

ИП, вызванные внешними воздействиями

Причиной разнообразных поражений легких, включая ИП, васкулиты и пневмофиброз, способны стать медикаменты. Механизмы развития лекарственных осложнений хорошо изучены. Препараты одного класса обычно вызывают сходные изменения в легких. Тем не менее специфические признаки лекарственного поражения легких отсутствуют. Лекарственный генез ИП предполагают, когда ИП возникает в процессе лечения; этот вывод может быть проверен путем отмены лечения и повторного его назначения. Использование БАЛ при подозрении на ИП лекарственного генеза позволяет исключить инфекционную природу процесса или поражение легких основным заболеванием, например раком или злокачественной лимфомой (2,3).

Серьезная клиническая проблема — утяжеление течения ИИП после операций на легких, проводимых как по поводу рака, так и в диагностических целях. Описаны случаи прогрессирования ИИП с летальным исходом как осложнения после резекции легкого (6, 14).

Организуемая ИП с респираторным бронхолитом может возникать у реципиентов гемопоэтических стволовых клеток как проявление реакции "трансплантат против хозяина" (5).

Многие теоретические аспекты неинфекционных ИП требуют дальнейшего исследования. Существующая на сегодня путаница в терминах и понятиях не должна смущать практических врачей. В любой ситуации, когда возникает подозрение на ИП, необходимо провести обследование для установления причины болезни, на которую можно воздействовать. Пациентов с предполагаемой ИИП следует направлять в специализированные пульмонологические клиники, где возможна верификация диагноза.

Автор выражает благодарность за помощь в подборе иллюстраций старшему научному сотруднику ГУ ЦНИИТ РАМН к.м.н. **Ю.Р. Зюзе** и к.м.н. **И.А. Соколиной**, зав. отделением лучевой диагностики Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ММА им. И.М. Сеченова.

ЛИТЕРАТУРА

1. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus on the Idiopathic Interstitial Pneumonias // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2002. — Vol. 165: 277—304.
2. Camus P., Fanton A., Bonniaud P. et al. Interstitial lung disease induced by drugs and radiation // Respiration. — 2004. — Vol. 71: 301—326.
3. Costabel U., Uzaslan E., Guzman J. Bronchoalveolar lavage in drug-induced lung disease // Clin. Chest. Med. — 2004. — Vol. 25: 25—35.
4. Davison F.G., Heard B.E., McAllister W.A.C., Turner-Warwick M.E. Cryptogenic organizing pneumonia // Q. J. Med. — 1983. — Vol. 207: 382—394.
5. Freudemberger T.D., Madtes D.K., Curtis J.R. et al. Association between acute and chronic graft-versus-host disease and bronchiolitis obliterans organizing pneumonia in recipients of hematopoietic stem cell transplants // Blood. — 2003. — Vol. 102: 3822—3828.
6. Hoshikama Y., Kondo T. Perioperative lung injury: acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis and acute interstitial pneumonia after pulmonary resection // Nippon Geka Gakkai Zasshi. — 2004. — Vol. 105: 757—762.
7. Katzenstein A.L., Fiorelli R.F. Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis. Histologic features and clinical significance // Am. J. Surg. Pathol. — 1994. — Vol. 18: 136—147.
8. Liebow A.A., Carrington C.B. Definition and classification of interstitial pneumonias in human pathology // Prog. Respir. Res. — 1967. — Vol. 8: 1—31.
9. Morris J.C., Rosen M.J., Marchevsky A., Terstein A.F. Lymphocytic interstitial pneumonia in patients at risk for the acquired immune deficiency syndrome // Chest. — 1987. — Vol. 91: 63—67.
10. Nicholson A.G., Wotherspoon A.C., Diss T.C. et al. Reactive pulmonary lymphoid disorders // Histopathology. — 1995. — Vol. 26: 405—412.
11. Raghu G., Chang J. Idiopathic pulmonary fibrosis: current trends in management // Clin. Chest. Med. — 2004. — Vol. 25: 621—636.
12. Raghu G., Nyberg F., Morgan G. The epidemiology of interstitial lung disease and its association with lung cancer // Br. J. Med. — 2004. — Vol. 91. — suppl. 2: 3—10.
13. Tansey D., Wells A.U., Colby T.V. Ip S. et al. Variations in histological patterns of interstitial pneumonia between connective tissue disorders and their relationship to prognosis // Histopathology. — 2004. — Vol. 44: 585—596.
14. Watanabe A., Koyanagi T., Osawa H. et al. Lung cancer in patients with idiopathic interstitial pneumonia // Kuobu Geka. — 2005. — Vol. 58: 9—14.

ПРИНЦИПЫ ИММУНОКОРРИГИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

ПРИ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА

Н.ДИДКОВСКИЙ, доктор медицинских наук, профессор, **И.МАЛАШЕНКОВА**, кандидат медицинских наук, ФГУ "НИИ физико-химической медицины" Росздрави, ММА им. И.М.Сеченова

Среди причин снижения резистентности органов дыхания к инфекционным агентам, помимо наследственной предрасположенности, одно из первых мест занимают агрессивные факторы внешней среды и вторичный иммунодефицит (ВИД), который развивается вследствие тяжелых психотравм, хронических длительных стрессовых ситуаций, несбалансированного питания, различных интоксикаций, контакта с химикатами, гиподинамии.

На фоне ВИД учащаются эпизоды острых инфекций дыхательных путей и развития хронических часто рецидивирующих респираторных микст-инфекций, а при антибиотикотерапии наблюдаются активация условно-патогенной

микробиоты, микст-инфекция, смена возбудителя в динамике болезни, вовлечение в процесс других органов. Больных с ВИД отличают быстрое развитие устойчивости к стандартной антибактериальной терапии или возникновение

рецидивов после лечения. Неоднократное применение антибиотиков и противовоспалительных средств нередко приводит к нежелательным и побочным эффектам (дисбактериозу кишечной флоры, аллергическим

реакциям, токсическим реакциям и т.д.), способствует увеличению частоты резистентных форм инфекций и в определенном смысле — хронизации инфекции.

Ведущими причинами развития резистентных форм респираторных инфекций являются агрессивные факторы внешней среды, неправильный образ жизни, наследственная предрасположенность и развитие вторичного иммунодефицита

Необходимо отметить, что к большинству наиболее распространенных респираторных инфекций — РИ (бактериальных, внутриклеточных) — в норме не развивается стойкий иммунитет. Так, иммунный ответ на золотистый стафилококк может быть активирован в течение 3 мес, а при мутации данных бактерий нет даже этих 3 мес. Роль антибиотиков, несомненно, важна, но, даже при условии антибиотикочувствительности и применения по показаниям в соответствующей дозе они не могут подавить все патогены (включая мутированные штаммы, L-формы, сапрофиты, вирусы и др.). Только система иммунитета подавляет новые очаги инфекции, удаляет разрушенные микроорганизмы и их токсины и защищает организм от реинфекции. Ввиду этого у часто и/или тяжело болеющих пациентов с РИ для повышения эффективности лечения, улучшения прогноза заболевания и качества жизни, несомненно, важны иммунотерапия и иммунореабилитация.

Прежде чем изложить основные принципы иммунотерапии, напомним еще раз современные представления о ВИД.

ВИД (или вторичная иммунная недостаточность) в узком смысле — состояние или симптомокомплекс, при котором нарушена функция иммунной системы (вследствие повреждающего действия факторов внешней и/или внутренней среды), что приводит к разнообразным клиническим проявлениям противoinфекционной иммунной недостаточности. ВИД, проявляющийся нарушением противобактериальной, противогрибковой и противовирусной защиты, — самое распространенное нарушение иммунитета (9) (в широком смысле проявлением ВИД может быть также развитие аутоиммунных болезней, аллергии и псевдоаллергии, онкопатологии и др.).

ВИД может быть кратковременным состоянием (до 1,5 мес), а может принимать хроническое или перманентное течение. У лиц с ВИД нередко имеет место наследственная "слабость" или невысокий уровень функционирования определенных клеток иммунной и сопряженных с ней систем и соответственно — низкий ответ на инфекции, в том числе и на определенный вид возбудителя. В отличие от первичных иммунодефицитов наследственные факторы не имеют ведущего значения для развития ВИД, их влияние проявляется только при наличии дополнительных повреждающих факторов.

Этиологические и патогенетические факторы развития ВИД широко обсуждались в научной литературе (7) и описывались нами ранее (4). Как правило, выделяют клинические и лабораторные признаки ВИД.

Клинические признаки ВИД:

- затяжной или хронический воспалительный процесс (безотносительно к локализации) с частыми рецидивами (непрерывнорецидивирующие бактериальные и/или вирусные инфекции слизистых оболочек респираторного, желудочно-кишечного и мочеполового трактов, кожных покровов);
- активация условно-патогенной флоры, микст-инфекция, смена инфекта в динамике болезни (как правило, на фоне антибиотикотерапии), вовлечение в процесс других органов;
- устойчивость к стандартной антибактериальной терапии или быстрое развитие рецидива после лечения;
- часто рецидивирующая или активная вирусная инфекция, вызванная респираторными вирусами, вирусами герпес-группы (включая облигатно лимфотропные вирус Эпштейна — Барр, вирус герпеса человека — ВГЧ-6, ВГЧ-7, ВГЧ-

8); латентная или репликативная инфекция, вызванная вирусами гепатита В, С, G, F, D, папилломовирусами и др.;

- часто рецидивирующая грибковая инфекция;
- в анамнезе — повторные детские инфекции, часто — во взрослом возрасте, патологические реакции на вакцинацию.

Лабораторные признаки ВИД:

- ВИД с нарушением преимущественно в одном звене (клеточный, с угнетением активности Т-клеток и/или макрофагов, гуморальный — с дефицитом антителообразования, дисиммуноглобулинемией, изменением функциональных свойств иммуноглобулинов);

- ВИД с нарушениями в нескольких звеньях иммунитета и сопряженных с ней системах (комбинированный).

По степени иммунной дисфункции или недостаточности выделяют ВИД:

- преимущественно с функциональными изменениями;
 - со "структурными" (выраженными количественными) и функциональными изменениями.

При функциональных изменениях имеются клиниче-

ские маркеры ВИД, а количественные показатели системы иммунитета практически не отличаются от таковых у здоровых лиц или находятся на нижней границе нормы (что само по себе уже не норма при наличии антигенной стимуляции в связи с инфекционным процессом). При ВИД со "структурными" и функциональными изменениями показатели иммунитета уже заметно количественно отличаются от нормальных; выявляются существенный дисбаланс основных субпопуляций лимфоцитов, дефицит выработки иммуноглобулинов, интерферона, цитокинов и другие изменения (8). Более подробно лабораторные признаки ВИД описаны нами ранее (5).

Основная группа больных, нуждающихся в проведении иммунотерапии и иммунореабилитации, — лица с часто или непрерывнорецидивирующими хроническими инфекциями органов дыхания.

Учитывая многочисленные споры "антибиотикотерапевтов" и "иммунотерапевтов" о роли того или иного вида лечения и его тактике при РИ, необходимо подчеркнуть отсутствие антагонистических противоречий между стандартным лечением и иммунотерапией. Иммунотерапия применяется в зависимости от клинической ситуации параллельно с противомикробной и симптоматической, а также до и/или после стандартной терапии.

Важно также обратить внимание на приоритет клинических показаний к иммунотерапии перед лабораторными, поскольку система иммунитета — сложнейшая многоуровневая и многокомпонентная структура — подвержена постоянным изменениям (6). Во избежание ложных выводов желательнее исследовать показатели иммунитета в динамике — до и на фоне лечения. О подходах к коррекции иммунных изменений, выявляемых только при обследовании, будет сказано ниже.

Важный аспект иммунотерапии — выбор иммуноотропного средства. На настоящий момент можно выделить 4 уровня подбора иммунокорректоров (ИК) (5).

1-й уровень — эмпирический. Иммунологическое обследование больному не проводится по разным причинам — острая клиническая ситуация, требующая заместительной терапии, в данном медицинском учреждении нет соответствующей лаборатории и др. Выбор препарата осуществляется с учетом преимущественного вида хронической или острой инфекции (бактериальная, вирусная или грибковая), который

ассоциируется с нарушениями в конкретных звеньях иммунитета (см. таблицу). На 1-м уровне подбора ИК большую роль играют опыт врача и в ряде случаев — доступность препарата. По нашим данным, эффективность иммунотропной терапии, назначенной эмпирически, не превышает 30—50%.

Внимание! При использовании 1-го уровня подбора ИК у больных с тяжелым течением болезни или с длительным анамнезом хронического инфекционно-воспалительного процесса, наличием других клинических маркеров ВИД чаще возникают нежелательные и побочные эффекты иммуно-

терапии: усиление иммунной дисфункции, выраженное обострение инфекционного процесса, реактивация вирусной инфекции. Поэтому таким больным подбирать ИК следует только после обследования и дозы препаратов в начале лечения используются более низкие. В то же время при быстром вмешательстве (желательно — под контролем иммунограммы) с применением иммунозаместительной терапии, детоксикации, антибактериальных, противогрибковых, при необходимости — противовирусных и других препаратов клиническая ситуация становится контролируемой. В

**ОСНОВНЫЕ АССОЦИАЦИИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ВИД
И ЛАБОРАТОРНЫХ ВАРИАНТОВ (МАРКЕРОВ) ИММУННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
С ПРЕИМУЩЕСТВЕННЫМ НАРУШЕНИЕМ ПРОТИВОИНФЕКЦИОННОЙ ЗАЩИТЫ**

Клинические проявления ВИД	Варианты ВИД	Лабораторные количественные изменения	Лабораторные функциональные изменения
В основном — вирусные и грибковые инфекции слизистых, кожи, внутренних органов	По Т-клеточному звену	Нарушены соотношение и содержание основных субпопуляций лимфоцитов: много незрелых лимфоцитов и другие изменения; уменьшено количество лимфоцитов периферической крови, отдельных субпопуляций лимфоцитов	Гипореактивность Т-звена: отсутствует увеличение числа субпопуляций лимфоцитов, отвечающих за иммунный ответ на ту или иную инфекцию; недостаточность ответа лимфоцитов на митогены в РБТА; недостаточность продукции ИЛ2, интерферона γ и других цитокинов Т-хелперов 1-го типа, экспрессии активационных рецепторов и др.
Затяжное течение инфекционного процесса	—	Дефицит Т-хелперов 1-го типа	
В основном — вирусные и вирусно-бактериальные инфекции слизистых, кожи, внутренних органов, оппортунистические инфекции, в том числе герпесвирусные, часто рецидивирующие, хронические	По лимфоцитарным факторам противовирусной защиты — системам естественной и специфической цитотоксичности	Уменьшение числа цитотоксических лимфоцитов (ЦТЛ) CD ⁸⁺ , естественных киллеров CD ¹⁶⁺ (ЕК), CD ⁵⁶⁺ или содержание их на нижней границе нормы при наличии острой бактериальной, острой или вирусной инфекции	Гипореактивность естественных киллеров CD ¹⁶⁺ ЦТЛ в виде отсутствия реакции клеток в ответ на инфекцию (отсутствует повышение их числа, дефицит перфорина в клетках, недостаточность экспрессии активационных маркеров и т.д.)
В основном — бактериальные или смешанные инфекции, склонность к затяжным нагноительным процессам и др. Признаки затяжной интоксикации Появление псевдоаллергических реакций	По фагоцитарному звену	Уменьшение количества нейтрофилов периферической крови или содержание их на нижней границе нормы или в пределах нормы при наличии обострения бактериальной инфекции	Дефицит бактерицидности по НСТ-тесту и др., катионных белков, миелопероксидазы, экспрессии активационных рецепторов, молекул адгезии, недостаточность поглотительной и переваривающей функций, нарушения продукции интерлейкинов (ИЛ), дефицит антиоксидантной защиты клеток и др.
Бактериальные и бактериально-вирусные инфекции, часто рецидивирующие или затяжные. Возможно тяжелое течение острых инфекций	По гуморальному звену	Дефицит продукции иммуноглобулинов, в особенности IgG, IgA; нарушения соотношения подклассов IgG; преобладание продукции IgA и/или IgM над продукцией IgG и т.д.	Нарушения авидности и аффинности специфических IgG
Вирусные инфекции, внутриклеточные инфекции, при длительном ВИД — присоединение других инфекций	По интерфероногенезу	Дефицит продукции интерферона α и/или интерферона γ (ИФН- α/γ) на фоне инфекции	Продукция функционально неполноценного кислотолабильного ИФН α , недостаточность интерфероногенеза в ответ на вирусные, бактериальные, медикаментозные и другие стимулы
Возможно более тяжелое течение инфекционных процессов, как правило, — микст-инфекции; высокая частота внутриклеточных инфекций, в том числе микоплазм, хламидий, вирусов герпесгрупп и др., развитие осложнений	Комбинированные варианты	В зависимости от сочетания нарушений	Сочетание вышеописанных функциональных нарушений

определенных случаях обострение инфекционного процесса провоцируют с помощью иммунных препаратов для повышения эффективности терапии, направленной на эрадикацию возбудителя.

При 1-м уровне подбора ИК с осторожностью надо использовать вакцины, даже пероральные, особенно у тяжелых больных, лиц с наличием вирусной инфекции, а также у больных с лабораторными и клиническими признаками аутоиммунной патологии, так как возможна провокация соответствующих патологических процессов.

2-й уровень подбора ИК. Выбор препарата (препаратов) проводится с учетом анализа данных иммунологического обследования. На основании результатов исходного исследования иммунного статуса определяют вариант ВИД у данного пациента: недостаточность антителообразования, Т-клеточная недостаточность, недостаточность ЦТЛ, комбинированный ВИД или др. Затем, исходя из данных литературы и опыта работы с препаратами, определяют средства, рекомендуемые для терапии данного вида иммунной недостаточности. Учитывают также результаты лечения больного иммуносупрессивными препаратами по данным анамнеза. Лабораторное иммунологическое обследование должно

включать в себя определение состояния гуморального звена по уровню продукции иммуноглобулинов классов А, М, G, Е (при возможности — с оценкой субклассов IgG, авидности или функциональной состоятельности антител), циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). Необходимо также оценить состояние Т-клеточного звена с определением основных субпопуляций лимфоцитов: CD3⁺, CD5⁺, CD4⁺, CD8⁺, соотношения CD4⁺/CD8⁺ или так называемого иммунорегуляторного индекса (ИРИ), содержания CD16⁺ (при возможности определяют активационные рецепторы лимфоцитов HLA DR⁺, CD25⁺, CD11b⁺, CD56⁺ и др., Fas-молекулы — CD95⁺, p53 и другие показатели, характеризующие уровень апоптоза).

При инфекционных процессах очень важно исследовать состояние системы фагоцитов по поглотительной и переваривающей способности нейтрофилов, уровню адгезии, спонтанной и стимулированной люминолзависимой хемилюминесценции, НСТ-тесту и другим показателям оксидантной и антиоксидантной систем клеток.

При возможности рекомендуется исследовать интерфероновый статус с определением уровня сывороточного ИФН, спонтанной продукции ИФН, способности лейкоцитов к вирусстимулированной продукции ИФН α , а также способности продуцировать ИФН γ под воздействием фитогемагглютина, конканвалина А. Кроме того, желательна оценка ответа лейкоцитов на медикаментозные стимулы — индукторы продукции ИФН. В тяжелых случаях острых инфекций (пневмонии) при возможности нужен контроль за уровнем основных провоспалительных цитокинов (ИЛ1 α и β , фактора некроза опухоли α , ИЛ2, ИЛ6, ИЛ8).

Для успешной иммунотерапии у больных с РИ, особенно у лиц с затяжными или хроническими заболеваниями респираторного тракта, крайне важен поиск других очагов инфекции. Желательны исследования на наличие латентных вирусных и бактериальных инфекций, дисбактериоза слизистых оболочек. Для детекции герпесвирусной и других внутриклеточных инфекций (Herpes Simplex virus I и II, Epstein-Barr virus, Cytomegalovirus и др.) оптимальна ПЦР-диагностика,

так как для хронических герпетических инфекций серодиагностика (уровень антител IgG- и IgM-классов) недостаточно информативна. Серологические исследования более важно проводить в динамике выявленных инфекций.

Известно, что у больных с длительным течением выраженного ВИД чаще, чем в популяции, встречаются аутоиммунные и онкологические заболевания. При соответствующих показаниях в таких случаях необходимы исследования маркеров аутоагрессии и онкопоиск.

При **3-м уровне подбора ИК** исследуют влияние ИК на клетки крови больного *in vitro* с использованием одного из возможных методов (определение функциональной способности нейтрофилов, тест стимулированного интерферогенеза, определение субпопуляций лимфоцитов и др.). Клиническая эффективность при этом достигает 50—80%.

4-й уровень подбора ИК представляется наиболее современным и предпочтительным, особенно в случаях комбинированного ВИД. Подбор препаратов *in vitro* проводится по нескольким методикам (с оценкой реакции на препараты разных звеньев иммунной системы). На этом уровне осуществляется также мониторинг действия выбранных ИК (доза, длительность или учет данных ранее проведенных исследований) в динамике

лечения и/или оценка эффекта при повторных исследованиях. Клиническая эффективность — 80% и выше (5).

Перечень препаратов, разрешенных к применению в РФ и широко используемых для иммунокоррекции (1)

Тимомиметики: тактивин, тималин, тимостимулин, тимоген, иммунофан, тимусамин, рибоксин, изопринозин.

Иммуномодуляторы широкого спектра действия: деринат, иммунал, гепон, глутаксим.

Стимуляторы антителообразования и фагоцитоза: миелопид, полиоксидоний, ликопид, нуклеинат натрия, галавит.

Индукторы синтеза ИФН: амиксин, циклоферон, неовир, ридостин, полудан.

Препараты ИФН: реаферон, реалдирон, роферон-А, интераль, виферон.

Интерлейкины: ронколейкин, беталейкин, нейпоген, филерастим, лейкомакс, молграстим.

Препараты иммуноглобулинов: иммуноглобулин человеческого нормальный для внутривенного введения, октагам.

"Вакцины" — ИК для местного и перорального применения: рибомунил, бронхомунал, ликопид, имудон, ИПС-19.

Системные пероральные ферменты (энзимы) (СЭ): вобензим, флогензим, вобэ-мугос Е.

Витамины с антиоксидантной активностью: витамин Е, витамин А, витамин С, витамин Р, витамин В₆, витамин РР, кальция пантотенат.

Микроэлементы с антиоксидантной активностью: селен, цинк, медь, марганец, железо, молибден.

Препараты из разных групп с антиоксидантной активностью: мексидол, липоевая кислота (тиоктовая кислота), убихинон.

ИК с антиоксидантной активностью: иммунофан, полиоксидоний, галавит, глутаксим.

Общие принципы проведения иммунотерапии (иммунокоррекции) при инфекционно-воспалительных заболеваниях органов дыхания

Иммунотерапия проводится на фоне базового лечения того или иного заболевания респираторного тракта. При

острых инфекционных процессах и наличии показаний к иммунокоррекции (тяжесть заболевания, угроза осложнений, сопутствующие заболевания, ассоциированные с развитием ВИД) показаны только заместительная иммунотерапия (ЗИТ) и вспомогательные виды лечения.

К средствам ЗИТ относят иммуноглобулины для внутривенного введения, а также тимомиметики и рекомбинантный ИФН α , когда выработка этих факторов в организме недостаточна. Другие цитокины (ИЛ2 или ронколейкин, беталейкин и др.) применяются реже и, как правило, в тяжелых случаях (2).

К важнейшим вспомогательным видам лечения относят детоксикацию и антиоксидантную терапию. При затяжных или обострении хронических процессов по результатам лабораторных исследований проводится ЗИТ и/или иммунокоррекция выявленных нарушений (желательно под контролем иммунного обследования), которые сочетают с детоксикацией и антиоксидантной терапией. Объем и длительность вспомогательной терапии определяются клинической картиной, наличием и выраженностью маркеров эндотоксикоза, а также степенью продукции активных форм кислорода (по НСТ-тесту, хемилюминесценции нейтрофилов и др.).

В период ремиссии при необходимости (если сохраняются клинические и/или лабораторные признаки ВИД) продолжают иммунокоррекцию (программную иммунореабилитацию). Кроме того, по показаниям используется вакцинация или так называемая бактериальная иммунотерапия (повторными курсами).

При выявлении латентной вирусной инфекции (репликативная фаза), выраженного дисбиоза слизистых ротоглотки, кишечника, мочеполового тракта с наличием патогенной флоры или чрезмерным содержанием условно-патогенной флоры необходимо провести соответствующее лечение. Вирусы, вызывающие медленные латентные инфекции и постоянно персистирующие в организме человека, например герпесвирусы, могут подавлять иммунный ответ (Т-клеточный иммунитет, выработку ряда цитокинов, функцию ЦТЛ и естественных киллеров); кроме того, они угнетают систему макрофагов. То есть размножение вирусов в организме человека может явиться причиной возникновения перманентного ВИД или усугубления уже имеющегося ВИД.

Необходимо отметить, что длительность применения большинства ИК устанавливается индивидуально и составляет от нескольких недель до нескольких месяцев. Препараты с активирующим эффектом, а также антиоксиданты желательно отменять постепенно.

Очень важное звено "подготовки" иммунной системы к активным воздействиям — детоксикация: энтеросорбция, плазмаферез, гемосорбция, парентеральное введение детоксицирующих растворов. Во многих случаях без этого этапа реакция на иммуномодулирующую терапию может быть неадекватной или даже парадоксальной. Под влиянием токсинов, микробных супрессивных белков, длительного избыточного воздействия чужеродных антигенов, суперантигенов, оксидантов, провоспалительных цитокинов и других факторов меняются свойства мембран клеток иммунной и сопряженной с ней систем, блокируются рецепторы мембран. После длительной активации тех или иных клеток наступает фаза их супрессии или гипореактивности. Медикаментозные стимулирующие или модулирующие воздействия на таком фоне могут быть малоэффективны или даже вредны.

Таким образом, детоксикация, "снятая" с клеточных и внутриклеточных мембран, рецепторов лимфоцитов, фагоцитов и других сопряженных с ними клеток и органов окси-

данный, токсический и другие вышеперечисленные стрессы ("супрессивный прессинг"), является необходимым и первым звеном в проведении иммунотерапии как при острых, так и при хронических респираторных заболеваниях. При острых тяжелых состояниях это может быть гемосорбция и/или плазмаферез с внутривенным введением иммуноглобулинов. В этих случаях также при необходимости проводится экстракорпоральная иммунокоррекция — обработка и инкубация крови, лейкомасты большого ИК (как более мягкое, малое по дозе, но эффективное воздействие). Используют также энтеросорбцию.

При наличии инфекции преимущественно в фагоцитах/нейтрофилах активируется оксидантная система, которая обеспечивает их кислородозависимую бактерицидность. В организме человека существует также и антиоксидантная система (АОС), в норме системы сбалансированы. При образовании свободных радикалов, активных форм кислорода антиоксиданты их обезвреживают, предотвращая повреждение/гибель клеток организма. Повышенное образование активных форм кислорода в условиях воспалительного процесса и интоксикации приводит к истощению АОС и развитию окислительного стресса. Возможно каскадоподобное повреждение мембран клеток пораженного органа, иммунной системы, что отрицательно скажется на течении заболевания и его последствиях. Существует целый ряд лекарственных средств, обладающих антиоксидантными свойствами (3). Для усиления терапевтического эффекта оптимальна комбинация разных препаратов, оказывающих антиоксидантное действие: аскорбиновой кислоты, витамина Е, селена, иммунофана, полиоксидония, мексидола, эмоксипина, глутаксима и др. (см. перечень лекарственных средств).

Показаниями к внутривенному введению IgG или IgG/IgM при болезнях органов дыхания являются:

- острые тяжелые инфекции затяжного течения;
- угроза или развитие инфекционно-септического синдрома;
- наличие тяжелых фоновых заболеваний: декомпенсированного или субкомпенсированного сахарного диабета и его осложнений, сердечной, легочной недостаточности и др.;
- снижение уровня IgG до 1000 — 900 мг% и ниже при тяжелом или затяжном инфекционном процессе;
- нарушение соотношения основных субклассов IgG и нарушение, уменьшение авидности или аффинности IgG;
- отсутствие прироста специфических IgG при "атипичных" пневмониях, вызванных *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila* и отсутствие положительной клинической динамики болезни на фоне базовой терапии;
- торпидность инфекционного процесса, затяжное течение, быстрое развитие рецидива несмотря на адекватную базовую терапию.

Лечение сопутствующих вирусных инфекций является комплексным, проводится под лабораторным контролем и включает в себя применение препаратов ИФН α по описанным схемам, заместительных иммуностропных препаратов, ИК, антиоксидантов, при необходимости — глюкокортикоидных гормонов, симптоматических средств. В случае выявления активной репликации герпес-вирусной инфекции используют аномальные нуклеотиды (ацикловир при вирусе простого герпеса — ВПГ-1, ВПГ-2, валтрекс, фамвир — при выявлении вируса Эпштейна—Барр, ВГЧ-6).

Примеры наиболее часто встречающихся случаев ВИД и принципов их лечения при болезнях органов дыхания

Хронический фаринготрахеит (ФТ), трахеит, трахеобронхит (ТБ)

Эти заболевания относятся к частым маркерам ВИД и нередко сочетаются с воспалительными процессами других слизистых оболочек, риносинусопатией, заглоточным затеком, заболеваниями желудочно-кишечного тракта. В их этиологии большую роль играют вирусные инфекции верхних дыхательных путей (ВДП), внутриклеточные инфекции (микоплазма гоминис, реже — хламидии), репликация ВПГ, других герпесвирусов.

В стадии выраженного обострения с наличием общих симптомов больной нуждается в дополнительном обследовании. Больным с часто рецидивирующими и хроническими ФТ, ТБ показаны:

- иммунологическое обследование: оценка гуморального звена, состояния системы фагоцитоза, ее функциональной активности, наличия резервных способностей, состояния системы ИФН, Т-клеточного звена иммунитета;
- ПЦР-диагностика вирусных инфекций;
- бактериологическое обследование выделений слизистых ВДП;
- исследование крови на наличие антител к антигенам щитовидной железы — тиреоглобулину, тиреоидной пероксидазе (аутоиммунный тиреоидит чаще встречается у больных с хроническими бактериально-вирусными воспалительными заболеваниями — ВДП);
- бактериологическое и биохимическое исследование состояния флоры кишечника.

По результатам обследования при наличии показаний (ВИД) проводится иммунотерапия на фоне базового местного и/или системного и симптоматического лечения. По показаниям может назначаться энтеросорбция (активированный уголь, энтеросгель и др. — на 2 нед) или при необходимости — короткие курсы детоксикации с парентеральным введением растворов и проведением плазмафереза (1—2 процедуры).

Как правило, возникает необходимость в назначении АО и/или лекарственных средств, нормализующих функцию фагоцитов: витамины и витаминно-минеральные комплексы с антиоксидантной активностью, при необходимости — один из ИК с антиоксидантной активностью: **полиоксидоний, иммунофан**. При снижении функции фагоцитов/нейтрофилов, кроме того, применяют **нуклеинат натрия, метилурацил, ликопид** в малых дозах (1 мг), **витамины группы В**.

По результатам иммунограммы при необходимости используют препараты, нормализующие функцию Т-звена иммунитета (если есть лабораторные показания и выявлена грибковая инфекция). Целесообразно назначение поливитаминов, селеносодержащих препаратов, метаболитов (**рибоксин, оротат калия, магнерот** и др.).

При выявлении смешанной бактериально-вирусной инфекции к лечению добавляют **ИФН в виде свечей** в лечебных дозах от 3 до 6 млн ЕД/сут по схеме; при сохраненных функциональной активности и резервных способностях системы ИФН применяют индукторы ИФН: **амиксин, циклоферон**

(лучше в таблетированной форме), **ридостин** по стандартной схеме (не более 3—4 нед!). В случае обнаружения репликации ВПГ проводят лечение аномальными нуклеотидами (**ацикловир** — 1600 — 2000 мг/сут).

В стадии затихания процесса желательнее продолжить иммунотерапию (уменьшая дозы однократного приема или частоту введения ИК), продолжают вводить метаболиты, поливитамины.

Препараты, нормализующие гуморальный ответ на инфекцию (**ИРС-19, имудон, деринат, ликопид, бронхомунал внутрь**), у больных с длительным анамнезом и выраженным ВИД лучше применять в фазу ремиссии, а при наличии вирусной инфекции — только при ее подавлении и с осторожностью!

При необходимости (низкий уровень иммуноглобулинов и нарушение их функциональной активности) назначают заместительную терапию или миелопид.

В фазе ремиссии повторно вводят (если нет противопоказаний) пероральные или местные вакцины (**рибоксин, ИРС-19** и др.). На основании данных иммунологического обследования в динамике, если сохраняются лабораторные признаки ВИД, показана поддерживающая иммунокоррекция

— иммунореабилитация одним из ИК: **иммунофан, полиоксидоний, миелопид** или **тимомиметики** в щадящем режиме 1—2 раза в неделю (1—2 мес). Витаминотерапию метаболитами применяют до 2—3 мес. По показаниям осуществляют лечение дисбиоза кишечника и других сопутствующих заболеваний. Для достижения клинического эффекта важно также по возможности устранить факторы ВИД, нормализовать режим дня, питание, подключить дозированную физическую нагрузку и закаливание. Устойчивое восстановление нормального функционирования иммунной системы достигается только при условии комплексного и индивидуализированного подхода и использования различных методов реабилитации иммунной системы и организма в целом.

Хронические и часто рецидивирующие бронхиты (хронические — ХБ)

Больным с частыми и затяжными обострениями ХБ, быстрым развитием антибиотикоустойчивости, наличием сопутствующих заболеваний и т.п. показаны дополнительно:

- иммунологическое обследование: см. ТБ;
- ПЦР-диагностика внутриклеточных возбудителей;
- бактериологическое исследование мокроты, смывов лаважной жидкости;
- бактериологическое исследование флоры кишечника.

По результатам обследования при выявлении иммунной дисфункции и ВИД к базовому лечению присоединяют иммунотерапию.

В случае тяжелого гнойного процесса с интоксикацией показаны:

- детоксикация: парентерально растворы, при необходимости — плазмаферез, гемосорбция;
- ЗИТ — иммуноглобулины внутривенно (**иммуноглобулин нормальный человеческий, октагам, пентаглобин**), за несколько инфузий суммарно от 8 до 15 г IgG;
- лечение выраженной дисфункции фагоцитарной системы, которая наблюдается при тяжелых гнойных процессах: **полиоксидоний** (ежедневно по 6—12 мг внутримышеч-

Устойчивое восстановление нормального функционирования иммунной системы достигается только при условии комплексного и индивидуализированного подхода и использования различных методов реабилитации иммунной системы и организма в целом

но — 5 дней, затем через день еще 5—10 инъекций) или **имунофан** (ежедневно — по 1 мл 0,005% раствора 5 дней, затем через день еще 5—10 инъекций) или **галавит** по 100—200 мг внутримышечно ежедневно 5 дней, затем — через день; всего 10—20 инъекций;

- антиоксидантная терапия: витамины, микроэлементы — АО, АО различных групп (**глутаксим, эмоксипин**);

- в случае гипореактивности фагоцитов с недостаточностью бактерицидности и нарушением других функций клеток назначают (помимо базовой, заместительной и детоксикационной терапии) **нуклеинат натрия** — 2—4 г/сут или **метиурацил, пентаксил** — 3—4 г/сут; **витамины группы В** парентерально (при отсутствии аллергических реакций); **тимоген** (0,01% раствор — 1 мл подкожно или внутримышечно 1 раз в день ежедневно в течение 10 дней).

При недостаточной эффективности указанной терапии в отношении активации фагоцитов (отсутствует восстановление их функций) назначают один из ИК:

- **ликопид** — 10 мг внутрь за 30 мин до еды 1 раз в день на 10 дней;

- **Деринат** (если нет противопоказаний) — 1,5 % раствор по 2,0—5,0 мл 1 раз в 2—3 дня — 5 внутримышечных инъекций;

- **гепон** — 5—10 мл раствора внутрь ежедневно в течение 1 мес;

- **ИФН** — в виде свечей "Виферон" по 1 млн ЕД 5—7 дней ежедневно, затем еще 10—15 введений через день;

- при выявлении активной вирусной инфекции — противовирусные средства, включая **ИФН α** (парентерально или в свечах "Виферон": 3—6 млн ЕД/сут по схеме; **изопринозин** — по 1 г 2—3 раза в сутки; при герпесвирусной инфекции

дополнительно — аномальные нуклеодиты (**ацикловир, валтрекс, фамвир**);

- при тяжелой лейкопении — **беталейкин, лейкомакс (молграстим)** — 1—2 инъекции.

В стадии затихания процесса продолжают проводить иммунотерапию: ИК, АО и другие лекарственные средства.

В фазу ремиссии часто рецидивирующих и ХБ при отсутствии репликации герпес-вирусов показаны:

- противорецидивная иммунотерапия — пероральные вакцины (**рибомунил, бронхомунал** и др.) повторными курсами на фоне введения **полиоксидония, виферона, циклоферона** или **тимогена**;

- поддерживающая иммунокоррекция — иммунореабилитация по показаниям данных иммунологического обследования в динамике: **миелопид**, или **иммунал**, или **тимомиметики** в щадящем режиме 1—3 раза в неделю около 2 мес с повторными курсами (2—3 раза в год);

- витаминотерапия (комплексными поливитаминами с микроэлементами);

- метаболическая терапия (анаболиками: **рибоксин, оротат калия** и др.);

- лечение дисбиоза кишечника и терапия других сопутствующих заболеваний.

Пневмонии

У больных с внебольничными и больничными пневмониями тяжелого течения, особенно при наличии сопутствующих заболеваний и у лиц старших возрастных групп, заболевание протекает, как правило, на фоне выраженной иммунной дисфункции. Таким больным необходимо дополнительное обследование для подбора иммунотерапии.

Bio Max

МАКСИМУМ

жизни, энергии, здоровья!

Био-Макс - новый витаминно-минеральный комплекс, созданный с учетом российских условий жизни, питания и экологии.

Всего одна таблетка Био-Макс в день позволяет распорядиться ресурсами организма максимально эффективно, укрепить иммунитет и повысить жизненный тонус.

30 таблеток, покрытых оболочкой

ПОЛЪВИТАМИННЫЙ КОМПЛЕКС

витамино-минеральный комплекс
ДЛЯ РОССИЙСКОЙ ЖИЗНИ

Per. № 00032001

В острый период проводят: иммунологическое обследование, детекцию инфектов с помощью ПЦР-метода, бактериологическое исследование мокроты, серологическое исследование антител к *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, вирусам, поражающим эпителий ВДП, вирусам герпесгруппы (HSV 1+2, CMV, EBV, HHV 6 и др.) в динамике болезни.

Иммунотерапию при пневмонии тяжелого течения проводят на фоне базовой антибиотикотерапии, симптоматической терапии и терапии сопутствующих заболеваний.

В острый период больным с пневмонией тяжелого течения показаны:

- детоксикация — экстренно и под контролем кислотно-щелочного состояния, показателей сердечной деятельности: гемодез, волювен, другие инфузионные растворы, при необходимости — плазмаферез: несколько процедур в зависимости от тяжести заболевания, гемосорбция;

- ЗИТ иммуноглобулинами внутривенно суммарно от 8 до 20 г IgG;

антиоксидантная терапия — витамины с антиоксидантной активностью парентерально (**аскорбиновая кислота** — до 2 г/сут, **витамины группы В**); витаминно-минеральные комплексы с АО; **мексидол** по 2 мл 2—3 раза в день внутримышечно, ИК с антиоксидантной активностью: **иммунофан** (при нарушениях в Т-звене иммунитета), или **полиоксидоний**, или **галавит**, или **глутаксим** — 10—14 дней и более;

- тимомиметики или ИЛ — по данным обследования: тактивин (**тимоген** и его аналоги и др.) или в тяжелых случаях 1—2 (до 5) инфузии **ронколейкина** по 0,5—1 млн ЕД.

Если пневмония вызвана *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae* — внутриклеточными микроорганизмами, к лечению целесообразно добавить: ИФН α (парентерально или в свечах, в среднем 2—3 млн ЕД/сут по схеме).

В фазе затихания процесса:

- при гипореактивности фагоцитов иммунотерапию можно дополнить **нуклеинатом натрия** (2—4 г/сут), **метилурацилом** (3—4 г/сут), **ликопидом** (10 мг/сут);

- применение ИК, которые использовались в остром периоде, продолжить;

- при пневмонии, вызванной *S. pneumoniae* или *M. pneumoniae*, при сохранных резервных способностях системы ИФН назначают один из индукторов синтеза ИФН: **амиксин**, или **циклоферон**, или **ридостин**.

В период выздоровления проводят:

- повторное иммунологическое обследование в динамике;

- поддерживающую иммунокоррекцию — по данным иммунологического обследования в динамике: **миелопад**, или **иммунал**, или **тимомиметики** в режиме 1—3 раза в неделю (см. таблицу);

- витаминотерапию, АО, метаболиты в поддерживающем или профилактическом режиме;

- при недостаточности фагоцитоза — повторные курсы **ликопида**, или **бронхомунала**, или **рибомунила** на фоне других ИК.

Таким образом, принципы иммунотерапии основываются на этиологии и патогенезе ВИД. После диагностики назначают по показаниям заместительную, комбинированную терапию, детоксикацию, применяют иммуномодуляцию и программную восстановительную терапию под контролем показателей иммунитета в динамике; наблюдают коррекцию осложнений и сопутствующих синдромов и заболеваний.

Примерная схема ведения больного с болезнями органов дыхания и клиническими маркерами ВИД (на фоне базовой терапии основного и сопутствующих заболеваний)

1. Диагностика (с иммунологическим обследованием в динамике) и дифференциальная диагностика иммунных расстройств; уточнение формы и тяжести ВИД, этиологических факторов, наличия или отсутствия сопутствующих и ассоциированных заболеваний.

2. Детоксикация (вид и длительность зависят от тяжести ВИД).

3. Иммуномодуляция или заместительная терапия (в зависимости от тяжести ВИД).

4. Антиоксидантная терапия.

5. При необходимости — специфическая противовирусная и противобактериальная терапия + системная энзимотерапия (**вобензим**, **флогензим**).

6. Иммунореабилитация (физические нагрузки, закаливание, метаболическая и антиоксидантная терапия, витаминотерапия, стимуляция специфического и неспецифического иммунитета, вакцинация, в том числе с использованием вакцин для местного и парентерального применения и др.).

7. Динамическое наблюдение.

Опыт работы лабораторий, отделов, кафедр и институтов клинической иммунологии показывает, что полноценное целенаправленное обследование больного, высокий профессионализм врача-иммунолога, который может адекватно оценить данные обследования и сопоставить их с клиникой заболевания, широкий спектр имеющихся сейчас иммунотропных лекарственных средств и немедикаментозных воздействий (например, экстракорпоральная детоксикация и иммунокоррекция) позволяют подобрать правильное и безопасное лечение и программу реабилитации, которые должны проводиться под иммунологическим контролем. Реализация таких программ значительно улучшает качество жизни больных, урежает число обострений заболевания и в определенной мере служит целям профилактики онкологических и аутоиммунных заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Добрица В.П., Ботерашвили Н.М., Добрица Е.В. Современные иммуномодуляторы для клинического применения. Руководство для врачей. — СПб.: Политехника, 2001. — 251 с.
2. Козлов В.К., Смирнов М.Н., Егорова В.Н., Лебедев М.Ф. Коррекция иммунореактивности рекомбинантным интерлейкином-2. Пособие для врачей. — СПб.: СПбГУ, 2001. — 24 с.
3. Лебедев В.В. Супероксидные основы патогенеза и терапии иммунных расстройств. В кн.: Проблемы патогенеза и терапии иммунных расстройств. Под ред. В.В.Лебедева. — Т. 1. — М., 2002. — С. 6—35.
4. Малашенкова И.К., Дидковский Н.А. Принципы иммунокорригирующей терапии вторичных иммунодефицитов, ассоциированных с хронической вирусно-бактериальной инфекцией // Русский медицинский журнал. — 2002. — Т.10, №21. — С. 973—977.
5. Малашенкова И.К., Дидковский Н.А., Левко А.А. К вопросу о роли индивидуального подбора иммунокорректоров // Фарматека. — 2004. — С. 118—122.
6. Медицинские стандарты (протоколы) диагностики и лечения больных с аллергическими заболеваниями и нарушениями иммунной системы. — М., 2000.
7. Нестерова И.В., Сепиашвили Р.И. Иммунотропные препараты и современная иммунотерапия в клинической иммунологии и медицине // Аллергология и иммунология. — 2000. — Т.1, №3. — С. 18—28.
8. Ширинский В.С., Старостина Н.М., Сенникова Ю.А., Малышева О.А. Проблемы диагностики и классификации вторичных иммунодефицитов // Аллергология и иммунология. — 2000. — Т. 1, №1. — С.62—70.
9. Ярилин А.А. Основы иммунологии. — М.: Медицина, 1999. — С. 607.