

6. *Федеральные клинические рекомендации // Дерматовенерология 2015. Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем.* – М., 2016. – С. 39–70.
7. *Czarnowicki, T. Novel concepts of prevention and treatment of atopic dermatitis through barrier and immune manipulations with implications for the atopic march / T. Czarnowicki, J. G. Krueger, E. Guttman-Yassky // J. Allergy Clin. Immunol.* – 2017. – № 139 (6). – P. 1723–1734.
8. *Das, A. Use of Topical Corticosteroids in Dermatology: An Evidence-based Approach / A. Das, S. Panda // Indian J. Dermatol.* – 2017. – № 62 (3). – P. 237–250.
9. *Guidelines for treatment of Atopic Eczema (Atopic Dermatitis) / J. Ring [et al.] // J Am Acad Dermatol.* – 2014. – № 71. – P. 116–132.
10. *Weston W. L. The use and abuse of topical steroids / W. L. Weston // Contemp Pediatr.* – 1988. – № 5. – P. 57–66.

ПРИМЕНЕНИЕ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ В ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА

Э. Б. Белан, А. А. Желтова

Кафедра иммунологии и аллергологии ВолГМУ

Возможности терапии инфекций различной локализации в настоящее время затруднены как широким спектром возможных возбудителей, так и отсутствием для многих из них средств этиотропной терапии [7]. Респираторный тракт при этом представляет одно из наиболее уязвимых мест, поскольку является входными воротами для многих патогенных и условно-патогенных микроорганизмов [26]. Следует учитывать, что более трети всей патологии человека протекает с клиническими признаками иммунной недостаточности, которая влечет невозможность полной санации и обуславливает большую тяжесть клинических проявлений заболевания, развитие осложнений и ухудшение прогноза [4]. Если у иммунокомпетентных больных инфекционный процесс приводит к естественной активации иммунного ответа, достаточной для санации организма и, соответственно, нецелесообразности иммунофармакологических интервенций, то изучение иммуномодуляторов (ИМ) для иммунокомпрометированных больных представляет обоснованный интерес [18, 31]. Вместе с тем клиническое применение иммунотропных лекарственных средств на сегодняшний день представляет один из наиболее дискуссионных

вопросов, варьируя от полного отрицания их использования до злоупотребления при терапии и профилактике различных заболеваний. Эффективность ИМ при лечении респираторных инфекций продемонстрирована в исследовании Del-Rio-Navarro В. Е. с соавт. Мета-анализ 35 исследований с участием 4 060 пациентов в возрасте 10–19 лет показал, что использование иммуностимуляторов (растительных, бактериальных лизатов, синтетических) с целью профилактики острых инфекций дыхательных путей у восприимчивых больных приводит к снижению заболеваемости на протяжении последующих 6 месяцев на 39 % [22]. Учитывая полученные данные, необходимо ответить на три вопроса: кого, когда и чем лечить?

Кого лечить? В настоящее время выделяют 4 типа патологии иммунной системы: иммунологическая недостаточность (иммунодефицитные состояния (ИДС)); опухоли иммунной системы (лимфопролиферативные заболевания); гиперчувствительность, или извращенная реактивность (аллергия); иммунопатология, обусловленная аутоагрессией (аутоиммунные заболевания).

Средства избирательной стимуляции отдельных клеток иммунной системы, с дисба-

лансом которых связаны два последних типа патологии, на сегодняшний день отсутствуют. Использование же препаратов с широким иммуностимулирующим спектром, усиливающим системный ответ, при аллергических и аутоиммунных заболеваниях противопоказано, поскольку в основе данных типов патологии лежит извращенная иммунологическая реактивность, и дополнительная стимуляция может привести к ухудшению течения заболевания.

По этой же причине не только не имеет смысла, но и противопоказано применение средств, усиливающих иммунный ответ, и при лимфопролиферативных заболеваниях.

Таким образом, использование препаратов данной группы целесообразно только при ИДС. Введение ИМ в терапевтический комплекс при аллергических и аутоиммунных заболеваниях оправданно только при наличии инфекционных осложнений.

При определении показаний для назначения ИМ в первую очередь должен быть решен вопрос, какие состояния могут трактоваться как ИДС. Если снижение каких-либо параметров иммунного статуса не сопровождается клиническими проявлениями, то оснований делать заключение о наличии иммунной недостаточности нет; ситуация трактуется как вариант нормы или фактор риска по развитию ИДС в дальнейшем. Напротив, симптомы ИДС, даже не подтверждаемые снижением иммунологических показателей, свидетельствуют о несостоятельности иммунного ответа, а диагноз ИДС может быть подтвержден при расширенном иммунологическом обследовании больного. Учитывая то, что одна из основных функций иммунной системы связана с протекцией против патогенных микроорганизмов, именно инфекционные проявления являются основным маркером ИДС, встречающимся у 90 % таких больных. Под «инфекционным синдромом» при иммунной недостаточности понимают рекуррентные и/или оппортунистические инфекции у пациентов вне эпидемического очага, при этом в первую очередь регистрируется патология со стороны ЛОР-

органов и респираторного тракта. Следует учитывать, что у части больных рецидивирующий характер респираторные инфекции могут приобретать не вследствие иммунных нарушений, а в результате неадекватной предшествующей антимикробной терапии.

Когда лечить? Использование ИМ при остром процессе показано только в тех случаях, когда он имеет тенденцию к затяжному течению, возобновляется после отмены адекватной антимикробной терапии, характеризуется сменой возбудителя в процессе заболевания или активацией оппортунистической флоры и т. д. В терапевтический комплекс при лечении хронических заболеваний ИМ могут включаться как в фазе ремиссии с целью ее пролонгации (возможно, в качестве монотерапии), так и обострения с целью сокращения его сроков, потребности в базисной и симптоматической терапии, а также профилактики осложнений.

Следует иметь в виду, что при генетических дефектах иммунной системы (первичные ИДС) назначение ИМ не приводит к восстановлению утраченного признака.

Один из вопросов, ответ на который может вызывать затруднения, касается критериев оценки эффективности ИМ. Очевидно, целесообразно на первое место поставить улучшение клинических показателей (сокращение количества и продолжительности обострений при хроническом инфекционном процессе, снижение потребности в антибактериальных препаратах, снижение потребности в госпитализации при обострениях, снижение частоты развития осложнений и т. д.). Динамика иммунологических показателей у таких больных может либо отсутствовать вообще, либо иметь разнонаправленный характер, однако отсутствие тенденции к нормализации лабораторных показателей, как правило, является прогностически неблагоприятным фактором.

Чем лечить? Особенность фармакологического действия ИМ основана на множественности межклеточных взаимодействий внутри иммунной системы, когда изменения

в каком-либо одном из звеньев приводит к нарушению функционирования всей системы. Это объясняет сходство иммунологических эффектов всех ИМ и отсутствие на сегодняшний день селективных ИТЛС. Исходя из этого, выбор конкретного препарата должен осуществляться на основании доказательных данных о его эффективности при данном типе патологии с учетом сведений о дополнительных его свойствах.

Современные ИМ представлены преимущественно производными естественных стимуляторов иммунной системы (микробные, тимические, костно-мозговые, цитокины) и химически чистыми продуктами направленного синтеза (полиоксидоний, пидотимод, галавит, гепон и др.); иногда к данной группе лекарственных средств относят препараты интерферонов и индукторы их синтеза, однако данные об их эффективности при респираторных неонкологических заболеваниях, имеющие высокий уровень доказательности, в настоящее время отсутствуют [12].

Исторически первым ИМ явилась вакцина BCG, местная форма которой используется для лечения рака мочевого пузыря и до настоящего времени [36]. Впоследствии был показан иммуностимулирующий эффект внутреннего пептидогликанового слоя клеточной стенки как Грам-положительных, так и Грам-отрицательных бактерий, и на основе его синтетического аналога создан препарат ликолипид, который активно изучался в конце прошлого столетия [13]. В частности, в проспективном контролируемом исследовании введение ликолида в реабилитационный комплекс мероприятий по поводу рецидивирующего бронхита приводило к увеличению продолжительности ремиссии с 3,0 до 5,3 месяцев [9], при обострении ХНЗЛ способствовало снижению продолжительности антибактериальной терапии и сроков нетрудоспособности [9], а у детей младшего школьного возраста с рецидивирующими заболеваниями верхних дыхательных путей приводило к достоверному снижению количества респираторных инфекций и частоты

назначения антибиотиков за последующий год [15]. Имеются также данные о том, что у больных со злокачественными новообразованиями легких препарат может дополнять базисную терапию с целью профилактики и лечения инфекционных осложнений [13].

Наиболее изученную группу ИМ микробного происхождения представляют «**бактериальные вакцины**» (БВ), которые эффективно используются на протяжении почти 30 лет более, чем в 60 странах [3]. Они разрабатываются на основе лизатов бактерий, являющихся наиболее частыми возбудителями неспецифических воспалительных заболеваний соответствующей локализации. Так, **бронхомунал** (Бронхо-ваксом, ОМ-85; БВ) представляет лиофилизированный лизат бактерий *Str. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Kl. pneumoniae*, *Kl. ozaenae*, *St. aureus*, *Str. viridans*, *Str. pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*. Особенностью **рибомунила** является наличие рибосомальной фракции, которая дает возможность дополнительного механизма стимуляции иммунной системы через TLR7 и 8, однако препарат имеет более узкий спектр бактериальных антигенов (*Kl. pneumoniae*, *Str. pneumoniae*, *Str. pyogenes*, *протеогликан* *Kl. pneumoniae*). [14]. Отечественный препарат «Иммуновак-ВП4» представляет смесь водорастворимых антигенов микробных клеток *St. aureus*, *Kl. pneumoniae*, *P. vulgaris*, *E. coli*.

Индукция антиген-презентирующие клетки через систему *Toll-like* рецепторов (TLR1, 4, 6 и др.), бактериальные лизаты, с одной стороны, ускоряют их созревание и усиливают презентацию ими инфекционных паттернов, а с другой стороны, способствуют их миграции в периферические лимфоидные органы, где инициируется формирование основных факторов противоинфекционного иммунитета [19]. Имеются данные о том, что бактериальные вакцины способствуют накоплению цинка в мононуклеарных клетках, с чем связан иммуномодулирующий и антиоксидантный эффект [24].

Среди многочисленных изменений иммунологической реактивности [3] под

действием ИМ бактериального происхождения следует отметить возможность противоаллергического действия (индукция Th1-фенотипа CD4⁺-лимфоцитов путём усиления IL-12-зависимого синтеза гамма-интерферона ими с одновременным снижением продукции IL-4) [19]. Однако данный факт не является основанием для использования бактериальных ИМ в качестве противоаллергических средств, однако его следует учитывать при включении препаратов в терапевтический комплекс иммунокомпрометированных пациентов с аллергическими заболеваниями [19, 32]. Интересно, что Грам-положительные бактерии индуцируют синтез IL-12, в то время как Грам-отрицательные моноцитарного IL-10. Комбинация Грам-положительных и Грам-отрицательных бактерий в одном поливакцинном препарате способствует формированию синергидного эффекта [25], а индукция T-регуляторных клеток приводит к подавлению аллергического воспаления [30, 35].

Помимо описанных эффектов презентация антигена зрелыми дендритными клетками индуцирует CD4⁺-зависимую активацию В-лимфоцитов в плазматические клетки с продукцией противоинфекционных IgA, но не IgM и IgG [23], что способствует усилению иммунитета слизистых оболочек.

Несмотря на то, что для назначения бактериальных лизатов не требуется предварительная оценка лабораторных показателей иммунного статуса, следует иметь в виду, что у больных с исходно высоким уровнем sIgA бактериальные вакцины малоэффективны, а при исходно сниженном количестве CD4⁺- и CD5⁺-лимфоцитов, напротив, протективный эффект бактериальных лизатов в отношении респираторных инфекций был наиболее выражен [8, 13, 19, 22].

Среди препаратов данной группы наибольшее количество доказательных данных получено для бактериальных вакцин. Так, мета-анализ тринадцати исследований с суммарным включением 1 971 больного показал, что при хроническом бронхите и ХОБЛ введение бронхо-мунала в терапевти-

ческий комплекс приводит к улучшению симптомов текущего обострения [27], а у часто болеющих детей приводит к сокращению числа эпизодов [33]. Доказательные данные высокого уровня (А) получены при добавлении препарата к стандартной терапии при неполипозном риносинусите [3]. У больных с аллергическими заболеваниями добавление БВ к стандартной терапии респираторных инфекций и связанных с ними обострений аллергической патологии способствовало уменьшению частоты и продолжительности ОРВИ в 1,5–2 раза, частоты обострений хронических заболеваний носоглотки [16] и респираторного тракта, потребности в антибиотиках и бронходилататорах; при этом профиль безопасности БВ был сопоставим с таковым у плацебо [3]. Следует особо отметить, что снижение потребности в дополнительном назначении других лекарственных средств, особенно антибиотиков, позволяет избежать появления устойчивых штаммов микроорганизмов и других осложнений антибактериальной терапии, а также снизить фармакологическую нагрузку и сократить общие затраты на лечение [3]. В недавнем проспективном рандомизированном исследовании R.-F. Nan с соавт. продемонстрирована эффективность бронховаксома в лечении детей раннего возраста с вирус-индуцированными бронхообструктивными заболеваниями (бронхиолит, вирус-индуцированная астма). У детей, получавших препарат, относительно группы сравнения показано сокращение сроков лечения, потребности в антибиотиках, ингаляционных глюкокортикостероидах и бронходилататорах, что сопровождалось усилением продукции IL-10 и гамма-интерферона при снижении синтеза IL-4 и IL-17; отмечен также профилактический эффект в отношении развития вирус-индуцированной астмы впоследствии [33].

Данные с высоким уровнем доказательности об эффективности топических бактериальных лизатов отсутствуют.

Действие *препаратов тимуса* начинается со связывания с мембранными рецепто-

рами Т-лимфоцитов, а в дальнейшем через цАМФ-зависимые протеинкиназы приводит к усилению экспрессии маркерных Т-рецепторов. Параллельно индуцируются изменения в хроматине лимфоцитов, вызванные освобождением ДНК от связей с белком, с переходом суперспиральной ДНК в более открытую, доступную для осуществления транскрипционных процессов конформацию, и, соответственно, активацией и усилением пролиферации лимфоцитов [11].

Исследование двух препаратов тимуса (тималин и тактивин), а также дипептидного синтетического препарата (тимоген) показала однотипность индуцированных изменений в лимфоцитах, однако короткие пептиды (тимоген, бестим) обладают более широким спектром биологических эффектов [11].

Рандомизированные многоцентровые плацебо-контролируемые исследования эффективности препаратов тимуса и их синтетических аналогов при заболеваниях дыхательных путей, к сожалению, не проводились. В доступной литературе также отсутствуют результаты мета-анализов проводившихся исследований, однако имеющиеся результаты исследований представляют определенный интерес в плане дальнейшего изучения. Так, в ряде исследований при использовании препаратов тимуса показано сокращение продолжительности острых инфекционно-воспалительных заболеваний дыхательных путей и улучшение течения – хронических [1].

В настоящее время продолжается активное изучение синтетического аналога Тимозина- $\alpha 1$, эффективность которого при вирусных гепатитах подтверждена в исследованиях с уровнем доказательности (А). Помимо этого, его включение в терапевтическую схему ЦМВ-ассоциированной пневмонии более чем в 2 раза сокращало летальность (с 50 % до 21,9 %), и ассоциировалось с большей эффективностью лечения [21], а при иммунизации против гриппа способствовало 4-кратному снижению поствакцинальной заболеваемости [37]. Имеются данные о снижении летальности при сепсисе [34].

Химически чистые ИМ представляют собой уникальную группу препаратов, полученных в результате направленного синтеза веществ с заданными свойствами.

Полиоксидоний является одним из многих ИМ, испытания которого проводились в соответствии с требованиями GCP (*good clinical practice*), с использованием рандомизированного двойного слепого контроля [4, 13].

Препарат представляет собой N-оксидированное производное полиэтиленпиперозина с высоким молекулярным весом. В физиологических условиях полиоксидоний взаимодействует практически со всеми клетками иммунной системы, но проникает только в нейтрофилы и моноциты, вызывая усиление синтеза провоспалительных цитокинов (преимущественно при исходно низких или средних уровнях их продукции, что минимизирует возможность гиперактивации иммунной системы). Взаимодействие препарата с нейтрофилами приводит к усилению киллинга *St. aureus.*, а способность к адсорбции циркулирующих в крови токсических субстанций и микрочастиц может быть использована с целью дезинтоксикации и/или снижения токсичности ряда лекарственных средств [4].

Мета-анализ 13 исследований, в которых приняли участие 2616 пациентов продемонстрировал эффективность полиоксидония для профилактики и лечения острых респираторных заболеваний у пациентов различного возраста [34]. Включение препарата в комплексное лечение часто и длительно болеющих детей с вовлечением в процесс лимфоглоточного кольца позволяет достоверно снизить частоту и длительность обострений инфекций на протяжении последующих 12 месяцев, сократить частоту и продолжительность антибактериальной терапии, снизить число обострений бронхиальной астмы, нормализовать микробный пейзаж носоглотки с исчезновением β -гемолитического стрептококка, а также добиться уменьшения гипертрофированной глоточной миндалины с нормализацией носового дыхания. Проведение предсезонного профилактического курса у пожилых привело к увеличе-

нию в два раза длительности ремиссии хронических очагов инфекции, сокращению частоты и длительности госпитализаций [4].

Инозин пранобекс квалифицируется как противовирусный препарат [38], однако вместе с тем он обладает и выраженным иммуностимулирующим действием. Противовирусное действие препарата обеспечивается инозином, относящимся к природным соединениям и входящего в состав пуриновых коэнзимов, циклических нуклеотидов, высокоэнергетических фосфатных соединений (АТФ, ГТФ). Инозин препятствует использованию РНК для репродукции вируса, изменяя стереохимическое строение рибосомы. Инозин-оротовая кислота, встраиваясь в полирибосомы пораженной вирусом клетки, нарушает присоединение адениловой кислоты к вирусной РНК и блокирует репродукцию вируса. Неспецифичность механизма определяет широкий спектр активности препарата. Второй компонент – метизопринол – способствует развитию иммуностропного эффекта препарата, повышая доступность инозина для лимфоцитов [6].

В сравнительном рандомизированном проспективном исследовании показано, что включение препарата в терапевтический комплекс у детей с хронической активной Эпштейн-Барр-вирусной инфекцией приводило к её более эффективному подавлению, чем при стандартной терапии [10], а включение в терапевтический комплекс у детей с Эпштейн-Барр- и ЦМВ-ассоциированным рецидивирующим ринофарингитом приводит к сокращению числа обращений за медицинской помощью в течение последующих 12 месяцев [6, 38]. При этом ранее нами показано, что характер иммунных нарушений рецидивирующем назофарингите, обусловленном данными возбудителями, различен [5].

Пидотимод (3-L-pyroglyutamyl-L-thiazolidine-4-carboxylic acid) представляет собой синтетический дипептид с иммуномодулирующими свойствами [39], для которого доказана у детей групп риска способность снижать заболеваемость респираторными инфекциями [22], а также предупреждать

обострения респираторной аллергии на их фоне [14, 29]. Препарат активизирует реакции как врожденного, так и приобретенного иммунитета, индуцируя созревание дендритных клеток, усиливая экспрессию HLA-DR и ко-стимуляторных молекул, стимулируя синтез провоспалительных цитокинов дендритными клетками и IL-2 (только при сниженной продукции) Т-лимфоцитами, что в сочетании со снижением экспрессии CD30 способствует дифференцировке Т-хелперов в Th1-субпопуляцию и индукции естественных киллеров и фагоцитов гамма-интерфероном [29]. Не обладает превентивным действием у здоровых, но снижает потребность в антибиотиках [28].

Результаты 24 двойных слепых рандомизированных исследований, включающих 4 631 участника, в ходе которых изучалась способность препаратов *эхинацеи* предупреждать развитие ОРВИ, не позволяют считать полученные результаты достаточными для рекомендаций однако не исключают возможности эффективной индивидуальной профилактики [17].

Таким образом, ИМ могут оказывать положительное влияние на течение острых и хронических заболеваний респираторного тракта. Их назначение при остром процессе показано только при наличии клинических признаков иммунокомпрометации. При хронических заболеваниях ИМ могут включаться как в фазе ремиссии с целью ее пролонгации (возможно, в качестве монотерапии), так и обострения с целью сокращения его сроков, потребности в базисной и симптоматической терапии, а также профилактики осложнений. В качестве критериев оценки эффективности ИМ целесообразно на первое место поставить улучшение клинических показателей. Динамика иммунологических показателей у таких больных может быть вариабельной и не всегда коррелирует с клиническими данными. Учитывая сходство клинико-иммунологических эффектов всех ИМ, выбор конкретного препарата должен осуществляться на основании доказательных данных о его эффективности с учетом сведений о дополнительных его свойствах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белан Э. Б. Применение иммуномодуляторов в практике врача-пульмонолога / Э. Б. Белан // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2006. – № 3 (19). – С. 79–87.
2. Влияние гликопина на состояние местного иммунитета у больных хроническим бронхитом / О. П. Артемова [и др.] // В сб.: Иммуномодулятор ликопид в комплексном лечении заболеваний. – М., 2002. – С. 46–53.
3. Княжеская Н. П. Бактериальные лизаты (Бронхо-Ваксом) в лечении и профилактике респираторных аллергических заболеваний / Н. П. Княжеская // Эффективная фармакотерапия. Аллергология и иммунология. – 2014. – № 3 (44). – С. 20–23.
4. Лусс Л. В. Современные взгляды на иммуномодулирующую терапию при респираторных инфекциях у взрослых и детей: преимущества Полиоксидония / Л. В. Лусс // Эффективная фармакотерапия. Аллергология и иммунология. – 2015. – № 2–3 (48). – С. 24–32.
5. Некоторые этиопатогенетические аспекты рецидивирующего назофарингита у детей в практике врача аллерголога-иммунолога / Т. Л. Садчикова [и др.] // Российский аллергологический журнал. – 2012. – № 2. – С. 173.
6. Оптимизация терапии рецидивирующего ринофарингита, ассоциированного с Эпштейн-Барр- и цитомегаловирусной инфекцией, у детей / Э. Б. Белан [и др.] // Фарматека. – 2015. – № 14. – С. 63–66.
7. Петров, В. И. Противовирусные средства / В. И. Петров, Э. Б. Белан. – М., 2012. – 224 с.
8. Пинегин Б. В. Влияние рибомунила на гуморальный иммунитет слизистых оболочек респираторного тракта у больных с различным эффектом лечения / Б. В. Пинегин // Иммунология. – 1994. – № 5. – С. 27–30.
9. Пинегин, Б. В. Препараты мурамилдипептидного ряда – иммуностропные лекарственные средства нового поколения / Б. В. Пинегин, Т. М. Андропова, М. И. Карсонова // В кн.: Ликопид в комплексном лечении и профилактике иммунодефицитных состояний. – М., 2005. – С. 19–36.
10. Симованьян, Э. Н. Эффективность применения инозина пранобекс у часто болеющих детей с хронической Эпштейн-Барр вирусной инфекцией: результаты рандомизированного исследования / Э. Н. Симованьян, В. Б. Денисенко, А. В. Григорян // Вопросы современной педиатрии. – 2011. – Т. 10, № 2. – С. 20–25.
11. Смирнов, В. С. Применение тимогена в клинической практике / В. С. Смирнов, А. Е. Сюсюкин. – СПб., ФАРМИНдекс, 2003. – 20 с.
12. Хаитов Р. М. Иммунология / Хаитов Р. М. // 2-е изд., переработанное и дополненное. – М., 2013. – 528 с.
13. Хаитов, Р. М. Иммуномодуляторы: механизм действия и клиническое применение / Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин // Иммунология. – 2003. – № 1. – С. 196–202.
14. Чернышов, В. Н. Новые возможности профилактики обострений бронхиальной астмы у детей при развитии острой респираторной инфекции / В. Н. Чернышов, А. А. Сависько, А. А. Лебедеенко // Вопросы современной педиатрии. – 2010. – Т. 9, № 2. – С. 54–57.
15. Эффективность применения иммунокорректирующих препаратов для профилактики респираторных инфекций и их осложнений у часто болеющих детей младшего школьного возраста / Р. В. Майоров [и др.] // Медицинская иммунология. – 2013. – Т. 15, № 3. – С. 255–262.
16. Bitar, M. A. The role of OM-85 BV (Broncho-Vaxom) in preventing recurrent acute tonsillitis in children / M. A. Bitar, R. Saade // Int J Pediatr Otorhinolaryngol. – 2013. – № 77 (5). – P. 670–673.
17. Echinacea for preventing and treating the common cold / M. Karsch-Völk [et al.] // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2014, Issue 2. Art. No.: CD000530. DOI: 10.1002/14651858.CD000530.pub3.
18. Esposito, S. Immunostimulants and prevention of recurrent respiratory tract infections / S. Esposito, A. Musio // J. Biol. Regul. Homeost. Agents. – 2013. – № 27 (3). – P. 627–636.
19. Giovannini, M. Bacterial extracts as immunomodulators for the prevention of recurrent respiratory infections in children / M. Giovannini, F. Salvini, E. Riva // J. Med. Microb. Diagn. – 2014. – № 3. – P. 136.
20. Herberhold S. Delivery with polycations extends the immunostimulant Ribomunyl into a potent antiviral Toll-like receptor 7/8 agonist / S. Herberhold // Antivir Ther. – 2011. – № 16. – P. 751–758.
21. Immunoregulation of thymosin alpha 1 treatment of cytomegalovirus infection accompanied with acute respiratory distress syndrome after renal transplantation / S. M. Ji [et al.] // Transplant Proc. – 2007. – № 39 (1). – P. 115–119.
22. Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children / B. E. Del-Rio-Navarro [et al.] // Evid.-Based Child Health. – 2012. – № 7 (2). – P. 629–717.

23. *Impact of a mixed bacterial lysate (OM-85 BV) on the immunogenicity, safety and tolerability of inactivated influenza vaccine in children with recurrent respiratory tract infection* / S. Esposito [et al.] // *Vaccine*. – 2014. – № 32 (22). – P. 2546–2552.
24. *Koudrine A. V. Oral bacterial vaccine broncho-vaxom interferes zinc metabolism in mononuclear cells of peripheral blood of patients with chronic non-obstructive bronchitis* / A. V. Koudrine // *J Am Dietetic Assoc*. – 1999. – № 99 (9 Suppl). – P. A95.
25. *New biological insights in the immunomodulatory effects of mucosal polybacterial vaccines in clinical practice* / M. Tejera-Alhambra [et al.] // *Curr Pharm Des*. – 2016. – № 22 (41). – P. 6283–6293.
26. *Novel anti-infectives: is host defence the answer?* / P. Hamill [et al.] // *Curr Opin Biotechnol*. – 2008. – № 19 (6). – P. 628–636.
27. *Oral purified bacterial extracts in chronic bronchitis and COPD: systematic review* / C. Steurer-Stey [et al.] // *Chest*. – 2004. – № 126. – P. 1645–1655.
28. *Pidotimod for the prevention of acute respiratory infections in healthy children entering into day-care: A double blind randomized placebo-controlled study* / C. Mameli [et al.] // *Pharmacol Res*. – 2015. – № 97. – P. 79–83.
29. *Pidotimod: the state of art* / B. E. Ferrario [et al.] // *Clin Mol Allergy*. – 2015. – № 13 (1). – P. 8.
30. *Razi, C. H. The immunostimulant OM-85 ИМ prevents wheezing attacks children* / C. H. Razi, K. Harmanci, A. Abaci // *J. Allergology Clin. Immunol*. – 2010. – № 126 (4). – P. 763–769.
31. *Schwarze, J. Novel insights into immune and inflammatory responses to respiratory viruses* / J. Schwarze, K. J. Mackenzie // *Thorax*. – 2013. – № 68 (1). – P. 108–110.
32. *Shi, J. H. The evolvement of Th1/Th2 imbalance accommodates to the progress of airway inflammation in asthmatic subjects and rat model* / J. H. Shi, T. S. Li, Y. G. Lin // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. – 2004. – № 84 (17). – P. 1440–1444.
33. *Study on clinical effect and immunologic mechanism of infants capillary bronchitis secondary bronchial asthma treated with bacterial lysates Broncho-Vaxom* / R. F. Han [et al.] // *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. – 2016. – № 20 (10). – P. 2151–2155.
34. *The efficacy of thymosin α1 as immunomodulatory treatment for sepsis: a systematic review of randomized controlled trials* / F. Liu [et al.] // *BMC Infect Dis*. – 2016. – № 16. – P. 488.
35. *The oral administration of bacterial extracts prevents asthma via the recruitment of regulatory T cells to the airways* / S. Navarro [et al.] // *Mucosal Immunol*. – 2011. – № 4 (1). – P. 53–65.
36. *Therapeutic cancer vaccines: are we there yet?* / C. A. Klebanoff [et al.] // *Immunol Rev*. – 2011. – № 239 (1). – P. 27–44.
37. *Thymosin-α1 (Zadaxin) enhances the immunogenicity of an adjuvated pandemic H1N1v influenza vaccine (Focetria) in hemodialyzed patients: a pilot study* / G. Carraro [et al.] // *Vaccine*. – 2012. – № 30 (6). – P. 1170–1180.
38. *WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2013*. – Oslo, 2012. – 284 p.
39. *Zuccotti, G. V. Pidotimod: the past and the present* / G. V. Zuccotti, C. Mameli // *Ital. J. Pediatr*. – 2013. – № 39. – P. 75.

РОЛЬ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ В ПРОФИЛАКТИКЕ РАЗВИТИЯ ВИРУСИНДУЦИРОВАННЫХ ОБОСТРЕНИЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

И. Н. Шишиморов, М. Л. Науменко

**Кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами
клинической фармакологии ФУВ, клинической аллергологии ФУВ ВолгГМУ**

Эпидемиологические исследования свидетельствуют о значительном росте численности больных бронхиальной астмой (БА) в мире, особенно за последние два десятилетия.

Стремительно растет количество детей, страдающих этим заболеванием с раннего возраста. В настоящее время разработана и внедрена в клиническую практику комплекс-