфицированность вирусами герпес-вирусной группы.

3. Недостаточность системы интерферона (ИФН).

Особенностями клинической картины, характерной для иммунокомпрометированного больного являются:

- склонность к упорно текущим инфекционно-воспалительным процессам любой локализации;

- частые рецидивы и вялое течение;

- резистентность к лечению традиционными средствами;

- преобладание в качестве возбудителей оппортунистических или условно-патогенных микроорганизмов, а также патогенной флоры с атипичными биологическими свойствами;

- наличие множественной устойчивости к этиотропным средствам.

Клинически основными признаками недостаточности противоинфекционной защиты организма являются частые простуды, быстрая утомляемость, рецидивирующие обострения хронических заболеваний. Подобное сочетание также характеризуется наличием своеобразного замкнутого круга: снижение иммунитета – атака вирусами или бактериями – развитие заболевания – еще более выраженное снижение иммунитета. Большую роль при вирусной инфекции играет нарушение барьерных функций поврежденного эпителия дыхательных путей, что приводит к увеличению проницаемости для аллергенов, токсических веществ и гиперчувствительности ирритантных рецепторов подслизистого слоя бронхов. Помимо длительной персистенции респираторных вирусов у иммунокомпрометированных пациентов часто определяются очаги хронической инфекции, что при ОРЗ и гриппе приводит к развитию бактериальных осложнений. Так, больные с бронхиальной астмой предрасположены к рецидивированию респираторных инфекций, у них отмечается снижение противовирусной защиты, что в определенной мере обусловлено наличием дисрегуляторных нарушений в системе ИФН. Рядом авторов установлено, что наиболее характерными нару-

шениями при сочетании инфекционного и аллергического синдромов являются дисбаланс Т-клеточного звена иммунитета, высокая активность провоспалительных цитокинов, дисрегуляция интерфероногенеза, снижение фагоцитарной активности лейкоцитов и бактериальной активности нейтрофилов у 70–88% больных. Этим пациентам можно рассматривать как лиц с синдромом нарушения противоинфекционной защиты. Установлено, что наиболее характерными нарушениями при сочетании инфекционного и аллергического синдромов являются дисбаланс Т-клеточного звена иммунитета, высокая активность провоспалительных цитокинов, дисрегуляция интерфероногенеза, снижение фагоцитарной активности лейкоцитов и бактериальной активности нейтрофилов у 70–88% больных. Среди лиц с аллергопатологией отмечается широкая распространенность инфицирования герпетическими вирусами. Сочетание аллергической патологии и рецидивирующей инфекции, вызываемой вирусом простого герпеса, характеризуется высокой заболеваемостью ОРЗ и требует проведения реабилитационных мероприятий с использованием противовирусных и иммуномодулирующих препаратов.

К особенностям иммунного ответа в группе часто и длительно болеющих детей относятся нарушение ИНФ-статуса, снижение уровня sIgA, лизоцима, нарушение в Т- и В-звеньях системы иммунитета. Среди основных причин затяжного течения респираторной патологии и непрерывно рецидивирующих ОРЗ у детей в настоящее время наиболее важными являются [30]:

- ухудшение уровня здоровья детского населения в связи с отклонениями в работе системы иммунитета, в физическом развитии;
- негативные анте-/постнатальные факторы, влияющие на работу барьеров;
- сопутствующая аллергопатология;
- рост резистентности микрофлоры к антибактериальным препаратам;
- ятрогенное воздействие, связанное с чрезмерным использованием лекарственных препаратов.

Кроме этого к факторам, от которых зависит развитие ОРЗ у детей, относят возраст, сезонность, состояние лимфоглоточного кольца и мукозального иммунитета у ребенка. У детей раннего возраста особенно важны преморбидный фон и тесный контакт с инфицированными родителями. Известны так называемые возрастные периоды иммунологических провалов – 3 года, 7 лет, пубертатный возраст, – когда мукозальный иммунитет и сопутствующая ему система барьеров не до конца эффективны. С одной стороны, рецидивирующие заболевания нижних дыхательных путей являются предтечей бронхоспазма после 7 лет, с другой стороны, по мнению других авторов, это тренирующий фактор для системы иммунитета и профилактика развития тяжелой аллергопатологии [9].

## Современные подходы к этиотропной терапии ОРЗ

Противовирусная терапия показана при любом респираторном вирусном заболевании, а применение противовирусных препаратов в ранние сроки инфекции – «золотой стандарт» лечения, повышающий эффективность терапии и способствующий уменьшению развития тяжелых форм болезни, осложнений, числа больных, требующих лечения в стационарных условиях [8–10]. Современная медицина располагает определенным спектром противовирусных средств, используемых для лечения респираторных заболеваний вирусной этиологии у детей. Выбор данных препаратов ограничен в связи с тем, что одни эффективны только в отношении вирусов гриппа, у других – недостаточно изучена безопасность использования у детей младших возрастных групп. Токсичность и возможность развития побочных эффектов, резистентность к препаратам с прямым механизмом действия также ограничивают возможности использования ряда противовирусных препаратов в педиатрии. В амбулаторных условиях клинический диагноз ОРЗ часто устанавливается без вирусологического исследования. Поэтому в распоряжении клиницистов должны быть препараты, одинаково эффективные для профилактики и терапии как гриппа, так и других ОРЗ, безопасные и удобные [10]. Особенно актуальным и опасным остается грипп. Согласно данным Центров по контролю и профилактике заболеваний США от 21.01.2011 римантадин и амантадин не рекомендуются к использованию из-за высокого уровня устойчивости циркулирующих вирусов гриппа А к этим препаратам. В то же время рекомендуются к применению занамивир и осельтамивир (согласно последним данным о сопротивляемости вирусов более 99% циркулирующих в настоящее время штаммов вируса гриппа чувствительны к этим препаратам). Однако литературные данные предупреждают, что и осельтамивир, и римантадин способны провоцировать селекцию вирусных вариантов, резистентных к их действию, что находит отражение в рекомендациях ВОЗ по лечению вирусных заболеваний, в которых штаммы, резистентные к осельтамивиру, выделены в отдельный раздел [11]. Есть сведения о штаммах вируса, резистентных в эксперименте к занамивиру [12]. Согласно данным, полученными Tokasaki и соавт. [13], после применения ингибитора нейраминидазы осельтамивира имеет место снижение активации факторов врожденного и адаптивного иммунитета. Это подтверждается результатами эпидемиологических исследований, которые показывают, что успешно проведенная терапия ингибиторами нейраминидазы в первый сезон может приводить к повторному заражению гриппозной инфекцией в последующие сезоны [13].

Современная концепция лечения острых респираторных вирусных заболеваний заключается в достижении контроля над выработкой ИФН

и цитокинов на пике заболевания. Одним из препаратов первой линии выбора, решающим поставленные задачи, является Ингавирин® , имидазолэтанамид пентандиовой кислоты, производимый АО «Валента Фарм», используется в России с 2008 г. для лечения и профилактики гриппа/острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ). Препарат активен в отношении вирусов гриппа, включая пандемический А(Н1N1) pdm09, и широкого спектра других респираторных вирусов, нетоксичен и не вызывает побочных эффектов, что объясняется уникальным механизмом действия. Ингавирин® восстанавливает и активирует угнетаемую вирусами систему защиты клетки, препятствуя размножению патогена и ускоряя его элиминацию. Действие препарата реализуется в инфицированных клетках, при этом состояние и физиология здоровых клеток не изменяются [14, 15]. Применение Ингавирина приводит к статистически значимому уменьшению периода лихорадки, сроков исчезновения и уменьшения выраженности катарального и интоксикационного синдромов, сокращению продолжительности болезни и не вызывает побочных эффектов [16].

Восприимчивость к ОРВИ связана с особенностями системы противовирусной защиты, в частности системы ИФН, во многом определяющей течение и исход вирусных инфекций. Уникальность ИФН заключается в способности этой группы биологически активных белков распознавать и элиминировать чужеродные нуклеиновые кислоты и по механизму распознавания и элиминации они не имеют аналогов в системе общего иммунитета. Особенностью противовирусной защиты в детском возрасте является сниженная способность лейкоцитов и лимфоцитов к продукции «ранних» (I типа  $\alpha$ -ИФН) ИФН. «Ранние» ИФН отличаются от таковых у взрослых не только особенностями строения, но и сниженными антивирусными и иммуномодулирующими свойствами, что определяет предрасположенность детского организма к вирусным инфекциям различной этиологии, развитию микст-инфекций, длительной персистенции возбудителя в организме ребенка и частым осложнениям [17, 18]. В этой связи применение противовирусных препаратов для лечения гриппа и ОРВИ обоснованно. Современная стратегия терапии вирусных инфекций основана на знаниях особенностей иммунного ответа в разные периоды заболевания и предполагает комплексный подход с использованием противовирусных, противовоспалительных, противомикробных (в случае развития бактериальных осложнений) препаратов [19, 20]. Ингавирин® – препарат комплексного действия. Он способствует становлению антивирусного статуса клеток, противодействию вирусиндуцированной иммуносупрессии [21]. Одновременно с этим препарат обладает противовоспалительным действием и является цитопротектором, обеспечивая комплексный эффект [22].



## **Принципы применения иммуномодулирующей терапии при ОРЗ в практике клинициста**

Учитывая этиопатогенетические особенности ОРЗ на современном этапе (множественность возбудителей, участие в развитии заболевания вирусно-бактериальных ассоциаций, рост когорты иммунокомпрометированных пациентов), необходимым является поиск грамотных и обоснованных методов терапии. Осложняет возможность эффективного лечения и крайняя ограниченность противовирусных средств. Множество публикаций по теме говорят о широком интересе врачебного сообщества к использованию класса иммуномодуляторов и его эффективности как у взрослых, так и у детей [23].

И.И. Балаболкин, определяя целесообразность применения иммуномодуляторов у детей, указывает, что основные показания для использования следующие [23]:

1. Выявление у больных детей рецидивирующей бактериальной инфекции и очагов хронической инфекции.
2. Наклонность к развитию частых ОРВИ.
3. Снижение активности Th1-иммунного ответа.
4. Снижение неспецифической резистентности организма.

В любом случае необходимо точечное использование иммуномодулирующей терапии с учетом выявленных дефектов системы иммунитета у каждого конкретного больного. Целенаправленное использование иммуномодуляторов позволяет сформировать точечный ответ и решить проблему хронизации, особенно в группе иммунокомпрометированных больных. Также существует ряд противопоказаний, которые должны учитываться индивидуально при назначении иммуностропного препарата. Эти противопоказания могут зависеть как от переносимости составляющих компонентов, так и от совместимости с другими лекарственными средствами, которые принимает больной.

Определяясь с основной мишенью, страдающей при ОРЗ, можно отметить, что удар патогенов приходится на систему мукозального иммунитета, а воспалительный каскад развивается прежде всего на слизистых. И, если заболевание развивается, это означает только одно: система барьеров, включая систему мукозального иммунитета, дала сбой. Эффективность работы барьеров в формировании противоинфекционного иммунитета зависит от целого ряда факторов, начиная с целостности слизистых, состояния собственных ферментных систем, наличия колонизационной резистентности слизистых, патологии мукозального иммунитета, как врожденной, так и приобретенной его структур.

Основными целями иммуноотерапии при ОРЗ являются:

- восстановление нарушенных параметров иммунитета слизистых;
- сокращение фармаконагрузки на пациента;

- сокращение сроков заболевания;
- профилактика рецидивов и осложнений;
- противовоспалительное действие.

Задачи иммуномодулирующей терапии при ОРЗ заключаются:

- в ускоренном клиническом выздоровлении;
- более эффективной элиминации возбудителя инфекции;
- предотвращении рецидивов инфекции;
- преодолении резистентности к лекарственным препаратам;
- при затяжном непрерывно рецидивирующем характере инфекции

применение иммуномодуляторов позволяет существенно увеличить продолжительность ремиссии между обострениями, уменьшить выраженность клинических проявлений болезни.

### **Иммуномодуляторы – одно из основных направлений в рациональной фармакотерапии ОРЗ. Где, когда и как**

Основными направлениями в рациональной фармакотерапии ОРЗ являются следующие:

1. Этиотропная терапия (противовирусные и антибактериальные препараты).
2. Иммуномодулирующая терапия.
3. Патогенетическая терапия.
4. Симптоматическая терапия.

Методы иммунофармакотерапии как в плане лечения, так и профилактики ОРЗ вызывают справедливый практический и научный интерес. В настоящее время иммунофармакотерапия является вспомогательной в комплексном лечении ОРЗ, тем не менее иммуномодулирующие средства нашли свою достойную нишу в лечении респираторных заболеваний. Использование иммуномодулирующей терапии позволяет эффективно купировать заболевание, изменить тяжесть состояния и профилактировать возможные осложнения. Надо сказать, что иммуномодулирующая терапия в настоящее время еще не заняла адекватного по значению места в терапии ОРЗ. Тем не менее залогом эффективного лечения ОРЗ остается эффективная работа с системой иммунитета слизистых.

По мнению ведущих российских иммунологов, при частых ОРЗ нет необходимости проводить иммунологическое обследование, «золотым стандартом» [9, 10, 25, 26], считается назначение иммуномодулятора исходя из клинической картины и точки приложения иммуномодулятора или мишени его воздействия. Выбор иммуномодулирующей терапии при ОРЗ должен определяться с учетом возможностей его воздействия на измененные параметры системы местного иммунитета. Определяясь в выборе иммуномодулятора при ОРЗ, необходимо помнить, что идеальный иммуномодулятор [9, 10, 25, 26]:

- не должен изменять нормальных показателей иммунитета;
- обладать избирательностью действия на дефект иммунитета;
- иметь высокую клиническую эффективность;
- быть безопасным;
- повышать качество жизни пациента;
- выпускаться в надлежащих лекарственных формах и дозах;
- быть доступным по цене.

Основными принципами использования иммуномодуляторов при любой патологии являются [9, 10, 25, 26] следующие:

- назначаются, как правило, в составе комбинированной терапии;
- в виде монотерапии используются для профилактики острых заболеваний или обострения хронических процессов;
- перед назначением иммуномодулирующей терапии обязательна оценка характера и степени выраженности иммунных нарушений;
- принимаются во внимание зависимость изменения иммунологических показателей от возраста, региона проживания, биологических ритмов, перенесенных заболеваний и других причин;
- учитываются иммуностропные эффекты базисных лекарственных препаратов;
- принимаются во внимание точки приложения иммуномодуляторов.

Результатами использования иммуномодулирующей терапии при ОРЗ являются следующие.

В начале заболевания – предотвращение осложнений, ускорение выздоровления, уменьшение клинических проявлений воспалительного процесса, снижение потребности в антибактериальной терапии.

При прогрессировании заболевания – ограничение дальнейшей генерализации и профилактика хронического воспаления.

В стадии реабилитации – ускорение восстановления иммунной системы, профилактика рецидивов.

В итоге использование иммуномодулирующей терапии при ОРЗ приводит:

- к снижению частоты заболеваемости;
- укорочению сроков заболевания;
- значительному снижению осложнений ОРЗ;
- абортивному течению заболевания;
- нормализации биоценоза ротоглотки;
- сокращению необходимости применения антибактериальных препаратов.

Однако, как уже ранее говорилось, подбор иммуномодулирующей терапии и выбор иммуномодулятора осуществляются строго индивидуально с учетом особенностей патологии у каждого конкретного пациента и доказательной базы.

Учитывая сложный набор этиопатогенетических факторов, являющихся определяющими в развитии ОРЗ на современном этапе, точки приложения и механизмы действия иммуномодуляторов определяют выбор иммуномодулирующей терапии при ОРЗ. Основное направление – **коррекция патологии иммунитета слизистых**.

К иммуномодулирующим препаратам первой линии выбора при ОРЗ относятся:

1. синтетические иммуномодуляторы (инозин пранобекс);
2. индукторы ИФН;
3. топические лизаты;
4. пробиотико-витаминно-минеральные комплексы.

Использование этих групп препаратов позволяет эффективно купировать клинические проявления ОРЗ, снижая их выраженность, уменьшая кратность и длительность эпизодов ОРЗ, увеличивая эффективность проводимой комплексной терапии.

Однако наивысшую доказательную базу (категория доказательности А) в плане эффективности, особенно в сложных группах больных, в том числе иммунокомпрометированных больных, имеют, несомненно, синтетические иммуномодуляторы. Наиболее часто в лечении ОРЗ применяется **инозин пранобекс**.

Инозин пранобекс – это синтетический аналог инозина, форсифицированный путем соединения инозина с молекулой, повышающей эффективность инозина за счет улучшения его доступности для лимфоцитов. Инозин относится к природным соединениям и входит в состав пуриновых коэнзимов, циклических нуклеотидов, высокоэнергетических фосфатных соединений, обладает противовоспалительным, антигипоксическим, анаболическим, противовирусным действием. Инозин пранобекс в отличие от других иммуномодуляторов имеет наиболее высокий уровень доказательности исследований (уровень доказательности А) [27]. Используется в Европе и США с 1973 г. Входит в многочисленные стандарты по специальности:

✓ Стандарт первичной медико-санитарной помощи детям при инфекции, вызванной вирусом простого герпеса (Herpes simplex). Приказ №1579н от 28.12.2012.

✓ Стандарт специализированной медицинской помощи детям при инфекции, вызванной вирусом простого герпеса, средней степени тяжести. Приказ №764н от 09.11.2012.

✓ Стандарт специализированной медицинской помощи детям при хронических герпес-вирусных инфекциях. Приказ №876н от 09.11.2012.

✓ Стандарт специализированной медицинской помощи детям при цитомегаловирусной болезни средней степени тяжести. Приказ №1373н от 24.12.2012.

✓ Стандарт специализированной медицинской помощи детям при клещевом вирусном энцефалите. Приказ №1425н от 24.12.2012.

Существуют многочисленные данные по высоким результатам применения препарата у часто и длительно болеющих пациентов. В ряде работ показано, что применение инозина пранобекса у этой категории детей позволяет сократить продолжительность заболевания наряду со значительной положительной динамикой в отношении симптомов реакции, интоксикации, катаральных явлений, снижения частоты осложнений в 3–4 раза, сокращения числа использования антибактериальной терапии и рецидивов. За многолетний период использования не зарегистрированы какие-либо значимые побочные эффекты. Помимо высокой клинической эффективности препарат хорошо переносится, безопасен [27].

Противовирусная активность препарата доказана в отношении многих респираторных вирусов. Противовирусный эффект сочетается с иммуномодулирующим и является уникальным и высокоэффективным. Данное сочетание обеспечивает хороший клинический эффект инозина пранобекса в лечении и профилактике респираторных инфекций, особенно у детей. Хорошо изучен опыт применения инозина пранобекса при других вирусных заболеваниях.

#### **Использование препарата при ОРЗ приводит:**

- к сокращению частоты возникновения вирусных инфекций;
- снижению тяжести заболевания (категория доказательности А).

Описанные иммуномодулирующие эффекты препарата заключаются в модуляции клеточного и гуморального звеньев. Стимулируя дифференцировку В-лимфоцитов в плазматические клетки и повышая продукцию антител, модулируется гуморальный иммунитет. При этом происходит повышение концентрации IgG, IgA и IgM, а также поверхностных маркеров комплемента и вируснейтрализующих антител. Среди описанных эффектов инозин пранобекс предохраняет пораженные клетки от поствирусного снижения синтеза белка, обладает противовоспалительным эффектом за счет выборочного ингибирования провоспалительных цитокинов, в том числе фактора некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ) и интерлейкина (IL-1 $\beta$ ). Инозин пранобекс также ингибирует продукцию радикалов супероксида стимулированными нейтрофилами, проявляя антиоксидантное действие.

Одними из первых были проведены работы по изучению действия препарата на наиболее часто встречающиеся вирусы (гриппа, парагриппа, респираторно-синцитиальный, аденовирусы), доказано положительное лечебное и профилактическое действие [26, 28, 29].

## **Возможности иммуномодулирующей терапии ОРЗ в группе часто и длительно болеющих детей**

Часто болеющий ребенок относится к группе детей, требующих индивидуального взвешивающего подхода в выборе лекарственных мероприятий, особенно в вопросах назначения противовирусных и иммуномодулирующих препаратов. Обзор литературных источников свидетельствует по данному вопросу, что применение инозина пранобекса в группе часто и длительно болеющих пациентов после санации очагов хронической инфекции снижало частоту рецидивов ОРЗ в 3 раза, частоту осложнений – в 2,5 раза [26–28]. Учитывая высокую значимость в этиопатогенетической структуре ОРЗ у часто и длительно болеющих детей вирусов герпес-группы, использование инозина пранобекса становится особенно актуальным [27].

Применение инозина пранобекса с высокой степенью доказательности у часто болеющих детей снижает частоту ОРЗ, риск развития осложнений и, соответственно, уменьшает потребность в дополнительном назначении лекарственных препаратов, в том числе антибиотиков [6, 26–28]. Учитывая крайне низкий процент побочных явлений при приеме препарата (от 0,4 до 3,25%) в виде высыпаний, сухости кожи, сонливости, отсутствия повышения концентрации мочевой кислоты [27], можно рекомендовать инозин пранобекс в качестве препаратов первой линии выбора у иммунокомпрометированных или часто и длительно болеющих детей с ОРЗ.

В России зарегистрирован и заслуживает особого внимания первый в нашей стране препарат инозина пранобекса в форме сиропа – Нормомед® (см. инструкцию к препарату):

- ✓ является детской лекарственной формой с приятным вкусом;
- ✓ не содержит красителей;
- ✓ дозируется в соответствии с весом ребенка;
- ✓ показан к применению у детей с 3 лет;

Показаниями к применению служат:

- лечение гриппа и других ОРВИ;
- иммунодефицитные состояния, вызванные вирусными инфекциями у пациентов с нормальной и ослабленной иммунной системой, в том числе заболевания, вызванные Herpes simplex (тип 1 и тип 2, генитальный герпес и герпес прочей локализации);
- подострый склерозирующий панэнцефалит.

Шире показания у таблетированной формы Нормомед® таблетки (см. инструкцию к препарату):

- лечение гриппа и других ОРВИ;

- инфекции, вызываемые вирусом герпеса 1 и 2-го типов: генитальный и лабиальный герпес, герпетический кератит, ветряная оспа, опоясывающий лишай;
- инфекционный мононуклеоз, вызванный вирусом Эпштейна–Барр;
- цитомегаловирусная инфекция;
- корь тяжелого течения;
- папилломавирусная инфекция: папилломы гортани/голосовых связок (фиброзного типа), папилломавирусная инфекция половых органов у мужчин и женщин, бородавки;
- подострый склерозирующий панэнцефалит;
- контагиозный моллюск.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Основой выбора персонализированной терапии сегодня является глубокое знание фенотипа заболевания с оценкой ключевых проявлений синдромальной диагностики, на основании которого выбираются группы лекарственных средств, определяющих эффективность лечения в целом. Так, например, в группе часто и длительно болеющих пациентов, особенно в педиатрической практике, эффективность проводимой терапии зачастую зависит от выбора иммуномодулятора.

Анализ иммуномодулирующей терапии ОРЗ с использованием критериев рациональной фармакотерапии – эффективности, безопасности и принципов комплаенса в группе пациентов с признаками иммунокомпрометированности – свидетельствует о преимуществах инозина пранобекса, что позволяет отнести его к группе препаратов первой линии выбора.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Чучалин А.Г.* Тяжелые формы гриппа: диагностические и лечебные алгоритмы. Эффективная фармакотерапия. 2010; 1: 10–3. Романцов М.Г., Сологуб Т.В., Шульдякова О.Г. Грипп и ОРВИ у детей. Современные подходы к терапии. Педиатрия (Прил. к журн. Consilium Medicum). 2007; 2: 18–22.
2. *Сорока Н.Д.* Особенности иммунотерапии затяжных и рецидивирующих респираторных болезней у детей. 2008. 6 с.
3. *Хаитов Р.М., Пинегин Б.В.* Современные иммуномодуляторы. Классификация, механизм действия. Российский аллергологический журнал. 2005; 4: 30–43.
4. *Сетиашвили Р.И.* Классификация и основные принципы применения иммуномодулирующих препаратов в клинической практике. Аллергология и иммунология. 2002; 3 (3): 325–31.
5. *Хаитов Р.М.* и др. Иммунология: атлас. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011; с. 12. 624 с.
6. *Савенкова М.С.* Многоликая острая респираторная инфекция: от основных возбудителей к выбору препаратов. Лечащий врач. 2011; 3: 1–8.
7. *Татаурщицкова Н.С., Дегтярева Е.А., Краснов В.В., Романцов М.Г.* Иммунокомпromетированный больной. СПб., 2009. 48 с.
8. *Glezen WP.* Modifying clinical practices to manage influenza in children effectively. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27 (8): 738–43.
9. *Савенкова М.С.* Лечение вирусных инфекций: проблема выбора эффективных противовирусных препаратов. Педиатрия. 2012; 91 (6).
10. *Генне Н.А., Теплякова Е.Д., Шульдяков А.А.* и др. Инновации в педиатрии: оптимальный клинический эффект при лечении ОРВИ у детей препаратом комплексного действия. Педиатрия. 2016; 95 (2): 96–103.
11. *Samson M, Pizzorno A, Abed Y, Boivin G.* Influenza virus resistance to neuraminidase inhibitors. *Antiviral Res* 2013; 98 (2): 174–85. DOI: 10.1016/j.antiviral.2013.03.014. PubMed PMID: 23523943.
12. *Little K et al.* Zanamivir-resistant influenza viruses with Q136K or Q136R neuraminidase residue mutations can arise during MDCK cell culture creating challenges for antiviral susceptibility monitoring. *Euro Surveill* 2015; 20 (45). DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2015.20.45.30060
13. *Shinahara W, Takahashi E, Sawabuchi T et al.* Immunomodulator clarithromycin enhances mucosal and systemic immune responses and reduces reinfection rate in pediatric patients with influenza treated with antiviral neuraminidase inhibitors: a retrospective analysis. *PloS One* 2013; 8 (7): e70060. DOI: 10.1371/journal.pone.0070060. PubMed PMID: 23875018; PubMed Central PMCID.
14. *Egorov A.* A novel antiviral drug Ingavirin® restores the cellular antiviral response in influenza A virus-infected cells and enhances viral clearance in ferrets. Options for the Control of Influenza (VIII). Cape Town, South Africa, 5–10 September 2013. Abstracts 2013; 916: 612.



15. Колобухина Л.В., Щелканов М.Ю., Прошина Е.С. и др. Клинико-патогенетические особенности и оптимизация противовирусной терапии пандемического гриппа А(Н1N1)pdm09. Вопросы вирусологии. 2012 (Приложение 1): 189–98.
16. Шульдяков А.А., Ляпина Е.П., Кузнецов В.И. и др. Новые возможности терапии острых респираторных вирусных инфекций у детей. Вопросы практической педиатрии. 2015; 10 (5): 21–8.
17. Ковальчук Л.В. Современные проблемы клинической иммунологии в свете новых представлений о врожденном иммунитете. В кн.: Лекции по педиатрии: Иммунология. М.: РГМУ, 2010; 9: 18–34.
18. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы. М.: ГЭ-ОТАР-Медиа, 2005; с. 356.
19. Thomas J. Braciale, Jie Sun, Taeg S. Kim. Regulating the adaptive immune response to respiratory virus Infection. Nat Rev Immunol 2012; 12 (4): 295–305. DOI: 10.1038/nri3166.
20. Adolfo Garcia-Sastre. Induction and evasion of type I interferon responses by influenza viruses. Virus Res 2011; 162 (1–2): 12–8. DOI: 10.1016/j.virusres.2011.10.017.
21. Соколова Т.М., Шувалов А.Н., Полосков В.В., Ершов Ф.И. Стимуляция генов сигнальной трансдукции препаратами Дидостин, Циклоферон и Ингавирин. Цитокины и воспаления. 2015; 14 (2): 26–34.
22. Zarubaev VV, Garshinina AV, Kalinina NA et al. Activity Ingavirin (2-(imidazol-4-yl) ethanamidepentanedioic-1,5 of acid) against human respiratory viruses in in vivo experiments. Pharmaceuticals 2011; 4 (12): 1518–30.
23. Булгакова В.А., Балаболкин И.И., Ушакова В.В. Современное состояние проблемы часто и длительно болеющих детей. Пед. фармакология. 2007; 4 (2): 48–52.
24. Татаурицкова Н.С., Сепиашвили Р.И. Современные подходы к использованию иммуномодуляторов в аллергологической практике. Учебно-методическое пособие. М., 2012. 40 с.
25. Лусс Л.В., Некрасов А.В., Пучкова Н.Г. и др. Роль иммуномодулирующей терапии в общеклинической практике. Иммунология. 2000; 5: 34–8.
26. Намазова Л.С. и др. Лечение и профилактика острых респираторных инфекций у ЧБД, проживающих в мегаполисе. Детские инфекции. 2007; 2: 49–523.
27. Елисеева М.Ю. и др. Эффективность вспомогательной иммунотерапии у пациентов с иммунодефицитом и часто болеющих детей: систематический обзор и мета-анализ применения Инозина пранобекса. М., 2011. 11 с.
28. Осидак Л.В., Зарубаев В.В., Образцова Е.В. и др. Изопринозин в терапии ОРВИ у часто и длительно болеющих детей. Детские инфекции. 2008; 4: 35–41.
29. Намазова Л.С. и др. Иммунотерапия пациентов с респираторной аллергией. Consilium Medicum. 2002; 4 (9): 474–5.

**Мини-опросник для выявления признаков  
иммунокомпрометированности**

	ДА	НЕТ
1. Количество эпизодов ОРЗ в год более 6 раз	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Склонность к затяжному течению ОРЗ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Наличие герпес-вирусной или другой оппортунистической инфекции	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Наличие хронической инфекционной патологии	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Наличие дисбактериоза слизистых	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Отсутствие эффективности и/или осложнения после плановой вакцинации	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Результат**

Наличие более 3 признаков:

– Пациент относится к группе часто и длительно болеющих (иммунокомпрометированный пациент).

Наличие 2–3 признаков:

– Пациент относится к группе риска по иммунокомпрометации.

1 признак или их отсутствие:

– Пациент не относится к группе часто и длительно болеющих.

## РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. *Сепиашвили Р.И.* Физиология иммунной системы. М.: Медицина-Здоровье, 2015; с. 328.
2. *Калюжин О.В.* Острые респираторные вирусные инфекции: современные вызовы, противовирусный ответ, иммунопрофилактика и иммунотерапия. М., 2014; с. 140.
3. *Татаурицикова Н.С., Дегтярева Е.А., Краснов В.В., Романцов М.Г.* Иммунокомпрометированный больной. СПб.: Тактик-Студио, 2009; с. 48.
4. Клинические рекомендации «Острые респираторные инфекции у взрослых», НП «Национальное научное общество инфекционистов», 2014; с. 69.
5. *Татаурицикова Н.С.* Острое респираторное заболевание у больного аллергией, ключевые участники проблемы: как быть и что делать. Фарматека. 2016; 18: 23–9.
6. *Татаурицикова Н.С., Сепиашвили Р.И.* Современные подходы к использованию иммуномодуляторов в клинической практике. М., 2012; с. 40.

*Учебное пособие*

## **ЭФФЕКТИВНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИММУНОТЕРАПИИ ПРИ ОРЗ**

**Автор:**

*Татаурицкова Наталья Станиславовна* – доктор медицинских наук, профессор кафедры аллергологии и иммунологии ФНМО МИ РУДН Министерства образования и науки Российской Федерации.

Компьютерная верстка – *О.А. Лужков*

Издательство «Ремдер» ЛР ИД № 06151 от 26.10.2001.

г. Ярославль, ул. Советская, 79, корпус 17

Тел.: (4852) 59-45-16, факс 59-45-17.

E-mail: [remder@mail.ru](mailto:remder@mail.ru)

Сдано в набор 25.09.2018. Подписано в печать ..2018.

Формат 60x90/16. Усл. печ. л. 1,75. Бумага офсетная.

Тираж. Заказ.