

Ю.А. ГОРНОСТАЕВА, д.м.н., Институт иммунологии ФМБА России, кафедра клинической иммунологии и аллергологии ФПДО Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова

ПРОФИЛАКТИКА ОРВИ

У ПАЦИЕНТОВ С НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ

Респираторные инфекции являются самой распространенной патологией среди всех возрастных групп населения, и, к сожалению, в современном мире существуют объективные предпосылки, обуславливающие неуклонный рост распространенности этой патологии (ухудшение экологии, урбанизация населения, распространение вредных привычек, неполноценное питание, необоснованная антибактериальная терапия и др.). Поэтому проблема профилактики респираторных инфекций остается актуальной проблемой клинической медицины.

Ключевые слова: респираторные инфекции, иммуномодулирующая терапия, иммунотропные препараты

К числу неспецифических инфекционно-воспалительных заболеваний бронхолегочной системы (НЗЛ) относятся такие нозологические формы, как хронический бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), бронхиальная астма (инфекционно-зависимый вариант), острая пневмония (заболевания, соответствующие шифрам МКБ-10 J 40, J 41, J 44, J 45, J 15.9, J 18, J 18.1). Социальную значимость респираторных инфекций трудно переоценить: например, только ХОБЛ в России страдают более 11 млн человек, бронхиальная астма (БА) встречается примерно у 6% взрослого населения. Распространенность ХОБЛ в мире среди мужчин и женщин во всех возрастных группах составляет 9,34 и 7,33 на 1 тыс. населения. Смертность в результате ХОБЛ занимает 4-е место в структуре причин смертности в мире, ее показатели в промышленно развитых странах за последние десятилетия выросли на 28% и продолжают нарастать. Ежегодно в России регистрируется около 50 млн случаев инфекционных заболеваний, среди них острые респираторно-вирусные инфекции (ОРВИ) и грипп составляют до 90%. Особую опасность ОРВИ и грипп представляют для лиц, страдающих НЗЛ, поскольку обострения имеющейся хронической патологии верхних дыхательных путей и бронхолегочной системы очень часто развиваются на фоне ОРВИ и гриппа. Пациенты с ХОБЛ переносят от 1 до 4 и более обострений в год, при этом до 70% обострений имеют инфекционную природу. Причиной тяжелых обострений ХОБЛ в 50–70% случаев является бактериальная, примерно в 30% – вирусная инфекция, внутриклеточные микроорганизмы выступают в качестве возбудителя в 5–10% случаев. Лишь 20% обострений вызываются неинфекционными факторами. Инфекционный компонент относится к числу основных триггеров БА (особенно инфекционно-зависимой формы). Вирусные и бактериальные инфекции вызывают обострение воспалительного процесса в бронхах и утяжеляют течение БА. Таким образом, бронхолегочная инфекция является одним из ведущих этиопатогенетических факторов воспаления в респираторном тракте.

Основными возбудителями инфекционно-воспалительного процесса в бронхолегочной системе считаются бактерии

(*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* и *Streptococcus pyogenes*), вирусы (респираторно-синцитиальный, аденовирус, вирусы гриппа и парагриппа), а также внутриклеточные возбудители – хламидии и микоплазмы.

Среди пациентов, страдающих НЗЛ, можно выделить лиц, имеющих признаки вторичной иммунной недостаточности (ВИН). Синдром ВИН характеризуется склонностью к упорно текущим инфекционно-воспалительным процессам любой локализации. Особенностью основного заболевания в такой ситуации являются частые рецидивы, вялое течение, неэффективность стандартной терапии, преобладание в качестве возбудителей оппортунистических или условно-патогенных микроорганизмов, а также патогенной флоры с атипичными биологическими свойствами, наличие антибиотикорезистентности. В группе риска по формированию ВИН находятся пациенты со среднетяжелым и тяжелым течением БА и ХОБЛ, особенно длительно получающие системные глюкокортикостероиды; больные с хроническим гнойно-обструктивным бронхитом и бронхоэктазами; пациенты, страдающие острыми пневмониями с частотой 1 раз в год и выше; пациенты старше 60 лет; лица, имеющие несанированные очаги хронической инфекции и выраженную сопутствующую патологию (онкологические заболевания, аутоиммунные заболевания, сахарный диабет). Для этой группы пациентов проблема профилактики обострения инфекционного процесса в бронхолегочной системе стоит особенно остро.

Таким образом, прямая связь между перенесенной ОРВИ и обострением воспалительного процесса в легких, большое значение иммунологических механизмов в развитии инфекционно-воспалительного процесса в бронхолегочной системе, признаки вторичной иммунной недостаточности, имеющиеся у многих больных, снижение эффективности этиотропных лечебных препаратов обуславливают актуальность проблемы целенаправленного воздействия на иммунную систему с профилактической и лечебной целями.

Иммуномодулирующая терапия у пациентов с клиническими признаками ВИН проводится на фоне иммунологического мониторинга. До назначения иммуномодуляторов в иммунном статусе у лиц, страдающих хроническими инфекционно-воспалительными процессами в легких, необходимо исследовать количество (абсолютное и относительное)

иммунокомпетентных клеток, уровни основных классов иммуноглобулинов (Ig A, M, G, E), провести оценку показателей, характеризующих фагоцитоз (исследовать поглотительную и переваривающую способности фагоцитов). В последние годы в клиническую практику внедряется исследование уровня цитокинов, определение показателей интерферонового статуса. В процессе лечения желательны контролировать измененные параметры иммунитета.

Выявляемые изменения в иммунном статусе зависят от характера инфекционного агента, вызывающего воспаление в бронхолегочной системе, от остроты воспаления и его продолжительности. При этом нужно подчеркнуть, что иммунный ответ на одинаковые инфекции у разных пациентов может отличаться, особенности функционирования иммунной системы строго индивидуальны. В работах многочисленных исследователей описываются наиболее частые изменения в иммунном статусе, характерные для вирусных, бактериальных инфекций, вне- и внутриклеточных возбудителей. Для процессов, обусловленных бактериальными возбудителями, характерны изменения в фагоцитарном и гуморальном звеньях иммунной системы. При этом адекватный ответ иммунной системы на острое бактериальное воспаление заключается в повышении показателей, характеризующих поглотительную и переваривающую способность фагоцитов, и повышении уровней иммуноглобулинов классов А, М и G. В противоположность этому при вторичной иммунной недостаточности в иммунном статусе отмечается снижение показателей фагоцитоза и гипогаммаглобулинемия. Количественные соотношения иммунокомпетентных клеток бывают очень переменными, клиническое значение для назначения иммуномодуляторов имеет только выраженное снижение количества зрелых Т-клеток. При хроническом течении инфекционно-воспалительного процесса в бронхолегочной системе изменения в иммунном статусе могут отсутствовать или определяется истощение функций макрофагально-моноцитарного звена и антителообразования, что так же, как и при остром бактериальном воспалении, сопровождается снижением показателей фагоцитоза и гипогаммаглобулинемией.

Основными показаниями к проведению иммуномодулирующей терапии являются лечение и профилактика иммунной недостаточности. Цель применения иммуномодулирующих препаратов – повышение эффективности терапии инфекционно-воспалительного процесса в легких, который является клиническим проявлением иммунной недостаточности, нормализация исходно измененных показателей иммунитета, купирование клинических проявлений иммунной недостаточности.

Изменения, выявляемые в иммунном статусе пациента, как правило, зависят от характера инфекционного агента, вызывающего воспаление в бронхолегочной системе, от остроты воспаления и его продолжительности. Особенности функционирования иммунной системы строго индивидуальны, поэтому иммунный ответ на одинаковые инфекции у разных пациентов может отличаться. Следует подчеркнуть, что изменения иммунологических показателей могут носить транзиторный характер и формироваться на поздних этапах существования иммунной недостаточности при отсутствии

адекватной терапии основного заболевания. При выборе иммуномодулятора необходимо учитывать этиологию, патогенез и особенности клинической картины основного заболевания, ассоциированного с иммунной недостаточностью, а также особенности иммунного статуса у конкретного пациента. Изменения в иммунном статусе должны быть соотношены с состоянием больного на момент обследования: сопутствующей патологией, остротой инфекции (острая, обостренная хронической, ремиссия хронической инфекции). Изменения в иммунном статусе, выявляемые у пациента на фоне клинического благополучия и при отсутствии инфекционно-воспалительного процесса, не являются показанием к проведению иммуномодулирующей терапии. Такие изменения требуют динамического наблюдения за пациентом.

Иммунотропные препараты классифицируются по своему происхождению (полученные из природного животного или растительного сырья и искусственно созданные) и по механизму действия (стимулирующие клеточный, гуморальный, неспецифический иммунитет). По срокам включения в комплексную терапию их можно условно разделить на 3 подгруппы: часть препаратов предназначена для применения в остром периоде, часть – в период ремиссии и часть возможно применять как в профилактических целях, так и в период обострения заболевания. Ниже мы даем краткий обзор иммуномодуляторов, наиболее часто применяемых с целью профилактики респираторных инфекций.

■ Иммуномодулирующая терапия у пациентов с клиническими признаками ВИН проводится на фоне иммунологического мониторинга

Лечебные препараты, созданные из растений, тысячелетиями применяются в медицинской практике и давно заслужили доверие пациентов. В состав большинства растительных иммуномодуляторов входит сок цветущей эхинацеи пурпурной. Действующим компонентом сока эхинацеи пурпурной являются производные кофеиновой кислоты (цикориевой кислоты и ее сложных эфиров) и полисахариды (4-0-метилглюкурониларабиноксилан и арабинорамно-галактан), которые повышают активность неспецифических факторов защиты организма. Эта группа препаратов показана к применению у пациентов с неосложненными острыми инфекционными заболеваниями, предрасположенностью к частым простудам, для профилактики ОРВИ и гриппа, а также в качестве вспомогательного средства может применяться при продолжительной антибиотикотерапии. Некоторые исследователи относят препараты на основе эхинацеи пурпурной к группе растительных адаптогенов. Производные эхинацеи пурпурной применяются как в качестве профилактического ЛС, так и в лечебных целях при острых и обострении хронических инфекционных заболеваний. Активные вещества полисахаридной природы стимулируют костно-мозговое кроветворение, увеличивая количество гранулоцитов, а также повышая активность фагоцитов и клеток РЭС печени. Препараты эхинацеи пурпур-

ной оказывают антибактериальное и противовирусное действие, стимулируют выработку собственного интерферона, повышая устойчивость к вирусным инфекциям (в т. ч. к вирусу гриппа, герпес-вирусной инфекции и др.), угнетая рост и размножение стрептококков, стафилококков, кишечной палочки. Растительные иммуномодуляторы противопоказаны при туберкулезе, лейкозе, коллагенозах, рассеянном склерозе, ВИЧ-инфекции, СПИДе и сенсибилизации к растениям семейства сложноцветных. К числу преимуществ растительных иммуномодуляторов можно отнести растительное происхождение, минимальное количество побочных эффектов и противопоказаний, возможность применения в педиатрии, а также у пожилых лиц со сниженной реактивностью иммунной системы, при хронических воспалительных заболеваниях.

В том случае, когда в генезе ОРВИ решающее значение имеет бактериальная микрофлора, обосновано применение иммуномодуляторов бактериального происхождения. История применения лечебных препаратов, созданных на основе лизатов бактерий, насчитывает более века. В последние 2–3 десятилетия современные препараты этой группы широко и успешно применяются в общеклинической практике, в комплексной терапии больных с ВИН и такой формой первичной иммунной недостаточности (ПИН), как селективный дефицит иммуноглобулинов класса А. Иммуномодуляторы микробного происхождения делятся на следующие группы: препараты, содержащие лизаты микроорганизмов (Бронхомунал, Имудон, ИРС-19); препараты, содержащие отдельные компоненты микроорганизмов – липополисахариды, пептидогликаны, рибосомы, нуклеиновые кислоты (Рибомунил, продигозан, пирогенал, нуклеинат натрия); препараты, содержащие биологически активные фрагменты клеточной стенки бактерий (Липопид).

Кроме вакцинального эффекта, эти препараты активно стимулируют неспецифические факторы защиты. Прием бактериальных иммуномодуляторов стимулирует местный и системный гуморальный и клеточный ответ путем воздействия на клетки моноцитарно-макрофагального ряда, повышая активность лизосомальных ферментов, секреторную активность макрофагов и выработку активных форм кислорода. На фоне приема бактериальных иммуномодуляторов отмечено появление коммитированных клонов В-лимфоцитов, продуцирующих специфические антитела, происходит стимуляция выработки специфических s-IgA, вызывающих стойкий местный иммунитет. Выраженная неспецифическая иммуностимулирующая активность этих препаратов сопровождается активацией фагоцитирующих и антигенпрезентирующих клеток, NK-клеток, а также стимуляцией синтеза ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12, ИФН- γ , ФНО- α .

Иммуномодуляторы микробного происхождения нежелательно назначать в период выраженного обострения бронхолегочной инфекции, т. к. это может утяжелить состояние пациента, усилив воспалительные проявления, вызвать избыточную продукцию провоспалительных цитокинов, а также спровоцировать изменение иммунного ответа в сторону аутоагрессии. Оптимальным является проведение иммунопрофилактической терапии бактериальными иммуномоду-

ляторами в период ремиссии хронического бронхолегочного заболевания. Подобные курсы лечения обычно рекомендуются проводить в условиях средней полосы России летом, до наступления пика сезонных обострений инфекций респираторного тракта. С осторожностью бактериальные иммуномодуляторы назначают при аутоиммунных заболеваниях, ВИЧ-инфицированным пациентам.

Высокомолекулярным иммуномодулятором комплексного действия, полученным с помощью направленного химического синтеза, является азоксимера бромид (Полиоксидоний). Он представляет собой N-окислованное производное полиэтиленпиперазина. Помимо иммуномодулирующего действия, азоксимера бромид оказывает выраженное детоксицирующее, антиоксидантное и мембраностимулирующее действие. Основой механизма иммуномодулирующего действия препарата является прямое воздействие на фагоцитирующие клетки и естественные киллеры, а также стимуляция антителиобразования. Препарат хорошо переносится, не обладает митогенной, поликлональной активностью, антигенными свойствами, не оказывает алергизирующего действия, его можно использовать лицам, страдающим, помимо респираторных инфекций, различными формами алергопатологии, аутоиммунной и онкопатологией.

В случаях выявления сочетанной вирусно-бактериальной или внутриклеточной микрофлоры рекомендуется проводить иммуномодулирующую терапию с помощью препаратов интерферона или индукторов интерферонотенеза, также применяются аналоги препаратов тимического происхождения.

Препараты интерферонов делятся на содержащие α -, β -, γ -интерфероны, а по технологии получения – на природные и рекомбинантные. Для профилактики и лечения ОРВИ используются препараты α -интерферонов. Наиболее доступным и удобным в применении препаратом, содержащим рекомбинантный интерферон альфа-2, является Виферон. Он обладает иммуномодулирующей активностью (усиливает активность естественных киллеров, цитотоксических лимфоцитов, экспрессию антигенов МНС I и II типа) и противовирусным действием. В отличие от аналогичных препаратов Виферон хорошо переносится (отсутствует гриппоподобный синдром), удобен в применении (выпускается в виде свечей, содержащих 150 000, 500 000, 1 000 000 и 3 000 000 МЕ рекомбинантного интерферона альфа-2 β).

Индукторы синтеза интерферонов – это вещества природного или синтетического происхождения, способные индуцировать продукцию эндогенного интерферона (α - и β -типов) в органах и тканях, содержащих лимфоидные элементы. Эти препараты лишены побочных эффектов рекомбинантных интерферонов. Одним из наиболее популярных индукторов интерферонотенеза является Циклоферон. Это ЛС является индуктором цитокинов (интерферонов) смешанного типа иммунного ответа (Th1/Th2). Спектр его фармакологической активности включает противовирусное, интерферониндуцирующее, иммунокорректирующее и противовоспалительное действие. Препараты циклоферона включены в стандарты лечения больных с заболеваниями и нарушениями иммунной системы.

Из иммунотропных ЛС, полученных из тимуса, в клинической практике нашел применение целый ряд препаратов нескольких поколений. Толчком к их созданию стало открытие нового класса биологически активных соединений – пептидных гормонов тимуса. К ним относится семейство тимозинов, тимопоэтинов и сывороточный тимический фактор – тимулин. Эти тимические пептиды при поступлении в кровь оказывают влияние на всю периферическую иммунную систему, стимулируя рост и пролиферацию лимфоидных клеток. Клиническая эффективность тимических препаратов первого поколения не вызывает сомнения. Но у них есть один недостаток: они представляют собой неразделенную смесь биологически активных пептидов и их достаточно трудно стандартизовать. Прогресс в области ИТЛС тимического происхождения шел по линии создания препаратов 2-го и 3-го поколения, представляющих собой синтетические аналоги естественных гормонов тимуса. На основе одного из активных фрагментов тимопоэтина создан препарат Иммунофан. Иммунофан – синтетический гексапептид, аналог участка 32–36-тимопоэтина (аргинил-аспарагил-лизил-валил-тирозил-аргинин). Он обладает иммуностимулирующим, детоксикационным, гепатопротективным действием, инактивирует свободнорадикальные и перекисные соединения. Помимо стимуляции иммунологической реактивности, Иммунофан обладает выраженной способностью активировать антиоксидантную систему организма. Это проявляется в усилении активности каталазы и синтеза антиоксидантных белков – церулоплазмينا и лактоферрина. Иммунофан показан для профилактики и лечения иммунодефицитных состояний различной этиологии, в т. ч. у пациентов с бронхообструктивным синдромом.

Результаты иммунологического обследования пациента, полученные до начала иммунотропной терапии, позволяют в сходных клинических ситуациях ее оптимизировать с учетом

особенностей иммунного статуса. Например: гипогаммаглобулинемия является показанием для назначения внутривенных иммуноглобулинов. У пациентов со сниженной аффинностью антител к общей антигенной детерминанте хорошо зарекомендовал себя такой препарат, как Галавит (5-амино-1,2,3,4-тетрагидрофталазин-1,4-диона натриевая соль (в виде дигидрата)). Он обладает иммуномодулирующим и противовоспалительным действием, обратимо (на 6–8 ч) ингибирует гиперактивность макрофагов, синтез фактора некроза опухолей, интерлейкина-1 и перекисных соединений. Нормализация функционального состояния макрофагов приводит к восстановлению их антигенпредставляющей и регуляторной функции; снижается уровень аутоагрессии и восстанавливается функция Т-лимфоцитов. Галавит повышает бактерицидную активность нейтрофильных гранулоцитов, усиливает фагоцитоз и неспецифическую резистентность организма к инфекционным заболеваниям. Галавит используется в качестве иммуномодулятора в комплексной терапии иммунодефицитных состояний, он рекомендован к применению при инфекционных заболеваниях различной этиологии.

Таким образом, профилактика ОРВИ у пациентов, страдающих НЗЛ из группы риска по развитию иммунной недостаточности, проводится современными иммуномодулирующими препаратами в предэпидемический сезон. Целью подобной терапии является снижение частоты рецидивирования инфекционно-воспалительного процесса, уменьшение объема этиопатогенетической терапии (в т. ч. базисной терапии основного заболевания), уменьшение сроков продолжительности лечения, нормализация показателей иммунного статуса. Задачей врачей является грамотный выбор наиболее эффективного иммуномодулятора на основании тщательного анализа клинической картины заболевания и состояния системы иммунитета конкретного пациента.



ЛИТЕРАТУРА

1. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких: пересмотр 2003. Пер. с англ. Под ред. А.Г. Чучалина.
2. Горностаева Ю.А., Латышева Т.В., Сетдикова Н.Х., Варфоломеева М.И., Романова Т.С. Место иммуномодуляторов в комплексной терапии неспецифических заболеваний легких. *Российский аллергологический журнал*, 2011, 4 (1): 86–89.
3. Джозеф А. Белланти, Дарио Оливьери, Эли Серрано. Рибосомальная иммуностимуляция. *Пульмонология*, 2005, 4: 112–124.
4. Ерофеев М.К., Максакова М.А., Шадрин А.С. с соавт. Оценка эффективности применения препарата иммунал с целью профилактики гриппа и других острых респираторных заболеваний. *Terra medica*, 2000, 4 (20): 379–381.
5. Латышева Т.В., Горностаева Ю.А., Варфоломеева М.И. Хронические инфекционно-воспалительные процессы в бронхолегочной системе. Иммунотерапия: руководство. Под ред. Р.М. Хаитова, Р.И. Атауллаханова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011: 179–185.
6. Лебедев В.В., Шелепова Т.М., Степанов О.Г. и др. Иммунофан – регуляторный пептид в терапии инфекционных и неинфекционных болезней. М.: Праминко, 1998. С. 119.
7. Лусс Л.В., Тузлукова Е.Б., Царев С.В., Репина Т.Ю. Клиническая эффективность виферона в комплексной терапии атопической бронхиальной астмы, протекающей с частыми обострениями ОРВИ. *Российский аллергологический журнал*, 2006, 1: 59–65.
8. Пинегин Б.В., Варфоломеева М.И. Профилактика респираторных инфекций у часто и длительно болеющих пациентов. *Справочник поликлинического врача*, 2008, 12: 18–20.
9. Сетдикова Н.Х., Латышева Т.В., Горностаева Ю.А., Варфоломеева М.И., Романова О.В. Опыт применения иммуномодулирующих препаратов у больных первичным иммунодефицитом и синдромом вторичной иммунной недостаточности. *Физиология и патология иммунной системы*, 2004, 2: 92–100.
10. Сетдикова Н.Х., Латышева Т.В., Ильина Н.И. Иммуномодуляторы: перспективные направления исследования и практическое применение. *Аллергология и иммунология*, 2012, 1 (1): 14–19.
11. Царев С.В. Эффективность иммунала как неспецифического иммуностимулятора. *Российский медицинский журнал*, 2003, 11 (16): 950–953.
12. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Иммуномодуляторы: классификация, фармакологическое действие, клиническое применение. *Фарматека*, 2004, 7: 10–15.
13. Boyle P, Bellanti JA, Robertson C. Meta-analysis of published clinical trials of a ribosomal vaccine (Ribomunyl) in prevention of respiratory infections. *Bio-Drugs*, 2000, 14 (6): 389–408.
14. Goldstein AL, Thurman GB, Cohen GN, Hooper JA. Thymosin: chemistry, biology and clinical application. In: Biol. Activities of Thymic Hormones. Ed. DW van Bekkeim. Rotterdam, 1975, p. 173. *Pharmacol.*, 1997, 49 (Suppl. 1): 47–51.