

# Иммунотерапия хронических заболеваний легких

Н.П.Княжеская  
ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России, Москва

## Актуальность

Грипп и другие острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) являются чрезвычайно распространенными заболеваниями и занимают одно из ведущих мест в структуре заболеваемости населения России [1, 2]. Они вызываются большим количеством возбудителей, среди которых выделяют основные группы вирусов (гриппа, парагриппа, аденовирусы, риновирусы, реовирусы и др.), а также более 300 их подтипов. Всех их объединяет очень высокая контагиозность, так как основной путь передачи инфекции – воздушно-капельный. Однако существуют данные, что ОРВИ могут распространяться даже при телесном контакте, например, при рукопожатии [3]. Острые инфекции верхних и нижних дыхательных путей как у взрослых, так и у детей относятся к наиболее часто встречающимся заболеваниям. Эти заболевания бывают вызваны в большинстве случаев вирусами и реже – бактериями.

## Клинические проявления и особенности течения

Первые симптомы заболевания – болезненные ощущения или першение в горле, затем возникают позывы к кашлю и насморк, часто сопровождающиеся головной болью и ломотой в конечностях. Нередко на фоне этого возникает острый бронхит. Даже у здоровых людей течение ОРВИ может осложниться присоединением бактериальной инфекции. Однако есть категории пациентов, которые особенно привлекают внимание терапевтической службы в отношении заболеваемости ОРВИ. Наиболее сложно ОРВИ протекают у людей с разными хроническими заболеваниями (сахарный диабет, хроническая патология печени и почек и др.), но особенно актуальна эта проблема для больных с хронической легочной патологией (бронхиальная астма – БА, хроническая обструктивная болезнь легких – ХОБЛ и др.). Это объясняют широким распространением вторичных иммунодефицитов, особенно так называемых спонтанных, при которых отсутствует явная причина нарушения иммунной реактивности. В результате в России около 40% взрослого населения имеют проявления иммунного дисбаланса, приводящие к атипичному, затяжному и рецидивирующему течению инфекций, включая ОРВИ [4, 5].

## Состояние иммунитета

Следует подчеркнуть, что у больных с хроническими заболеваниями легких наблюдается выраженное расстройство местного иммунитета, характер которого зависит от вида заболевания. Например, при БА существенно снижаются уровень секреторного иммуноглобулина (Ig) А и содержание Т- и В-лимфоцитов; имеет место недостаточность Т-хелперов 1-го порядка, что проявляется снижением выработки интерферона  $\gamma$  [6]. У пациентов с хроническим бронхитом и ХОБЛ, сопровождающейся обострением бронхолегочной инфекции, наблюдаются ослабление функции альвеолярных макрофагов, увеличение количества нейтрофилов в бронхоальвеолярном секрете, что сопровождается снижением бактерицидной активности этих клеток, а также обнаруживаются снижение уровня общих Т-лимфоцитов, дефицит содержания IgM и IgA, а также уменьшение количества В-клеток [7]. К системным им-

мунным реакциям при бронхолегочной патологии следует отнести супрессию Т-зависимых иммунных реакций по количественным и качественным критериям. У больных также формируется дисиммуноглобулинемия. У стероидозависимых пациентов эти изменения достигают предельных величин [8–11]. Персистирующий воспалительный характер хронических респираторных заболеваний предполагает ослабление естественных защитных систем органов дыхания, что создает благоприятные условия для инфицирования респираторной системы и способствует ослаблению мукоцилиарного транспорта, повреждению целостности бронхиального эпителия, нарушению местного и системного иммунитета. Взаимоотношение колонизирующих микроорганизмов с местными и системными факторами защиты таково, что иммунный ответ на персистирующую инфекцию не в состоянии эффективно элиминировать инфекционные агенты, а лишь в определенной мере ограничивает безудержный рост бактериальной популяции. Основными местными факторами защиты, ответственными за ограничение пролиферации бактерий, являются секреторный IgA, лизоцим и лактоферрин бронхиального секрета. Персистирующие микроорганизмы, действуя практически на все клетки респираторного тракта, запускают целый каскад реакций с выделением большого количества провоспалительных медиаторов и хемоаттрактантов, поддерживающих хроническое воспаление. ОРВИ с последующей вирусно-бактериальной инфекцией способны повышать потребность в  $\beta_2$ -агонистах, стероидах и холинолитиках за счет ингибирования соответствующих рецепторов [8, 12].

## Вопросы и проблемы терапии

Как правило, наличие вирусно-бактериальной инфекции предполагает раннее назначение антибактериальной терапии у пациентов с хронической легочной патологией. Тем не менее хорошо известно иммуносупрессивное действие антибиотиков, связанное с воздействием бактериальных токсинов, освобождающихся при разрушении бактерий. Кроме того, в результате использования ряда системных антибиотиков широкого спектра происходит резкое ингибирование биохимической активности кишечной микрофлоры, сопровождающееся выраженным нарушением микробиотенноза кишечника и развитием дисбиотического состояния. Восстановление этих нарушений затягивается на многие месяцы и требует специальной корригирующей терапии. Именно поэтому широкое применение системных антибиотиков нередко без должных на то оснований, особенно с использованием неадекватно малых доз и недостаточное по продолжительности, приводит к появлению резистентных к этому антибиотику штаммов возбудителей, воздействие на которые в последующем потребует разработки новых, еще более эффективных антибактериальных средств. Нельзя не учитывать также отсутствие возможности немедленной идентификации возбудителя инфекции, в частности проведения дифференциального диагноза между бактериальным и вирусным поражением верхних дыхательных путей. Наконец, при проведении системной антибиотикотерапии резко повышается риск

развития побочных эффектов и аллергических реакций [13]. Существующие современные представления о патогенезе воспаления дыхательных путей основаны на определении разных механизмов защиты, препятствующих проникновению возбудителя в толщу слизистой оболочки, колонизации и развитию сначала локального, а затем и диффузного воспалительного процесса. Следует еще раз подчеркнуть, что среди этих механизмов ведущими являются мукоцилиарный барьер и иммунная защита. Применяющиеся в настоящее время препараты позволяют не только воздействовать непосредственно на возбудителя инфекции, но и модулировать воспалительный процесс, индуцировать местные и общие иммунные реакции, как специфические, так и неспецифические. Положительный результат лечения обычно достигается при раннем использовании этиотропных препаратов, начиная с первых суток манифестации заболевания.

В соответствии с клиническими рекомендациями для лечения ОРВИ назначаются лекарственные средства разных групп, включая химиопрепараты, иммуноглобулины, интерфероны и их индукторы, обладающие не только эффективностью в отношении респираторных вирусов, но и целым спектром побочных (нежелательных) явлений. Значительный социально-экономический ущерб, наносимый обществу ежегодным ростом ОРВИ, побуждает к поиску новых методических подходов и лекарственных средств, способных препятствовать дальнейшему усилению этой негативной тенденции.

В этой связи оправдано применение иммунотерапевтических препаратов, оказывающих профилактическое действие, повышающих эффективность антибактериальных и противовирусных средств, имеющих хорошую переносимость и удобную форму применения.

### **Гроприносин**

Среди новых и весьма эффективных препаратов в борьбе с вирусной инфекцией заслуживает внимания инозин пранобекс (Гроприносин) – иммуностимулирующий препарат с противовирусным действием. Гроприносин представляет комплекс, содержащий инозин и соль 4-ацетамидобензойной кислоты в молярном соотношении 1:3. Эффективность комплекса определяется присутствием инозина, второй компонент препарата повышает его доступность для лимфоцитов.

Гроприносин ускоряет дифференцировку пре-Т-лимфоцитов, стимулирует индуцированную митогенами пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, повышает функциональную активность Т-лимфоцитов, в том числе их способность к образованию лимфокинов. Препарат усиливает продукцию интерлейкина-2 лимфоцитами человека и способствует экспрессии на лимфоидных клетках рецепторов для этого интерлейкина. Добавление препарата в культуру лимфоцитов уже через 16 ч вызывает повышенное накопление эндогенного интерферона. Гроприносин стимулирует активность естественных киллеров даже у здоровых людей и активность макрофагов как в отношении фагоцитоза, так и в отношении процессинга и презентации антигена, благодаря чему после приема препарата в день иммунизации или на следующий день в организме возрастает число антителопродуцирующих клеток; стимулирует синтез интерлейкина-1, микробцидность, экспрессию мембранных рецепторов, способность реагировать на лимфокины и хемотаксические факторы. Препарат предупреждает ослабление синтеза РНК и белка в клетках, которые подверглись инфицированию. Это особенно важно в отношении клеток, участвующих в иммунных процессах. Следует также отметить, что Гроприносин не проявляет такого действия в отношении вирусной РНК, синтез которой одновременно замедляется. Происходит нераспознавание или неверное распознавание вирусного РНК с неправиль-

ной транскрипцией генетического кода вирусов. Это препятствует использованию рибосомального РНК клеток для воспроизводства вирусов. Гроприносин – высокоэффективный иммуностимулирующий препарат с противовирусной активностью. Препарат является не только индуктором интерферона, но и обладает прямым противовирусным действием, стимулирует активность лейкоцитов, а также способствует восстановлению инфицированных клеток, уменьшает клинические проявления вирусных заболеваний, ускоряет реконвалесценцию, повышает резистентность организма [14, 15].

По данным литературы, инозин пранобекс продемонстрировал свою эффективность при урогенитальных заболеваниях, связанных с вирусами простого герпеса и папилломы человека [16–18]. Препараты группы инозина эффективны также при лечении ВИЧ-инфицированных пациентов [19]. Показана также эффективность препарата в комплексном лечении ОРВИ, в том числе у часто болеющих детей и пациентов с нарушениями в иммунной системе при рецидивирующих ОРВИ. [20–25].

### Показания

Важно знать, что основными показаниями к назначению Гропринозина в практике врачей – терапевтов, аллергологов и пульмонологов являются иммунодефицитные состояния, вызванные вирусными инфекциями у пациентов с нормальной и ослабленной иммунной системой, т.е. он может назначаться пациентам с ОРВИ, а также больным, имеющим хронические заболевания легких. При своевременном применении препарата сокращается частота возникновения вирусных инфекций, снижаются длительность и тяжесть заболевания. Кроме того, Гроприносин используется в качестве вспомогательного лекарственного средства при инфекционном поражении слизистых оболочек и кожи, вызванном вирусом *Herpes simplex*. При его использовании происходит более быстрое заживление пораженной поверхности, чем при лечении традиционным способом. Реже возникают новые пузырьки, отек, эрозии и рецидивы болезни.

### Заключение

Благодаря своим свойствам Гроприносин может с успехом использоваться в лечении разных заболеваний, сопровождающихся иммунными нарушениями, в том числе для лечения и профилактики хронических заболеваний респираторной системы. Препарат значительно облегчает течение инфекционного процесса, а также устраняет иммунные нарушения, вызванные возбудителями. Кроме того, Гроприносин способен потенцировать противовирусное действие интерферона и ряда других противовирусных средств. Применение препарата Гропринозин способствует уменьшению выраженности симптомов заболевания и его длительности. Препарат снижает частоту возникновения ОРВИ у часто болеющих лиц, увеличивает продолжительность ремиссий. Необходимо помнить, что его применение наиболее эффективно в начальной стадии заболевания (в первые часы), позволяет смягчить течение болезни, избежать присоединения бактериальных осложнений и ограничить раннее и часто нерациональное назначение антибиотиков. У больных с разными формами вторичного иммунодефицита применение Гропринозина увеличивает коли-

чество и функциональную активность Т-лимфоцитов и естественных киллеров, что способствует снижению частоты осложнений, в том числе фатальных. Важно отметить, что почти за 40-летний период применения лекарственных аналогов инозина пранобекса не зарегистрированы случаи серьезных побочных эффектов [26].

### Литература

1. Заболеваемость населения Российской Федерации. Здоровье населения и среда обитания. 2007; 1 (166): 50–1.
2. Распространение гриппа и ОРВИ в мире и РФ в эпидсезоне 2007–2008 гг. Вакцинация. 2008; 5: 3–5.
3. Беляков В.Д., Семенов Г.А., Шпрага М.К. Введение в эпидемиологию инфекционных и неинфекционных заболеваний человека. М.: Медицина, 2001.
4. Лучихин Л.А. ОРВИ – современные подходы к лечению и профилактике. Лечащий врач. 2002; 1–2: 12–6.
5. Белевский А.С. Возможности оптимизации терапии острых бронхитов на фоне ОРВИ. Лечащий врач. 2001; 8: 58.
6. Земсков А.М., Земсков В.М., Караулов А.В. Клин. иммунология. 2006; с. 174–80.
7. Куделя Л.М., Можина Л.Н., Королева О.В. и др. Комплексная терапия обострений хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы. Сибирский консилиум. 2007; 1: 47–8.
8. Богомолв Б.П., Девяткин А.В. Микроциркуляторные и гемостазиологические нарушения у больных гриппом и респираторными инфекциями, тяготящимися сопутствующими заболеваниями. Клин. медицина. 2000; 78 (8): 52–6.
9. Чучалин А.Г. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания. М.: Литтерра, 2004; с. 104–10.
10. Княжеская Н.П. Новые эффективные методы лечения ОРВИ у пациентов с сопутствующей патологией респираторной системы. Поликлиника. 2012; 3: 92–5.
11. Княжеская Н.П., Баранова, И.А. Фабрика М.П., Татарский А.Р. Релиз-активные антитела в борьбе с простудой и гриппом. Фарматека. 2013; 4: 27–31.
12. Шмелев Е.И. Бактериальная иммунокоррекция при хроническом бронхите и хронической обструктивной болезни легких. Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2005; 1: 35–8.
13. Караулов А.В., Ликов В.Ф. Иммунотерапия респираторных инфекций. М., 2004.
14. Царев В.Н. Микробиология, вирусология и иммунология. М.: Практическая медицина, 2009.
15. Львов Д.К. Медицинская вирусология. Руководство. М.: Медицинское информационное агентство, 2008.
16. Мынбаев О.А., Елисеева М.Ю., Доорбар Дж., Манухин И.Б. Эпидемиология, молекулярная биология, патофизиология и принципы иммунотерапии папилломавирусной инфекции. Вopr. гинекологии, акушерства и перинатологии. 2009; 8 (3): 69–79.
17. Мынбаев О.А., Елисеева М.Ю., Масихи К.Н. и др. Гроприносин – высокоэффективный иммуностимулятор для «трудных» пациентов с нарушениями в иммунной системе. Трудный пациент. 2009; 7 (8): 27–34.
18. Елисеева М.Ю., Мынбаев О.А., Масихи К.Н. и др. Современные взгляды на герпетическую инфекцию. Проблемы репродукции. 2009; 1: 25–35.
19. WHO reports: //The World Health Report 1996, Geneva, WHO, 1997.
20. Осудак Л.В., Зарубаев В.В., Образцова Е.В. и др. Изопринозин в терапии ОРВИ у часто болеющих детей. Дет. инфекции. 2008; 7 (4): 35–41.
21. Парамонова Н.С., Волкова О.А. Проблемы острых респираторных вирусных заболеваний в педиатрии. Медицина. 2006; 4: 66–7.
22. Del-Rio-Navarro BE, Espinosa Rosales F, Flenady V, Sierra-Monge J.L. Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children (Review). Cochrane Coll 2006.
23. Golebiowska-Wawrzyniak M, Markiewicz K, Kozar A et al. The study on therapeutic efficacy of inosine pranobex in children. Pol J Food Nutr Sci 2004; 46 (13/54SI2): 33–6.
24. Golebiowska-Wawrzyniak M, Markiewicz K, Kozar A et al. Immunological and clinical study on therapeutic efficacy of inosine pranobex. Pol Merkur Lekarski 2005; 19 (111): 379–82.
25. Saker L, Lee K, Cammito B et al. Globalization and infectious diseases: a review of the linkages. Social, Economic and Behavioural Research. Special Topics WHO. 2004. No 3TDR/STR/SEB/ST/04-2 <http://apps.who.int/tdr/svc/publications/tdr-research-publications/globalization-infectious-diseases>
26. Isoprinosisine/Neuport Pharmaceuticals Ltd.