

Иммуномодулирующая терапия и респираторные вирусные инфекции: взгляд иммунолога

А.В.Караулов

ГБОУ ВПО "Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова" Минздрава России: 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4

Резюме

Актуальность поиска альтернативных методов, в частности основанных на модуляции иммунитета, определяется недостижимостью эффективного контроля над многими инфекционными заболеваниями с помощью этиотропных химиопрепаратов. В обзоре проанализированы рациональные подходы к иммунотерапии респираторных инфекций. Продемонстрирована возможность использования Гропринозина для профилактики и лечения респираторных инфекций и представлены рациональные схемы его применения.

Ключевые слова: респираторные инфекции, иммунотерапия, эффективность Гропринозина.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-1-106-111

Immunomodulating therapy and respiratory viral infections: an immunologist's point of view

A.V.Karaulov

State Institution "I.M.Sechenov First Moscow State Medical University", Healthcare Ministry of Russia: 2, build, 4, Bol'shaya Pirogovskaya ul., Moscow, 119991, Russia

Summary

This aim of this review was an analysis of rational approaches to development and implementation of immunomodulating drugs for therapy of respiratory infections. One of the most explored immune substances is inosine pranobex (Groprinosin). Inability to control many infectious diseases effectively using chemotherapeutic drugs determined the need to search for alternative methods based particularly on modulation of the immune system. Rational approaches to immune therapy of respiratory infections have been analyzed in this review. Groprinosin could be used for prevention and therapy of respiratory infections. Reasonable algorithms involving this agent have been demonstrated.

Key words: respiratory infections, immunotherapy, efficiency, Groprinosin.

Иммунотерапия обладает рядом следующих преимуществ перед традиционным антимикробным лечением:

- не оказывая непосредственного воздействия на патоген, иммуномодуляторы рассматриваются как возможное решение проблемы стремительного распространения множественной лекарственной устойчивости среди микробов;
- иммуномодуляция позволяет значительно расширить подходы к лечению пациентов с недостаточностью противоинфекционной защиты, у которых антимикробные препараты часто оказываются недостаточно эффективными;
- иммуностимулирующие средства, обладая потенциально широким спектром активности в отношении вирусов, бактерий, грибов и простейших, могут использоваться в качестве неспецифической экстренной терапии при появлении нового возбудителя или биологической атаке [1, 2].

Целью настоящего обзора явился анализ рациональных подходов к разработке и применению средств иммунотерапии респираторных инфекций с фокусом на один из изученных препаратов среди иммуностимулирующих соединений — Гропринозин (действующее вещество — инозин пранобекс — ИП).

В последние годы наметились новые подходы к иммунотерапии инфекционных заболеваний: первый из них связан с новыми исследованиями молекулярно-биологических механизмов развития иммунных нарушений и возможностей их коррекции для эффективной иммунной защиты против различных патогенов [3, 4]. При втором подходе используются новые данные о механизмах врожденного иммунитета и неиммунных формах защиты организма [5, 6].

Около 1 420 инфекционных агентов вызывают заболевания у человека, и это число постоянно возрастает, в т. ч. при респираторных инфекциях [3]. На смену традиционной стратегии усиления иммунитета, начало которой было положено *И.И.Мечниковым* при исследованиях феномена фагоцитоза, приходит понимание того, что избыточный иммунный ответ может представлять опасность не только возникновением аутоиммунных заболеваний, но и угрозу для жизни человека. Мукозальный иммунитет респираторного тракта является классическим примером тенденции к сохранению органоспецифического гомеостаза. Иммунный ответ ограничен эпителиальными клетками, благодаря чему бактерии могут элиминироваться факторами врожденного иммунитета

без избыточной воспалительной реакции. При частых вирусных респираторных заболеваниях и гриппе снижается барьерная функция дыхательных путей, усиливается гипериммунная реакция с избыточным воспалительным компонентом. В этих случаях иммуномодуляция должна быть направлена на восстановление способности к разрешению воспалительного процесса, при этом восстанавливается тканевая интеграция и изменяется направленность реагирования иммунной системы по типу Th1-ответа [7].

Наряду с усилением иммунорезистентности становится очевидной необходимость реализации стратегии, направленной на усиление толерантности к инфекции, что может иметь решающее значение при защите от многих респираторных патогенов. С учетом возрастающей резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам и иммунным факторам защиты при респираторных инфекциях остается актуальным применение препаратов, при воздействии которых не усиливается воспалительная реакция, а повышается иммуномодулирующая и противоинфекционная активность. Это позволит создать условия для эрадикации патогена без гиперергического иммунного ответа, ведущего к развитию избыточной воспалительной реакции.

Помимо особенностей молекулярных и клеточных мишеней действия, результат применения иммуномодулирующего средства определяется рядом факторов клеточного, организменного и популяционного уровней. Значительные фенотипические и генетические индивидуальные особенности восприимчивости к патогенам, динамичность иммунного ответа в процессе взаимодействия хозяина и возбудителя затрудняют разработку адекватных методов иммунотерапии. Реагируя на инвазию патогена, иммунная система постоянно претерпевает тонкие перестройки, поэтому введение одного и того же иммуномодулятора в разные периоды может оказывать различное влияние на противоинфекционный ответ [1, 2].

Респираторные инфекции являются ярким примером длительного и бездоказательного применения многих иммуномодуляторов для их профилактики и лечения. При неоправданном стремлении к стимуляции иммунной системы возникают лишь различные дисбалансы, возможно также и развитие различных форм иммунопатологии. Непонимание иерархии иммунной системы и сложных механизмов регуляции ее функции, ее роли в патогенезе многих иммунозависимых заболеваний лишь дискредитируют саму идею иммунокоррекции [8].

Важнейшей задачей является уточнение механизма действия иммуномодулятора даже при наличии доказательств его эффективности в плане профилактики и лечения респираторных инфекций. В то же время в силу плейотропного действия многих препаратов процесс достаточно сложен.

Неуклонный и повсеместный рост респираторных заболеваний, возрастание случаев сочетанной патологии, склонность к затяжному течению и хронизации процессов, формирование полирезистентности к лекарственным препаратам рассматривают-

ся как свидетельство ослабления всех систем защиты организма, но прежде всего иммунной. Отсюда следует, что контроль респираторных инфекций и их осложнений невозможен без коррекции иммунных нарушений с помощью соответствующих иммуномодулирующих лекарственных средств, при помощи которых в комбинации с другими препаратами восстанавливается функциональная активность иммунной системы [9]. Однако при использовании препаратов с недоказанной эффективностью и безопасностью идея иммунотерапии дискредитируется, а новые экспериментальные и иммунологические исследования заставляют пересмотреть целесообразность их назначения при ряде болезней.

Так, в исследованиях *Q. Wang et al.* показано, что воздействие на определенные звенья врожденного иммунитета может вызвать различную реакцию иммунной системы на антигены вирусов [10]. Доказано, что при стимуляции рецепторов врожденного иммунитета, которые в нормальном организме обеспечивают протективный иммунный ответ на вирусные антигены, усиливается воспаление в бронхах и провоцируется бронхообструкция. Возможно, усиление врожденного иммунного ответа может быть сопряжено с усилением воспалительной реакции, а обострение бронхиальной астмы (БА) вызывается не самим вирусом, а избыточным иммунным ответом организма на риновирусную инфекцию. При ослаблении врожденного иммунитета снижается воспаление в дыхательных путях и уменьшается реактивность бронхов. Исследования ученых из Мичигана заставляют задуматься над стратегией модуляции иммунного ответа и на другие респираторные вирусы у больных БА. Физиологическая трактовка данной работы может заключаться и в том, что ослабление иммунного ответа путем применения антагонистов рецепторов врожденного иммунитета является лучшей стратегией в лечении бронхообструктивного синдрома и предотвращения обострений БА в сравнении с общепринятой многодневной стимуляцией агонистами этих рецепторов [5].

Направленная иммунотерапия респираторных заболеваний при отсутствии строгой доказательной базы до недавнего времени оставалась лишь названием. Однако именно респираторные заболевания являются не только самой распространенной патологией среди инфекционных заболеваний, но и самой популярной с точки зрения назначения иммуномодуляторов. В инструкциях по применению большинства иммуномодуляторов острые респираторные вирусные заболевания внесены в перечень показаний; в многочисленных публикациях также отмечается их эффективность в комплексной терапии острых и хронических респираторных инфекций.

Клиническая эффективность иммуномодуляторов достаточно велика, но в случае их использования при многих заболеваниях, например рецидивирующих респираторных, требуются дополнительные исследования с позиции доказательной медицины.

При эффективной терапии иммунитет восстанавливается, но с помощью иммуномодулирующих препаратов

тот же результат достигается в более ранние сроки и с большей пользой для организма, т. к. при этом для элиминации возбудителя требуется гораздо меньший объем химиопрепаратов. В перспективе создания "идеальных" иммуномодуляторов — минимизация этиотропного лечения, и не только по экономическим соображениям. Хорошо известно (несмотря на устойчивую тенденцию к повышению доз и расширению возрастных рамок применяемых препаратов) ингибирующее действие антибактериальных препаратов (АБП) на эффекторы иммунитета и стимулирующее влияние на продукцию провоспалительных цитокинов. Также следует отметить, что, пожалуй, нет ни одной группы АБП, которая даже потенциально не обладала бы способностью оказывать нефротоксическое или другое тяжелое побочное действие.

Другая сфера применения иммуномодуляции основана на новой интерпретации понятий адекватного или неадекватного иммунного ответа. Так, адекватный ответ на вирусную инфекцию достигается назначением препаратов, обладающих одновременно противовирусным и иммуномодулирующим действием, что может ограничить избыточную активацию Т-клеток и / или способствовать переходу на новый цитокиновый профиль, например с Th2 на Th1 у детей и лиц с аллергическими заболеваниями, что является оптимальным для осуществления противовирусного действия [11]. Дополнительным требованием при применении таких иммуномодуляторов является клинически доказанная высокая противовирусная эффективность, безопасность, отсутствие побочных и канцерогенных эффектов, а также изученные схемы метаболизма и путей выведения из организма, возможность сочетания с другими лекарственными средствами, применяемыми при респираторных инфекциях.

К группе таких оптимальных иммуномодуляторов можно отнести синтетические аналоги инозина, предшественниками которых являются природные пурины. ИП, состоящий из соли параацетамидобензойной кислоты и N,N-диметиламино-2-пропанола и β -изомера инозина в соотношении 3 : 1, является одним из препаратов этой группы. ИП получен путем соединения инозина с вспомогательной молекулой, с помощью которой повышается его доступность для лимфоцитов и усиливаются иммуностимулирующие свойства [12].

Инозин — природное пуриновое соединение, присутствующее в пище и входящее в состав некоторых важных веществ: пуриновых коэнзимов, высокоэнергетических фосфатных соединений (аденозинтрифосфат, гуанозинтрифосфат) и циклических пуриновых нуклеотидов. Обладая противовоспалительным, анаболическим, метаболическим, антигипоксическим и антиаритмическим свойствами, инозин принимает участие в регуляции многих физиологических процессов в организме. По результатам клинических исследований показана его хорошая переносимость (практически отсутствует иммуногенность), что, по-видимому, обусловлено

близостью (родственностью) составляющих препарата к веществам, обнаруженным в организме [13]. Продукция радикалов супероксида ингибируется стимулированными нейтрофилами инозина. При воздействии ИП стимулируется дифференцировка Т-лимфоцитов в цитотоксические Т-клетки и Т-хелперы, повышаются продукция интерлейкина (IL)-1, -2, интерферона (IFN)- γ и функциональная активность клеток-киллеров, модулируется функция нейтрофилов и моноцитов, при этом усиливается хемотаксис макрофагов и фагоцитоз, тем самым нормализуются ключевые параметры врожденного иммунитета. В то же время при стимуляции дифференцировки В-лимфоцитов в плазматические клетки и усилении продукции антител в результате действия ИП повышается концентрация иммуноглобулинов G, A и M, а также поверхностных маркеров компонента и вируснейтрализующих антител [14].

Активация механизмов противовирусного иммунитета сопровождается подавлением синтеза вирусной РНК и ингибированием вирусной репродукции. Комплекс ИП, связываясь с рибосомами зараженной вирусом клетки, вызывает изменения их конфигурации. Клеточная РНК получает преимущества перед вирусной РНК в конкуренции за места связывания на рибосомах. Вирусная РНК транслируется неправильно или образуется нетранслируемая вирусная РНК. В итоге подавляется репликация вируса, повышается скорость транскрипции РНК лимфоцитов. Следовательно, Гроприносин обладает двойным механизмом противовирусного действия: подавляет репликацию ДНК и РНК вирусов и активирует противовирусный иммунитет.

В Международной анатомо-терапевтической-химической классификации лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения ИП зарегистрирован в группе иммуномодуляторов (L) и противомикробных антивирусных препаратов (J) для системного использования [15].

Успешное применение ИП при вирусных респираторных заболеваниях объясняется его комплексным воздействием. Показано, что препарат обладает противовирусным действием в отношении вирусов гриппа А и В. Ингибирующее влияние на репродукцию вирусов гриппа установлено как при предварительной обработке культуры клеток (профилактический режим), так и при внесении препарата непосредственно после инфицирования клеток (терапевтический режим). Экспериментально показаны высокая эффективность Гроприносина в отношении вирусов гриппа типа А, в т. ч. пандемического А / H1N1 (отмечено снижение репродукции вирусов на 3–4 lg ТЦПД 50,0 / 0,2 при обработке монослоя инфицированных клеток по профилактической схеме) и умеренная активность в отношении вирусов гриппа типа В [16].

Доказаны высокая безопасность Гроприносина; отсутствие антигенности, передозировки и гиперстимуляции иммунитета (обеспечивается физиологичный иммунный ответ). Препарат нетоксичен, хорошо переносится даже при длительных курсах

терапии. Совместим с АБП, IFN, противовирусными средствами. Применение Гропринозина возможно у пациентов всех возрастных групп (у детей — с 3 лет) на основании клинической симптоматики, без специальных иммунологических исследований. Эффективность ИП для лечения и профилактики респираторных инфекций у детей доказана по результатам отечественных и зарубежных исследований [13, 14, 16, 17].

Препарат выпускается в таблетках по 500 мг. Назначается *per os* после еды через равные промежутки времени (8 или 6 ч) 3–4 раза в сутки. Для лечения гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) у взрослых применяется по 2 таблетки 3 раза в сутки в течение 5–14 дней до исчезновения симптомов; у часто и длительно болеющих взрослых для поддерживающей терапии достаточно суточной дозы 1 г (по 1 таблетке 2 раза в день в течение 5–10 дней с последующим перерывом 8 дней, 3 курса терапии). Суточная доза у детей от 3 до 12 лет составляет 50 мг / кг массы тела (в среднем 1 таблетка на 10 кг массы тела 3 раза в день в течение 5–7 дней). У часто болеющих детей для поддерживающей терапии применяется суточная доза 500 мг (по 1 таблетке 1 раз в день в течение 5–10 дней с последующим перерывом 8 дней, 3 курса терапии). Возможны другие схемы использования Гропринозина. При острой герпетической инфекции препарат назначается в суточной дозе 3 г по 2 таблетки 3 раза в день в течение 5–10 дней до исчезновения симптомов, для профилактики рецидивов — суточная доза 1 г (1 таблетка 2 раза в день в течение 30 дней с последующим перерывом 8 дней). Повторные курсы можно проводить до 0,5 года.

В 2010 г. был представлен систематический обзор и метаанализ оценки клинической и иммунологической эффективности ИП при респираторных инфекциях у иммунокомпрометированных пациентов. Проанализировано 10 опубликованных исследований, в которых у детей и взрослых ($n = 2\,500$) ИП использовался с лечебно-профилактической целью. У больных ($n = 275$) применялись традиционные методы лечения острой респираторной инфекции. Пациенты были рандомизированы в группы плацебо ($n = 74$) и контроля ($n = 10$; здоровые). Кроме того, здоровые добровольцы ($n = 67$) были инфицированы вирусом гриппа / риновирусом на фоне применения ИП ($n = 34$) или плацебо ($n = 33$). Об эффективности ИП свидетельствовало снижение частоты новых эпизодов респираторных инфекций при профилактическом режиме приема, тяжести и длительности проявлений респираторных инфекций при назначении препарата в лечебном режиме на фоне восстановления нарушенных ключевых параметров врожденного и адаптивного иммунитета. Отмечено снижение (в 3–4 раза) частоты осложнений респираторных инфекций — острого бронхита, пневмонии и отита. В результате применения ИП / Гропринозина у детей на 93,5 % сократилась частота применения АБП и на 78,3 % — других неантибактериальных препаратов [18, 19].

Клинический, иммуномодулирующий и противовирусный эффекты ИП продемонстрированы у детей 5–14 лет с персистирующей атопической БА ($n = 60$): больные ОРВИ ($n = 30$) получали ИП по 50 мг / кг массы тела в 3 или 4 приема в течение 5–7 дней, остальные ($n = 30$) — только симптоматическую терапию [20]. На фоне приема Гропринозина уменьшились клинические проявления респираторной инфекции, отмечено также отсутствие вызываемых ими обострений БА. Установлена активация Th1-зависимого иммунного ответа с повышением продукции IFN- γ и IL-12 с последующей активацией эффекторных звеньев врожденного иммунитета. Частота выявления смешанных респираторных инфекций также снизилась с 46,7 до 26,7 %.

В исследованиях В.А. Крыжановского показано применение ИП (50 мг / кг массы тела в день в течение 8–9 нед.) у часто и длительно болеющих взрослых ($n = 12$) в качестве профилактики ОРВИ, а также у больных ХОБЛ ($n = 14$) при лечении ОРВИ (3 г в сутки в течение 5–7 дней). Установлено, что при использовании ИП в профилактическом режиме уменьшается частота развития и облегчается тяжесть течения ОРВИ, увеличивается период ремиссии. В терапевтическом режиме при приеме ИП сокращается длительность таких клинических проявлений, как боль в горле, насморк, кашель, быстрее нормализуется температура тела, ликвидируются симптомы интоксикации, ускоряется обратное развитие воспалительных процессов, предотвращается развитие осложнений [21].

Высокая эффективность Гропринозина при условии раннего начала лечения подтверждается клиническим опытом и данными проведенных исследований. При гриппе и других вирусных инфекциях, остром бронхите или обострении его хронической формы прием Гропринозина следует начинать при появлении первых признаков заболевания (недомогание, кашель, насморк). При раннем начале лечения гарантированы сокращение сроков и более легкое течение болезни. Даже при начале лечения на 2–3-й день заболевания снижается вероятность развития осложнений.

Вместе с тем в плацебо-контролируемом исследовании на тему профилактики острой рецидивирующей респираторной инфекции у детей 4–8 лет, проведенном J. Litzman *et al.* (1999), не обнаружено существенного различия выраженности клинических проявлений у пациентов групп ИП и плацебо [15]. Однако следует отметить, что данные клинические результаты были получены на основании записей в дневниках родителей, которые субъективно, на свое усмотрение, без анкет регистрировали клинические признаки ОРВИ. На фоне применения препарата отмечено повышение числа Т-лимфоцитов (CD3⁺-, CD4⁺- и CD8⁺-клеток) в крови.

Аналогичные данные динамики параметров клеточного иммунитета представлены M. Golebiowska-Wawrzyniak *et al.* по результатам обследования детей с неблагоприятным преморбидным фоном и рецидивирующими респираторными инфекциями [14].

Заключение

Таким образом, ИП (Гроприносин) является эффективным иммуномодулятором даже в случае аллергических заболеваний, при которых целью иммунотерапии является не только ликвидация инфекционного очага, но и снижение выраженности воспалительной реакции, а также улучшение клинической картины основного заболевания. Показано, что при включении Гропринозина в комплексную терапию респираторных инфекций локализуются очаги инфекции, снижается риск развития осложнений, частота и длительность повторных заболеваний ОРВИ, уменьшается потребность в АБП и противовоспалительной терапии.

Литература

1. Караулов А.В., Калюжин О.В. Иммунотерапия инфекционных болезней: проблемы и перспективы. *Терапевтический архив*. 2013; 11: 100–108.
2. Treating infectious diseases in a microbial world: Report of two workshops on novel antimicrobial therapeutics. Washington: *National Academies Press*; 2006.
3. Marie-Thérèse Labro. Labro Immunomodulation and infection: back to the future. *Exp. Rev. Anti-infect. Ther.* 2012; 10 (3): 245–247.
4. Schneider D.S., Ayres J.S. Two ways to survive infection: what resistance and tolerance can teach us about treating infectious diseases. *Nat. Rev. Immunol.* 2008; 8 (11): 889–895.
5. Караулов А.В. Усиливать ли иммунный ответ при респираторных инфекциях у детей с аллергическими заболеваниями? Данные научных исследований и их значение для клинической практики. *Вопросы современной педиатрии*. 2011; 10 (6): 166–169.
6. Караулов А.В., Калюжин О.В. Иммунотропные препараты: принципы применения и клиническая эффективность. М.: *МЦФЭР*; 2007.
7. Караулов А.В., Сокуренок С.И., Калюжин О.В., Евсегнеева И.В. Направленная регуляция иммунных реакций в профилактике и лечении заболеваний человека. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2000; 1: 7–13.
8. Караулов А.В., Сокуренок С.И., Бармотин В.Г. Принципы иммунотерапии и иммунореабилитации рецидивирующих респираторных заболеваний. *Лечащий врач*. 2000; 1: 44–45.
9. Караулов А.В. Иммуномодуляция при респираторных инфекциях: от понимания целей и механизмов действия к клинической эффективности. *Детские инфекции*. 2012; 11 (3): 139–144.
10. Wang Q., Miller D.J., Bowman E.R. et al. MDA5 and TLR3 Initiate Pro-Inflammatory Signaling Pathways Leading to Rhinovirus-Induced Airways Inflammation and Hyper-responsiveness. *PLoS Pathog.* 2011; 7 (5): e1002070. DOI: 10.1371/journal.ppat.1002070.
11. Караулов А.В., Калюжин О.В., Евсегнеева И.В. и др. Эволюция Т-клеточных парадигм при иммунозависимых заболеваниях. *Аллергология и иммунология*. 2011; 12 (2): 196–198.
12. Ершов Ф. И. Антивирусные препараты. М.: *Медицина*; 1998.
13. Караулов А.В. Иммуномодуляторы в профилактике и лечении респираторных инфекций у детей. *Фарма-тека*. 2012; 1: 43–47.
14. Golebiowska-Wawrzyniak M., Markiewicz K., Kozar A. et al. Immunological and clinical study on therapeutic efficacy of inosine pranobex. *Pol. Merkur. Lek.* 2005; 19 (111): 379–382.
15. Litzman J., Lokaj J., Krejci M. et al. Isoprinosine does not protect against frequent respiratory tract infections in childhood. *Eur. J. Pediatr.* 1999; 158: 35–37.
16. Сергиенко Е.Н., Шмелева Н.П., Германенко И.Г. и др. Грипп у детей: клинко-эпидемиологические особенности и новые возможности терапии. *Медицинские новости*. 2009; 14: 1–4.
17. Исаков В.А., Исаков Д.В. Перспективы терапии респираторных инфекций у часто болеющих пациентов. *Пульмонология*. 2014; 4: 118–124.
18. Осидак Л.В., Зарубаев В.В., Образцова Е.В. и др. Изопринозин в терапии ОРВИ у часто болеющих детей. *Детские инфекции*. 2008; 4: 35–41.
19. Елисеева М.Ю., Царев В.Н., Масихи К.Н. и др. Эффективность вспомогательной иммунотерапии у пациентов с иммунодефицитом и часто болеющих детей: систематический обзор и метаанализ применения инозина пранобекса при ОРВИ. *Русский медицинский журнал*. 2010; 18 (5: 369): 313–320.
20. Булгакова В.А., Балаболкин И.И., Катосова Л.К. и др. Оценка эффективности применения иммуномодулятора комбинированного действия инозина пранобекса для профилактики респираторных инфекций у детей с аллергией. *Вопросы педиатрической фармакологии*. 2010; 7 (5): 30–37.
21. Крыжановский В.А. Применение Гропринозина для профилактики и лечения ОРВИ у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Медицина*. 2006; 3: 74–78.

Поступила 12.02.15
УДК [616.2:578.8]-085.275

References

1. Karaulov A.V., Kalyuzhin O.V. Immunotherapy of infectious diseases: questions and perspectives. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2013; 11: 100–108 (in Russian).
2. Treating infectious diseases in a microbial world: Report of two workshops on novel antimicrobial therapeutics. Washington: *National Academies Press*; 2006.
3. Marie-Thérèse Labro. Immunomodulation and infection: back to the future. *Exp. Rev. Anti-infect. Ther.* 2012; 10 (3): 245–247.
4. Schneider D.S., Ayres J.S. Two ways to survive infection: what resistance and tolerance can teach us about treating infectious diseases. *Nat. Rev. Immunol.* 2008; 8 (11): 889–895.
5. Karaulov A.V. Is it worth to enhance immune response in children with respiratory infections and allergic disease? Findings from scientific researches and their role for clinical practice. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2011; 10 (6): 166–169 (in Russian).
6. Karaulov A.V., Kalyuzhin O.V. Immuntropic drugs: the basis for use and clinical efficacy. Moscow: *MTsFER*; 2007 (in Russian).
7. Karaulov A.V., Sokurenko S.I., Kalyuzhin O.V., Evsegneeva I.V. Napravlenaya Targeted regulation of immune reactions for prevention and therapy of human diseases. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya*. 2000; 1: 7–13 (in Russian).

8. Karaulov A.V., Sokurenko S.I., Barmotin V.G. The basis for immunotherapy and immunorehabilitation of recurrent respiratory infections. *Lechashchiy vrach*. 2000; 1: 44–45 (in Russian).
9. Karaulov A.V. Immunomodulation of respiratory infections: from understanding the goals and mechanisms of actions to clinical efficacy. *Detskie infektsii*. 2012; 11 (3): 139–144 (in Russian).
10. Wang Q., Miller D.J., Bowman E.R. et al. MDA5 and TLR3 Initiate Pro-Inflammatory Signaling Pathways Leading to Rhinovirus-Induced Airways Inflammation and Hyper-responsiveness. *PLoS Pathog*. 2011; 7 (5): e1002070. DOI: 10.1371/journal.ppat.1002070.
11. Karaulov A.V., Kalyuzhin O.V., Evsegneeva I.V. et al. Evolution of T-cell-related paradigm in immune-related disorders. *Allergologiya i immunologiya*. 2011; 12 (2): 196–198 (in Russian).
12. Ershov F.I. Antiviral drugs. Moscow: *Meditcina*; 1998 (in Russian).
13. Karaulov A.V. Immunomodulators in prevention and treatment of respiratory infections in children. *Farmateka*. 2012; 1: 43–47 (in Russian).
14. Golebiowska-Wawrzyniak M., Markiewicz K., Kozar A. et al. Immunological and clinical study on therapeutic efficacy of inosine pranobex. *Pol. Merkur. Lek*. 2005; 19 (111): 379–382.
15. Litzman J., Lokaj J., Krejci M. et al. Isoprinosine does not protect against frequent respiratory tract infections in childhood. *Eur. J. Pediatr*. 1999; 158: 35–37.
16. Sergienko E.N., Shmeleva N.P., Germanenko I.G. et al. Influenza in children: clinical and epidemiological features and novel approaches to therapy. *Meditzinskie novosti*. 2009; 14: 1–4 (in Russian).
17. Isakov V.A., Isakov D.V. Therapeutic perspectives for frequent recurrent respiratory infections. *Pul'monologiya*. 2014; 4: 118–124 (in Russian).
18. Osidak L.V., Zarubaev V.V., Obraztsova E.V. et al. Isoprinosine for treatment of frequent recurrent acute respiratory viral infections in children. *Detskie infektsii*. 2008; 4: 35–41 (in Russian).
19. Eliseeva M.Yu., Tsarev V.N., Masikhi K.N. et al. Efficacy of adjuvant immunotherapy in immunocompromised patients and children. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2010; 18 (5: 369): 313–320 (in Russian).
20. Bulgakova V.A., Balabolkin I.I., Katosova L.K. et al. Evaluation of efficacy of an immunomodulator with combined mechanisms inosine pranobex for prevention of respiratory infections in children with allergic disease. *Voprosy pediatricheskoy farmakologii*. 2010; 7 (5): 30–37 (in Russian).
21. Kryzhanovskiy V.A. Groprinosine for prevention and treatment of acute respiratory viral infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Meditcina*. 2006; 3: 74–78 (in Russian).

Received February 12, 2015
UDC [616.2:578.8]-085.275

Информация об авторе

Караулов Александр Викторович – д. м. н., профессор, зав. кафедрой клинической иммунологии и аллергологии ГБОУ ВПО "Первый Московский государственный медицинский университет; тел.: (967) 119-88-33; e-mail: drkaraulov@mail.ru

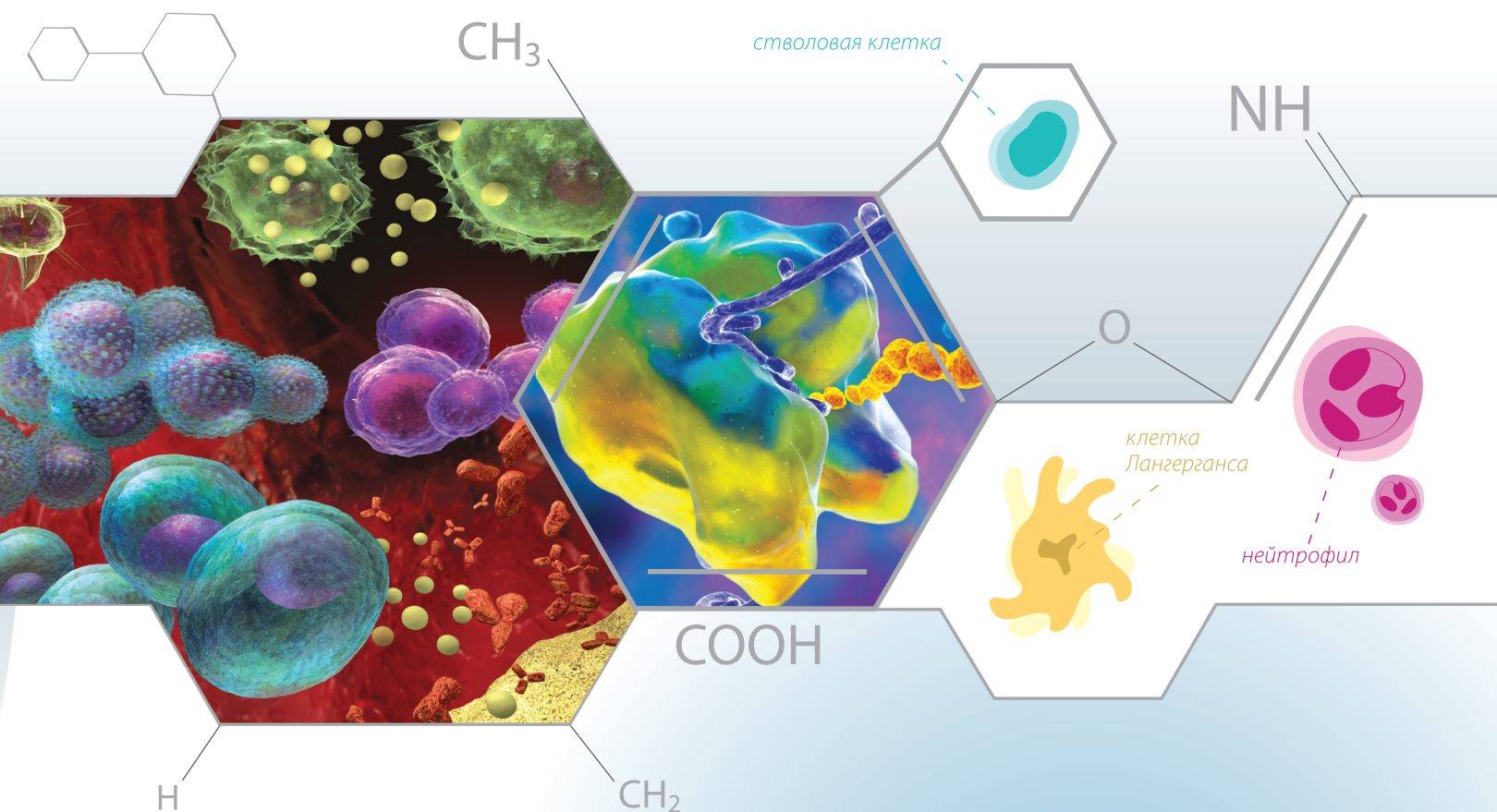
Author information

Karaulov Aleksandr Viktorovich, MD, Professor, Head of Department of Clinical Immunology and Allergology, State Institution "I.M.Sechenov First Moscow State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; Associate Member of Russian Academy of Medical Science; tel.: (967)119-88-33; e-mail: drkaraulov@mail.ru

ГРОПРИНОСИН®

инозин пранобекс, таблетки 500 мг № 20, № 30 и № 50

**Иммуностимулирующий препарат
с противовирусной активностью¹**



Уникальное двойное действие

- Блокирует размножение вирусов¹
- Активирует противовирусный иммунитет¹

Для комплексной терапии вирусных инфекций

1. Инструкция по применению препарата Гроприносин



ГЕДЕОН РИХТЕР

Представительство ОАО «Геден Рихтер» (Венгрия): г. Москва, 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8
Тел.: (495) 987-15-55, Факс: (495) 987-15-56 e-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru

На правах рекламы