

К ВОПРОСУ ПРИМЕНЕНИЯ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ

В ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ

Развитие и течение многих патологических процессов, в т. ч. инфекционно-воспалительных, сопровождается нарушениями функционирования иммунной системы организма [1]. Все чаще традиционное этиотропное лечение инфекционных болезней усложняется развитием устойчивости патогенов к противомикробным средствам [2]. В связи с этим широкое применение получают методы терапии, основанные на модуляции иммунного ответа [3–7].

Ключевые слова: острая респираторная вирусная инфекция, иммунитет, иммунокоррекция.

V.A. BULGAKOVA, MD, Scientific Center of Children's Health of the Ministry of Health of Russia, Moscow

ON ISSUE OF IMMUNE MODULATORS APPLICATION IN THERAPY AND PREVENTION OF RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS IN CHILDREN
Development and course of many pathological processes, including infectious and inflammatory, are accompanied by disturbances in functioning of the body immune system [1]. The traditional etiotropic therapy of infectious diseases is complicated by development of resistance of pathogens to antimicrobials [2]. Due to this methods of therapy based on modulation of the immune response have been widely used [3–7].

Keywords: acute respiratory viral infections, immunity, immune correction.

Профилактика и лечение болезней органов дыхания определили необходимость развития иммуномодулирующей терапии. Современная стратегия иммуномодулирующей терапии базируется на большом числе результатов исследований различных способов, с помощью которых иммунная система уничтожает постоянно проникающие в организм чужеродные антигены (патогены и аллергены) или возникающие в нем опухолевые клетки; для этого она обладает сложнейшим набором постоянно взаимодействующих неспецифических (врожденных) и специфических (приобретенных) механизмов [8, 9].

Главные компоненты неспецифического иммунитета – фагоциты: нейтрофилы, моноциты (в крови) и макрофаги (в тканях), альвеолярные макрофаги (в легких), купферовы клетки (в синусах печени), синовиальные клетки (в суставных полостях), мезангиальные фагоциты (в почках) и т. д., основная функция которых – захватывать и переваривать проникающие извне микроорганизмы. К факторам врожденного иммунитета относятся также белки комплемента, белки острой фазы и цитокины.

Специфический иммунитет приобретается в результате контакта организма с антигеном – «диким» (возбудителем заболевания) или «ослабленным» (входящим в состав вакцин) – и характеризуется формированием иммунологической памяти. Его клеточными носителями являются лимфоциты, а гуморальными – иммуноглобулины [10].

Существует мнение, что разработка действенных и безопасных средств иммунокоррекции и методов их применения может в корне изменить тактические схемы

лечения больных. Например, отсутствие эффективного контроля над многими инфекционными болезнями с помощью этиотропной химиотерапии определяет актуальность поиска альтернативных подходов, в частности основанных на модуляции противoinфекционного иммунитета [4]. В согласительном документе международной экспертной группы Комитета по изучению новых направлений в антимикробной терапии отмечено, что терапевтическая стратегия, основанная на модуляции иммунного ответа, обладает рядом преимуществ перед традиционным антимикробным лечением [11].

Иммуномодулирующая терапия – это стратегия, основанная на модуляции иммунного ответа. Она не оказывает непосредственного воздействия на патоген и не вызывает развития лекарственной устойчивости микробов. Благодаря этому применение иммуномодуляторов в клинической практике может стать решением стремительного распространения антимикробной резистентности. Иммуномодулирующая терапия позволяет значительно расширить подходы к лечению пациентов с иммунными расстройствами, у которых применение антибактериальных препаратов и вакцинации часто оказывается недостаточно эффективными [12]. Иммуномодуляторы, обладая потенциально широким спектром активности в отношении вирусов, бактерий, грибов и простейших, могут использоваться в качестве неспецифической неотложной терапии и профилактики при появлении нового возбудителя или биологической атаке [13].

Методы иммуномодуляции. Выделяют специфические и неспецифические, активные и пассивные методы иммуномодуляции. Целью активной специфической

иммунотерапии является формирование адаптивного иммунного ответа. Существенной проблемой при разработке эффективных методов в этом направлении является требование к сохранности иммунной системы пациента (т. е. отсутствие иммунодефицита). Неспецифическая иммунотерапия менее селективна по сравнению со специфической. Ее цель – активировать работу всей иммунной системы с расчетом на усиление, в т. ч. и защиту против конкретного патогена. Основными недостатками этого направления являются, кроме требования к иммунной системе ее способности адекватного ответа на стимулятор, также и проблема возможной «распыленности» этого ответа, что может привести к неэффективному расходованию ресурсов иммунной системы и преждевременному ее истощению [14].

Иммуномодуляторы – препараты, в терапевтических дозах восстанавливающие нарушенные функции иммунной системы [15], которые применяются с целью повышения эффективности этиотропной терапии; увеличения длительности ремиссии и снижения частоты обострений при хронических рецидивирующих инфекционно-воспалительных заболеваниях; предупреждения инфекционных осложнений у лиц групп риска по развитию вторичной иммунной недостаточности; нормализации нарушенных параметров иммунного статуса при возможности его мониторинга.

В клинической практике используются три основные группы иммуномодуляторов: экзогенные, эндогенные и химически чистые (синтетические). К экзогенной группе относятся препараты микробного или растительного происхождения, нуклеиновые кислоты и др. К эндогенным препаратам относятся цитокины и иммуnoreгуляторные пептиды. В группу иммуномодуляторов цитокиновой природы входят, например, интерфероны, интерлейкины, колониестимулирующие факторы. К иммуnoreгуляторным пептидам принадлежат препараты тимического и костномозгового происхождения. Одним из эффективных и безопасных направлений считается использование химически чистых иммуномодуляторов, среди которых выделяют низкомолекулярные и высокомолекулярные соединения [11, 15].

Принципы назначения иммуномодуляторов носят лишь рекомендательный характер и требуют обязательной коррекции у каждого конкретного пациента с учетом многих факторов. При назначении иммуномодуляторов учитывают концепцию рационального использования лекарств, согласно которой каждый пациент имеет право на проведение фармакотерапии, адекватной его клиническому состоянию, в дозах, соответствующих индивидуальным особенностям больного, в течение должного периода времени и по низкой цене [16]. Необходимыми качествами приемлемости препарата являются доказанная эффективность и безопасность препарата, отсутствие привыкания к нему, отсутствие побочных и канцерогенных эффектов, предсказуемость схемы метаболизма и пути выведения из организма, известная совместимость с другими препаратами, используемыми в комплексной терапии [17]. Иммуномодуляторы не должны вызывать

сенсibilизацию и индукцию иммунопатологических реакций, а также потенцировать их у других медикаментов [18]. Предпочтительным качеством считается легкость доставки препарата в область назначения и возможность энтерального пути введения.

Иммуномодуляторы в комплексной терапии инфекционно-воспалительных болезней у детей. Одна из основных проблем периода детства – инфекционно-воспалительные заболевания, в частности острые респираторные инфекции. Это связано с незрелостью иммунной защиты у детей – «взрослую конфигурацию» иммунная система приобретает только в подростковом возрасте [19]. До этого времени дети составляют группу высокого риска в отношении инфекционных заболеваний. У них может быть нарушена элиминация чужеродных антигенов любого происхождения, повышена заболеваемость и может развиваться торпидность к проводимой терапии. В этой ситуации врачи нередко переоценивают возможную роль антибактериальной терапии инфекционно-воспалительных заболеваний и назначают антибиотики чаще, чем это необходимо. Так, например, при острых инфекциях верхних дыхательных путей, которые у 90% больных вызваны вирусами, антибиотики в разных странах продолжают назначать в 70–80% случаев [20, 21], что является причиной серьезных побочных эффектов: формирования лекарственной аллергии и псевдоаллергии к антибиотикам, развития устойчивых штаммов пневмотропных бактерий, нарушения микробиоты кишечника, повышение затрат на лечение и др. Одной из уязвимых по этой причине групп детей являются часто болеющие дети.

Специфический иммунитет приобретается в результате контакта организма с антигеном – «диким» (возбудителем заболевания) или «ослабленным» (входящим в состав вакцин) – и характеризуется формированием иммунологической памяти

Часто болеющие дети (ЧБД) – это группа детей, выделяемая при диспансерном наблюдении, характеризующаяся более высоким, чем у сверстников, уровнем заболеваемости острыми респираторными инфекциями. У детей в возрасте старше трех лет в качестве критерия включения в группу ЧБД предлагается также использовать инфекционный индекс, определяемый как соотношение суммы случаев острых респираторных инфекций (ОРИ) в течение года к возрасту ребенка. Термин ЧБД был предложен еще в середине 80-х гг. прошлого столетия, когда с целью рациональной организации реабилитационных мероприятий в педиатрической службе сочли целесообразным выделить склонных к повышенной заболеваемости ОРИ детей в особую категорию диспансерного наблюдения [22]. Установлено, что частые респираторные инфекции способствуют снижению иммунорезистентности организма, срыву компенсаторно-адаптационных механизмов, нарушениям функционального состояния организма (особенно органов дыха-

ния, желудочно-кишечного тракта, вегетативной нервной системы) и раннему развитию хронической патологии. Однако формальный подход при отборе детей в группу ЧБД определяет высокую вероятность диагностических ошибок. В результате этого нередко имеет место позднее выявление патологических состояний, требующих целенаправленной и/или специфической терапии (хронический тонзиллит, рецидивирующий аденоидит, аллергический ринит, бронхиальная астма и др.). Данные обследования ЧБД дошкольного возраста свидетельствуют, что в 65,4% случаев формальным был не только отбор в эту группу, но и само диспансерное наблюдение [23]. Практически у каждого 3-го пациента, несмотря на длительный (1–3 года) период наблюдения в группе ЧБД, требовалось уточнение диагноза. Среди впервые выявленной патологии часто диагностировали хронические заболевания носоглотки. При этом 46,3% детей с рекуррентными респираторными инфекциями ранее вообще не были осмотрены врачом-оториноларингологом. Особо настораживал тот факт, что у 15,4% детей, несмотря на частые ОРВИ, протекавшие с затяжным течением или с бактериальными осложнениями в виде среднего отита, гнойного ринита, также отсутствовало наблюдение у ЛОР-врача. В целом поздняя диагностика хронического тонзиллита была отмечена у 38,1% детей, рецидивирующего аденоидита – у 31,8%. Кроме этого, у 14,2% детей впервые был выявлен рецидивирующий бронхит, а у 8,1% – аллергический ринит и бронхиальная астма. При этом дети с указанными формами патологии на протяжении ряда лет ошибочно трактовались как ЧБД, что определяло отсутствие эффекта от проводимых лечебно-реабилитационных мероприятий. В то же время было установлено, что своевременное уточнение диагноза значительно повышает эффективность оздоровительных мероприятий [24]. Поэтому для своевременного и адекватного оказания помощи часто болеющему ребенку уже на самых ранних этапах наблюдения важно правильно установить форму патологии, что обеспечит его эффективное лечение.

Любой препарат, избирательно действующий на соответствующий компонент иммунитета, помимо эффекта на этот компонент, будет оказывать и общее неспецифическое воздействие на иммунную систему в целом

Показано, что иммунная система у детей подвержена онтогенетической последовательности «созревания» различных иммунных факторов. В основном она завершается к 12–14 годам, и к этому возрасту количественные и функциональные характеристики иммунитета соответствуют показателям у взрослых [19]. Характерной особенностью функции иммунной системы детей 2–6 лет является высокая пролиферативная активность лимфоцитов, при этом фракция недифференцированных, «наивных» лимфоцитов у детей больше, чем у взрослых. Характерен также высокий уровень клеточной цитотоксичности и активная продукция

цитокинов [25–27]. Именно в этом возрасте происходит переключение иммунного ответа на инфекционные антигены с превалирования Th2-лимфоцитарного ответа, свойственного плодам, новорожденным и детям первых месяцев жизни, на Th1-лимфоцитарный ответ, типичный для инфекционного ответа взрослых. Таким образом, возрастные особенности иммунной системы организма ребенка также являются фактором, обуславливающим более высокую его чувствительность к инфекциям и менее дифференцированный (по сравнению со взрослыми) ответ иммунной системы в целом на воздействие инфекции.

Иммунопрофилактика и иммунотерапия респираторных инфекций. Эффективным методом профилактики инфекций у детей является вакцинация, приводящая к развитию специфической резистентности [28–30]. Специфическая иммунопрофилактика проводится против гриппа, пневмококковой инфекции и *Haemophilus influenza* типа *b*, сегодня также возможно проведение пассивной иммунопрофилактики респираторной вирусной инфекции.

Кроме вакцинопрофилактики, используются также методы неспецифической активации иммунной системы с применением иммуномодулирующих препаратов. Различают два направления иммунного ответа на воздействие инфекционного антигена [31]. 1. Центробежный механизм, когда происходит одновременная активация иммунокомпетентных клеток от макрофагов до В-лимфоцитов, сопровождающаяся каскадом выработки цитокинов и интерлейкинов, инициирующих развитие как неспецифического, так и специфического иммунитета. Таким действием обладают иммуномодуляторы бактериального и синтетического происхождения. 2. Центро-стремительный, в основе которого лежит активация и дифференцировка Т-клеточного звена, продукция интерлейкина-2 (IL-2) и фактора некроза опухоли-α (TNFα), обладающих плейотропным действием, вызывающим в итоге повышение активности В-звена иммунной системы. Такой способностью, например, обладают иммуномодуляторы тимического происхождения.

Некоторые иммуномодуляторы (например, миелопид) способны активировать иммунную систему в обоих направлениях. Однако избирательность действия иммуностропных препаратов относительна. Это обусловлено тем, что главными регуляторами иммунитета, опосредующими действие на различные звенья (неспецифические и специфические) иммунной системы, являются цитокины, а они обладают множественными и разнообразными эффектами на иммунную систему. Очевидно, что любой препарат, избирательно действующий на соответствующий компонент иммунитета, помимо эффекта на этот компонент, будет оказывать и общее неспецифическое воздействие на иммунную систему в целом. В связи с этим выбор иммуномодулирующего препарата в клинической практике вызывает особые трудности. Для активации противоинфекционного иммунитета целесообразно применение иммуномодуляторов, воздействующих на клетки моноцитарно-макрофагальной системы, т. е. вызывающих центробежную активацию иммунитета [32].

Активация иммунного ответа на воздействие антигена может быть как недостаточной, так и избыточной, что усугубляет течение болезни, приводя к тяжелым повреждениям в организме [33, 34]. Цель иммуномодуляции заключается в том, чтобы интенсивность иммунных реакций предотвращала патогенное действие возбудителя, снижала воспаление, ограничивала микробную нагрузку и в конечном итоге вызвала уничтожение патогена, но при этом не приводила к существенным нарушениям жизнедеятельности самого организма [3, 4].

Таким образом, иммуномодулирующая терапия позволяет значительно облегчить тяжесть течения инфекционных болезней. Определение возможностей модуляции противоинфекционного иммунитета представляется актуальным в условиях чрезмерного и необоснованного применения антибиотиков. При этом важным направлением дальнейших исследований является выявление биомаркеров для стратификации пациентов, выбора оптимальной терапии и мониторинга ее эффективности.

ПРАКТИКА КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ АЗОКСИМЕРА БРОМИДА ДЛЯ ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИКИ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Примером иммуномодулятора, сочетающего высокую клиническую эффективность и высокий профиль безопасности, является азоксимера бромид. Его основные эффекты: иммуномодулирующий, антиоксидантный, антитоксический, мембранопротекторный и хелатирующий. Очень важно, что в отличие от иммуномодуляторов микробного или растительного происхождения молекула препарата не имеет чужеродной антигенной нагрузки [35].

Иммуномодулирующая активность азоксимера бромида обусловлена его прямым воздействием на фагоцитирующие клетки, естественные киллеры и стимуляцией антителообразования, прием препарата способствует более быстрой элиминации из организма чужеродных агентов [15, 31, 35].

Антиоксидантные свойства азоксимера бромида связаны с его способностью к перехвату в водной среде активных форм кислорода, супероксидного аниона, перекиси водорода, гидроксильного радикала; уменьшением концентрации каталитически активного двухвалентного железа. Он защищает клетки от повреждающего действия ряда токсических веществ, что определяет мембранопротекторные свойства препарата [31].

Исследования показали, что азоксимера бромид повышает иммунную резистентность организма в отношении разнообразных возбудителей болезней верхних и нижних дыхательных путей [35]. При этом препарат оказывает неспецифическое защитное действие от широкого спектра патогенов, основанное не на прямом угнетении микроорганизмов, а на стимуляции иммунитета макроорганизма. Кроме того, азоксимера бромид обладает выраженной антиоксической активностью, которая не определяется активацией иммунных механизмов. Препарат способен блокировать как растворимые токсические вещества, так и микрочастицы, оказывающие ток-

сическое действие в отношении живых клеток, что особенно важно при развитии респираторной инфекции.

Измененные параметры иммунного статуса, выявляемые у длительно и часто болеющих респираторными инфекциями пациентов, запускают механизм формирования хронической воспалительной патологии. Профилактические мероприятия, направленные на усиление защитных свойств слизистых оболочек верхних дыхательных путей, могут осуществляться с помощью местного (сублингвального) применения иммуномодуляторов вследствие ведущей роли местной системы защиты, препятствующей проникновению патогенных микроорганизмов в организм [11]. В открытом сравнительном исследовании на большой выборке пациентов ($n = 280$) в возрасте 12–18 лет показана эффективность использования азоксимера бромида в сочетании с витаминным комплексом для профилактики острых инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей. Включение азоксимера бромида в схему *предсезонной иммунопрофилактики ОРЗ (в табл. 12 мг 2 р/сут сублингвально 10 дней)* совместно с приемом витаминного комплекса способствовало снижению заболеваемости острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ) в 3 раза по сравнению с подростками, не получавшими иммуномодулятор ($p < 0,05$), а также уменьшению частоты других воспалительных заболеваний (ангины, бронхиты, пневмонии) [36].

Для часто болеющих респираторными инфекциями лиц характерна хроническая воспалительная патология лимфоглоточного кольца (хронический тонзиллит, гипертрофия небных миндалин), которая сопровождается изменением ключевых иммунологических показателей. Адено tonsиллярная гипертрофия рассматривается как следствие хронического антигенного раздражения. При объективном обследовании этой группы пациентов отмечаются изменение назодитограммы, увеличение микробного обсеменения. После курса иммунотерапии (раствор азоксимера бромида интраназально по схеме 0,15 мг/кг/сут ежедневно 10 дней) у этих пациентов отмечены нормализация носового дыхания, исчезновение катаральных явлений; улучшение самочувствия (уменьшение головной боли, симптомов интоксикации); уменьшение степени гипертрофии глоточной миндалины; уменьшение бактериальной колонизации слизистой оболочки верхних дыхательных путей; нормализация показателей местного гуморального иммунитета, активация неспецифических факторов защиты слизистых (лизоцим); снижение частоты ОРВИ, уменьшение тяжести их течения. Ни в одном случае применения препарата не было зарегистрировано общих и местных побочных реакций [37].

Доказана эффективность, безопасность и селективность иммуномодулятора при применении в комплексной терапии у детей, страдающих *рецидивирующим обструктивным бронхитом (назначался в дозе 0,1 мг на 1 кг 1 р/сут с интервалом 2–3 дня, курсом 5 инъекций)*. При купировании обострений, возникающих после проведенного курса азоксимера бромида, в 2 раза уменьшилось использование бронхоспазмолитиков, в 3 раза – глюкокортикостероидов [38].

Было установлено, что включение азоксимера бромид в комплексную терапию внебольничной пневмонии способствует уменьшению длительности интоксикационного периода; сокращению времени регрессирования очага пневмонии по данным рентгенологических исследований (время достоверной положительной динамики начала рассасывания пневмонической инфильтрации сокращается на 19%, а время практически полного рассасывания пневмонической инфильтрации – на 26%, у больных с абсцедирующей пневмонией образуется участок пневмосклероза); снижению числа возможных осложнений (острой инфекционной деструкции легочной паренхимы, синдрома острого повреждения легкого, острого инфекционного миокардита, синдрома токсической почки и т. д.); нормализации параметров иммунного статуса; уменьшению длительности койко-дней на 25% [39]. Результаты комплексного лечения с применением азоксимера бромида больных с тяжелым течением внебольничной пневмонии показали преимущественное влияние препарата на клеточные эффекторные механизмы системы иммунитета, а также на нормализацию содержания провоспалительных цитокинов. Дезинтоксикационное действие препарата проявилось устранением развития бактериальной эндотоксинеми и влиянием на факторы антиэндотоксинового иммунитета. Таким образом, несомненен тот факт, что повреждающее действие инфекционного фактора на легочную ткань зависит не только от вирулентности микроорганизма, но и от значительно измененной системы иммунитета человека. В этой связи *при острой пневмонии обоснованно назначение азоксимера бромида по 6–12 мг в/м или в/в через день в зависимости от тяжести состояния, курсом в 10 инъекций.*

Для активации противоинфекционного иммунитета наиболее целесообразно применение иммуномодуляторов, воздействующих на клетки моноцитарно-макрофагальной системы

Известно, что для активации противоинфекционного иммунитета наиболее целесообразно применение иммуномодуляторов, воздействующих на клетки моноцитарно-макрофагальной системы, т. е. вызывающих центробежную активацию иммунитета, соответствующую естественному ходу развития иммунных реакций [15]. Кроме того, элиминация большинства патогенных микробов из макроорганизма осуществляется в конечном итоге с помощью клеток фагоцитарной системы. Следовательно, азоксимера бромид можно рекомендовать препаратом первого выбора при лечении инфекций, особенно у часто болеющих пациентов.

Азоксимера бромид активирует все факторы естественной резистентности: клетки моноцитарно-макрофагальной системы, нейтрофилы и NK-клетки, вызывая повышение их функциональной активности только при исходно сниженных показателях [15, 31, 35, 39]. Активация

макрофагов ведет к усилению синтеза практически всех цитокинов, вырабатываемых этими клетками. Следствием этого является усиление функциональной активности факторов как клеточного, так и гуморального иммунитета. В конечном итоге под влиянием азоксимера бромида в движение приходит вся иммунная система организма, но это движение соответствует естественному ходу активации иммунитета, наблюдаемого при развитии любого иммунного ответа. В то же время *уникальной особенностью азоксимера бромида является то, что при взаимодействии с моноцитами периферической крови человека он активирует синтез TNF-α только у людей с исходно низкими или средними уровнями его продукции. У лиц с исходно высокими уровнями препарат не оказывает влияния или несколько понижает продукцию этого цитокина. Такие свойства азоксимера бромида исключают минимальную возможность гиперактивации иммунной системы под его влиянием, что является важным условием применения любого иммуностропного препарата.* Серьезным преимуществом по сравнению с другими препаратами являются его детоксицирующие, антиоксидантные и мембраностабилизирующие свойства, что делает азоксимера бромид идеальным препаратом для лечения и профилактики хронических инфекционных процессов. Указанные свойства азоксимера бромида, обладающего преимущественным эффектом на клетки фагоцитарной системы, определяют и тактику его применения для лечения хронических инфекционно-воспалительных процессов у часто болеющих пациентов (хронический тонзиллит, хронический риносинусит, латентная персистирующая вирусная инфекция и др.). В этих случаях препарат должен назначаться одновременно с антибактериальной и противовирусной терапией, поскольку антибактериальный препарат или другое лекарственное средство снижают функциональную активность микроба, а иммуномодулятор повышает функциональную активность фагоцитарных клеток, за счет чего достигается более эффективная элиминация возбудителя из организма.

Продолжающиеся исследования показали способность азоксимера бромида стимулировать образование интерферона (IFN), что связывают с его воздействием на антиген-презентирующие клетки: макрофаги и дендритные клетки [40]. Было обнаружено, что при совместном культивировании азоксимера бромид усиливает экспрессию на мембране дендритных клеток ко-стимулирующих молекул CD80+ и CD86+, играющих исключительно важную роль в образовании иммунологического синапса с Т- и В-лимфоцитами. Азоксимера бромид стимулирует процесс презентации дендритными клетками специфических антигенов Т-клеткам, что проявляется в повышенной их пролиферации и синтезе IFN-γ. Дендритные клетки, нагруженные смесью гемагглютининов и молекулы Азоксимера бромида, обладали способностью стимулировать пролиферацию аутологических CD4+-Т-клеток и индуцировать синтез CD4+-Т-клетками IFN-γ. Причем в последнем случае продукция этого цитокина была более интенсивной, чем при активации дендритных клеток смесью гемагглютининов и липополисахари-

дов (ЛПС). А как известно, ЛПС – одни из наиболее сильных стимуляторов системы интерферонов.

Важным в вопросах иммунокоррекции является возможность применения иммуномодуляторов при острых бактериальных и вирусных инфекциях. Их назначение не рекомендуется при острых процессах, т. к. это может утяжелить течение основного заболевания за счет срыва компенсаторных иммунологических реакций [35]. Так, при вирусной инфекции происходит естественная активация Т-киллеров. Дополнительная активация последних иммуномодулятором может вызвать массивное разрушение тканей, инфицированных вирусом, что усугубит явля-

ния интоксикации и может привести к летальному исходу. Высокой степенью активации Т-киллеров обладают иммуномодуляторы тимического и бактериального происхождения, являющиеся также мощными индукторами провоспалительных цитокинов [15]. В отличие от других системных иммуномодуляторов азотсоединения бромидов, благодаря структурному строению его молекулы, может назначаться не только с иммунопрофилактической целью, но и в острый период инфекционно-воспалительного заболевания [35]. Это, как уже указывалось, связано с его выраженным иммуномодулирующим, детоксицирующим и антиоксидантным эффектами.



ЛИТЕРАТУРА

- Атауллаханов Р.И., Гинцбург А.Л. Иммуитет и инфекция: динамичное противостояние живых систем. *Детские инфекции*, 2005, 4(1): 11-21.
- Beceiro A, Tomás M, Bou G. Antimicrobial Resistance and Virulence: a Successful or Deleterious Association in the Bacterial World? *Clin Microbiol Rev*, 2013, 26(2): 185-230.
- Noel M.K. Immunomodulators in infectious diseases: panoply of possibilities. *Inter Immunopharm*, 2000, 22(12): 1083-91.
- Караулов А.В., Калужин О.В. Иммуноотерапия инфекционных болезней: проблемы и перспективы. *Терапевтический архив*, 2013, 85(11): 100-8.
- Булгакова В.А., Балаболкин И.И., Смирнов И.Е., Ларькова И.А., Ксензова Л.Д., Седова М.С. Иммуномониторинг в оценке эффективности иммуноотерапии atopической бронхиальной астмы у детей. *Российский педиатрический журнал*, 2013, 4: 15-9.
- Балаболкин И.И., Булгакова В.А., Смирнов И.Е., Ксензова Л.Д., Ларькова И.А. Современный взгляд на развитие бронхиальной астмы у детей. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*, 2014, 93(3): 92-100.
- Иммуноотерапия: руководство. Под ред. Р.М. Хаитова, Р.И. Атауллаханова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011: 672.
- Козлов И.Г. Сигнальные рецепторы врожденного иммунитета: новая молекулярная мишень для диагностики и терапии воспалительных заболеваний. *Вестник РАМН*, 2011, 1: 42-50.
- Пашенков М.В., Пинегин Б.В. Физиология клеток врожденной иммунной системы: дендритные клетки. *Иммунология*, 2006, 27(6): 368-378.
- Алексеев Л.П., Хаитов Р.М. Регуляторная роль иммунной системы в организме. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*, 2010, 96(8): 787-805.
- National Research Council. Treating Infectious Diseases in a Microbial World: Report of Two Workshops on Novel Antimicrobial Therapeutics. Washington, DC: The National Academies Press, 2006. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK19846/>
- Morton B, Pennington SH, Gordon SB. Immunomodulatory adjuvant therapy in severe community-acquired pneumonia. *Expert Review of Respiratory Medicine*, 2014, 8(5): 587-96.
- Семенов Б.Ф., Зверев В.В., Клименко С.М. Гипотеза о связи так называемых неинфекционных заболеваний с инфекционными возбудителями. *Новости вакцинопрофилактики. Вакцинация*, 2004, 4(34): 3-4.
- Waldmann TA. Immunotherapy: past, present and future. *Nat Med*, 2003, 9(3): 269-77.
- Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные иммуномодуляторы. классификация, механизм действия. *Рос. аллергол. журн.*, 2005, 4: 30-43.
- Юшков В.В. Качественная информация по рациональному использованию иммунокорректоров. *Вестник Уральской медицинской академии наук*, 2011, 2-2(35): 76-7.
- Иммуномодуляторы и вакцинация. Под редакцией М.П. Костинова, И.Л. Соловьевой. М.: Медпресс, 2013.
- Булгакова В.А., Балаболкин И.И. Иммунофармакотерапия детей с аллергическими болезнями. *Педиатрическая фармакология*, 2006, 3(5): 22-9.
- Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Мешкова Р.Я. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012: 639.
- Barlam TF, Morgan JR, Wetzler LM, Christiansen CL, Drainoni ML. Antibiotics for respiratory tract infections: a comparison of prescribing in an outpatient setting. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2015, 36(2): 153-9. doi: 10.1017/ice.2014.21
- Hersh AL, Shapiro DJ, Pavia AT, Shah SS. Antibiotic prescribing in ambulatory pediatrics in the United States. *Pediatrics*, 2011, 128(6): 1053-1061. doi:10.1542/peds.2011-1337.
- Альбицкий В.Ю., Баранов А.А., Камаев И.А., Огнева М.Л. Часто болеющие дети. Н. Новгород: Изд-во Нижегородской государственной медицинской академии, 2003: 180.
- Иванов В.А., Шарапов Н.В., Заплатников А.Л. Состояние здоровья часто болеющих детей и повышение эффективности их санаторного оздоровления. *РМЖ*, 2007, 15(21): 1559-64.
- Самсыгина Г.А. Проблема часто болеющих детей в педиатрии. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*, 2015, 94(1): 167-168.
- Смирнова Г.И. Часто болеющие дети – профилактика и реабилитация. М.: Первый МГМУ им. И.М. Сеченова. 2013: 126.
- Кучеренко А.Г., Смирнов И.Е., Мещеряков К.Л., Якушенкова А.П., Светлова Е.А. Цитокины при хронической воспалительной патологии лимфоидной ткани глотки у детей. *Российский педиатрический журнал*, 2010, 4: 7-11.
- Смирнов И.Е., Митюшин И.Л., Кучеренко А.Г., Бакрадзе М.Д. Цитокиновый профиль при бактериальной и вирусной инфекции у детей. *Российский педиатрический журнал*, 2014, 17(4): 14-9.
- Esposito S, Marchisio P, Principi N. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2008, 27(11): 149-153. doi: 10.1097/INF.0b013e31818a542b.
- Bleek GM, Osterhaus AD, Swart RL. RSV 2010: recent advances in research on respiratory syncytial virus and other pneumoviruses. *Vaccine*, 2011, 29: 7285-7291.
- Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Ильин А.Г., Булгакова В.А., Антонова Е.В., Смирнов И.Е. Научные исследования в педиатрии: направления, достижения, перспективы. *Российский педиатрический журнал*, 2013, 5: 4-14.
- Пинегин Б.В., Некрасов А.В., Хаитов Р.М. Иммуномодулятор Полиоксидоний: механизмы действия и аспекты клинического применения. *Цитокины и воспаление*, 2004, 3(3): 41-7.
- Bangert M, Wright AK, Rylance J, Kelly MJ, Wright AD, Carlone GM, Sampson JS, Rajam G, Ades EW, Kadioglu A, Gordona SB. Immunoactivating Peptide P4 Augments Alveolar Macrophage Phagocytosis in Two Diverse Human Populations. *Antimicrob. Agents Chemother*, 2013, 57(9): 4566-9.
- Casadevall A, Pirofski L. The damage-response framework of microbial pathogenesis. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2003, 1: 17-24.
- Mullangi PK, Shahani L, Koirala J. Role of endogenous biological response modifiers in pathogenesis of infectious diseases. *Infect Dis Clin North Am*, 2011, 25(4): 733-54. doi: 10.1016/j.idc.2011.07.003.
- Полиоксидоний в клинической практике. Под редакцией А.В. Караулова. Сер. Актуальные вопросы медицины. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008: 135 с.
- Михайленко А.А., Макаренко О.С., Самошин О.А., Сизякова Р.И. Профилактика гриппа и ОРЗ с помощью сублингвального применения Полиоксидония. *Иммунология*, 2005, 4: 214-217.
- Вавилова В.П., Крекова Н.П., Сечная Е.В. и др. Современные возможности профилактики респираторных инфекций в образовательных дошкольных учреждениях. *Вест оториноларинг*, 2010, 3: 68-70.
- Лопатина В.А., Ширшев С.В. Использование полиоксидония для коррекции иммунной системы при бронхообструктивном синдроме у детей. *Иммунология*, 2006, 27(4): 241-245.
- Караулов А.В., Мавзютова Г.А., Фазлыева Р.М. и др. Клинико-иммунологические особенности внебольничной пневмонии, иммунокоррекция. Уфа, 2010: 182 с.
- Пинегин Б.В., Варфоломеева М.И. Влияние иммуномодулятора на синтез интерферона. *Лечащий врач*, 2010, 10: 2-5.