



Возможности контроля респираторных инфекций и современные концепции иммуномодуляции

А.В. Караулов

Адрес для переписки: Александр Викторович Караулов, drkaraulov@mail.ru

Доказана возможность контроля респираторных инфекций с помощью методов, основанных на модуляции иммунных реакций. В статье проанализирована концепция иммуномодуляции, предусматривающая направленную регуляцию системы цитокинов. Рассмотрены также новый феномен тренированного иммунитета и возможности адаптации компонентов врожденного иммунитета при назначении традиционных иммуномодулирующих средств. Индукция памяти в рамках врожденного иммунного ответа может объяснить некоторые механизмы иммунокорректирующих эффектов неспецифических иммуномодуляторов. В свете этих парадигм изложены механизмы действия Гроприносина – иммуномодулятора с противовирусной активностью. Применение иммуномодуляторов способствует снижению частоты и тяжести респираторных заболеваний, предотвращению возможных осложнений. Продемонстрирована возможность использования Гроприносина в целях профилактики и лечения респираторных инфекций у часто болеющих детей, представлены рациональные схемы его применения.

Ключевые слова: респираторные инфекции, иммунотерапия, концепции иммуномодуляции, эффективность Гроприносина

Следствием бесконтрольного и необоснованного применения этиотропных химиотерапевтических методов в борьбе с бактериальными инфекциями стало появление микробов с множественной лекарственной устойчивостью. Высокая изменчивость вирусов, быстрая селекция и экспансия штаммов, резистентных к противовирусным средствам, значительно ускорили поиск иных направлений терапии/профилактики инфекционных болезней, в частности основанных на модуляции иммунитета. Направленная иммуномодуляция базируется на данных о механизмах и клинической эффективности иммуномодуляторов различной природы [1–3]. Механизмы, обеспечивающие формирование длительно действующего адаптивного иммунитета после перенесенного инфекционного заболевания или вакцинации, в целом понят-



ны и не вызывают сомнений. Напротив, информация о том, что курсовое применение неспецифических иммунокорректоров способно индуцировать стойкое состояние повышенной сопротивляемости вторжению патогенов, не находила объяснения в рамках общепринятых представлений об иммунной памяти и функциях врожденного иммунитета. Такую информацию следует рассматривать в свете модернизации ключевых иммунологических парадигм, затрагивающих специфичность/неспецифичность, а также особенности/сходство/взаимосвязь адаптивных и врожденных иммунных реакций.

Неспособность формировать память традиционно считалась главным отличием врожденного и адаптивного иммунитета. Однако результаты ряда исследований, проведенных на растениях, беспозвоночных и млекопитающих, убедительно доказали существование иммунной памяти в рамках врожденного противоинфекционного ответа, механизмы которой принципиально отличаются от таковых адаптивного иммунитета [4–6]. В связи с этим предпринимается попытка распространить новые представления о механизмах иммунной памяти, обуславливающих более эффективный и быстрый ответ на повторную встречу с патогеном, на данные клинических исследований, полученных при использовании иммуномодуляторов у детей [7].

Представления о неспецифичности врожденного иммунитета развиваются. Описаны различные классы паттернраспознающих рецепторов (PRR) – Toll-подобных рецепторов (TLR), лектиновых рецепторов C-типа (CLR), NOD-подобных рецепторов (NLR) и RIG-I-хеликаз, присутствующих на поверхности, в эндосомах и цитоплазме лейкоцитов и других клеток. Эти рецепторы специфически распознают патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMP) – высококонсервативные молекулы, общие

для большого числа возбудителей инфекций, принадлежащих к разным таксономическим группам, и тем самым запускают активацию клеток врожденной иммунной системы.

Таким образом, в основе широкого спектра противоинфекционного действия врожденного иммунитета лежит специфическое лиганд-рецепторное взаимодействие. Кроме того, помимо ключевой роли в ранней защите от инфекций врожденный иммунный ответ играет существенную роль в инициации и регуляции приобретенных иммунных реакций.

Пересматриваются и представления о том, что врожденный иммунный ответ не способствует приобретению памяти, помогающей организму более действенно противостоять болезнетворным микробам впоследствии. Это основано на данных о повышении эффективности иммунного ответа после повторного заражения беспозвоночных, например тараканов, жуков и креветок, у которых адаптивный иммунитет в классическом представлении вообще отсутствует. Беспозвоночные обладают способностью не только интенсивнее отвечать на вторичные инфекционные вызовы, но и передавать повышенную сопротивляемость потомству. Установлено, что механизмы формирования врожденной иммунной памяти могут быть использованы для вакцинации беспозвоночных [2, 3, 8].

Молекулярный механизм формирования тренированного иммунитета опосредован активацией бета-глюканами, входящими в состав клеточной стенки *Candida albicans*, дектин-1/Raf-1-зависимого биологического каскада, приводящего к активации триметилирования H3K4 и эпигенетическому перепрограммированию моноцитов/макрофагов [8]. Благодаря возможности альтернативного сплайсинга генов рецепторов врожденного иммунитета, формированию пула НК-клеток памяти и перепрограммированию моноцитов/мак-

рофагов возможно эффективное применение иммуномодуляторов при рецидивирующих вирусных инфекциях.

Именно у детей с рецидивирующими вирусными респираторными инфекциями, или у часто болеющих детей (ЧБД), как принято их называть в нашей стране, широко применяются иммуномодуляторы. Оценка подобной терапии может проводиться как с позиций доказательной медицины, так и с позиций возможной коррекции выявляемых нарушений мукозального иммунитета, в ряде случаев приводящих к развитию осложнений (синуситов, отитов, бронхитов) [9, 10].

Кроме того, иммуномодуляция позволяет значительно расширить подходы к лечению пациентов с недостаточностью противоинфекционной защиты, у которых антимикробные препараты часто оказываются недостаточно эффективными. Наконец, 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 атаки [11, 12].

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 различные периоды может по-разному влиять на противоинфекционный ответ. Применительно к ЧБД назначение иммуностимулирующих препаратов ограничивается недостаточной доказательной базой эффективности большинства иммуномодуляторов и отсутствием надежных лабораторных критериев для их назначения.



Тем не менее дефекты в системе мукозального иммунитета, отмеченные у длительно и часто болеющих детей, могут служить стартовым механизмом формирования хронической воспалительной патологии, в том числе бронхиальной астмы. Именно поэтому профилактические мероприятия, направленные на усиление защитных свойств слизистых оболочек верхних дыхательных путей, должны решаться с помощью иммуномодуляторов с комплексными механизмами действия, реально препятствующих проникновению патогенных микроорганизмов в организм человека. Применение иммуномодуляторов позволяет снижать частоту и тяжесть респираторных заболеваний, предотвращать развитие возможных осложнений [9, 11].

Клинический опыт подтверждает, что при наличии аллергических заболеваний у ЧБД можно применять иммуномодуляторы. Так, до 80% обострений бронхиальной астмы связаны с риновирусной инфекцией. Поэтому важны препараты, обладающие одновременно иммуномодулирующими и противовирусными свойствами [13]. Эффективная терапия способствует восстановлению иммунитета. Но на фоне применения иммуностропных препаратов тот же результат гарантирован в более короткие сроки. Элиминации возбудителя удастся достичь за счет меньшего объема химиопрепаратов. В перспективе создание идеальных иммуномодуляторов приведет к минимизации этиотропного лечения, что важно не только исходя из экономических соображений. Хорошо известны факты (последние годы накапливаются сведения ввиду постоянной тенденции к повышению доз и расширению возрастных рамок применяемых препаратов) ингибирующего действия антибиотиков на эффекторы иммунитета и стимулирующего влияния на продукцию провоспалительных цитокинов. Следует также отметить, что, пожалуй, нет ни одной группы антибиотиков, которая

хотя бы потенциально не обладала способностью оказывать нефротоксическое или иное тяжелое побочное действие.

Другая сфера применения иммуномодуляции основана на новом понимании адекватного или неадекватного иммунного ответа. Так, адекватный ответ на вирусную инфекцию достигается при использовании препаратов, одновременно обладающих противовирусным и иммуномодулирующим действием. Это ограничивает избыточную активацию Т-клеток и/или способствует переходу на новый цитокиновый профиль, например с Th2 на Th1 у детей и лиц с аллергическими заболеваниями, что оптимально для осуществления противовирусного действия [14, 15].

К дополнительным требованиям при применении таких иммуномодуляторов относятся 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 оптимальных иммуномодуляторов можно отнести синтетические аналоги инозина, предшественниками которых являются природные пурины. Среди препаратов этой группы следует выделить Гроприносин (инозин пранобекс, компания-производитель «Гедеон Рихтер»). Этот синтетический аналог инозина состоит из соли пара-ацетамидобензойной кислоты и N,N-диметиламино-2-пропанола и бета-изомера инозина в соотношении 3:1, получен путем соединения инозина с вспомогательной молекулой, которая повышает доступность инозина для лимфоцитов и усиливает его иммуностимулирующие свойства [15, 16].

Инозин – природное пуриновое соединение. Инозин содержится в пище и входит 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. Как показали результаты клинических исследований, он хорошо переносится (практически неиммуногенный), что скорее всего обусловлено близостью (родственностью) компонентов препарата, обнаруженных в организме [17]. Инозин ингибирует продукцию радикалов супероксида стимулированными нейтрофилами. Инозин пранобекс – синтетический аналог инозина, полученный путем соединения инозина с вспомогательной молекулой, которая, как уже отмечалось, повышает доступность инозина для лимфоцитов и усиливает его иммуностимулирующие свойства. Инозин пранобекс, стимулируя дифференцировку Т-лимфоцитов в цитотоксические Т-клетки и Т-хелперы, повышает продукцию интерлейкинов 1 и 2, интерферона гамма и функциональную активность клеток-киллеров. Инозин пранобекс также модулирует функцию нейтрофилов и моноцитов, усиливая хемотаксис макрофагов и фагоцитоз, нормализуя ключевые параметры врожденного иммунитета. В то же время, стимулируя дифференцировку В-лимфоцитов в плазматические клетки и повышая продукцию антител, препарат повышает концентрации иммуноглобулинов G, A и M, а также поверхностных маркеров комплемента и вируснейтрализующих антител [18]. Активация механизмов противовирусного иммунитета сопровождается подавлением синтеза вирусной РНК, что сопровождается ингибированием вирусной репродукции. Комплекс «инозин пранобекс», связываясь с рибосомами зараженной вирусом клетки, вызывает изменения их конфигу-



рации. 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-терапевтическо-химической классификации лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения инозин пранобекс зарегистрирован в группе иммуномодуляторов (L) и противомикробных противовирусных препаратов (J) для системного использования.

Комплексное действие инозина пранобекса объясняет его успешное применение при вирусных респираторных заболеваниях. Показано, что препарат характеризуется противовирусным действием в отношении вирусов гриппа А и В. Ингибирующее влияние на репродукцию вирусов гриппа выявлено как при предварительной обработке культуры клеток (профилактический режим), так и при внесении препарата непосредственно после инфицирования клеток (терапевтический режим). Экспериментально доказаны высокая эффективность Гроприносина в отношении вирусов гриппа типа А, в том числе пандемического А (H1N1) (снижал репродукцию вирусов на 3–4 lg ТЦПД (титр вируса, выраженный в тканевых цитопатических дозах) 50/0,2 при обработке монослоя инфицированных клеток по профилактической схеме), и умеренная активность в отношении вирусов гриппа типа В [19].

Доказана высокая безопасность Гроприносина. Он не обладает антигенностью, не вызывает передозировку и гиперстимуляцию иммунитета (обеспечивает физиологичный иммунный ответ).

Препарат не токсичен, хорошо переносится даже при длительных курсах терапии, совместим с антибиотиками, интерферонами, противовирусными средствами. Гроприносин можно назначать без специальных иммунологических исследований, основываясь на клинической симптоматике, и применять у пациентов всех возрастных групп (у детей с трех лет). Эффективность инозина пранобекса в лечении и профилактике острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) у детей изучали в течение многих лет [20].

На фоне применения Гроприносина у детей, включая лиц с неблагоприятным преморбидным фоном, сокращалась продолжительность практически всех симптомов заболевания, в том числе температурной реакции, интоксикации и катаральных явлений в носоглотке. Причем продолжительность эпизодов ОРВИ не превышала шести – восьми дней у 64–70% детей, принимавших препарат, что существенно превосходило аналогичный показатель у детей контрольной группы (4–25%) [19].

Препарат выпускается в таблетках по 500 мг. Его назначают перорально после еды через равные промежутки времени (шесть или восемь часов) три-четыре раза в сутки. При гриппе и других ОРВИ взрослым назначают в сутки по 50 мг/кг массы тела (обычно по две таблетки три раза в день) в течение пяти – семи дней. У детей от трех до 12 лет лечебная суточная доза составляет 50 мг/кг массы тела, в среднем одна таблетка на 10 кг массы тела три раза в день в течение пяти – семи дней.

Возможны другие схемы использования Гроприносина. При острой герпетической инфекции препарат назначают в суточной дозе 3 г по две таблетки три раза в день в течение пяти – десяти дней до исчезновения симптомов, в целях профилактики – в суточной дозе 1 г по одной таблетке два раза в день в течение 30 дней с последующим восьмидневным перерывом. Повторные курсы можно проводить до полугода.

В 2010 г. был представлен систематический обзор и метаанализ оценки клинической и иммунологической эффективности инозина пранобекса при респираторных инфекциях у иммунокомпрометированных пациентов. Проанализированы результаты десяти опубликованных исследований, в которых у 2500 участников (детей и взрослых) инозин пранобекс использовали с лечебно-профилактической целью. 275 больных применяли традиционные методы лечения ОРВИ. 74 пациента составили группу плацебо, а десять здоровых детей – группу контроля. Кроме того, 67 здоровых добровольцев были инфицированы вирусом гриппа/риновирусом на фоне применения инозина пранобекса (n = 34) или плацебо (n = 33). Снижение частоты новых эпизодов респираторных инфекций при профилактическом режиме приема, уменьшение тяжести и длительности проявлений респираторных инфекций при использовании препарата в лечебном режиме на фоне восстановления нарушенных ключевых параметров врожденного и адаптивного иммунитета свидетельствовали об эффективности инозина пранобекса. Более того, в три-четыре раза снизилась частота осложнений респираторных инфекций – острого бронхита, пневмонии и отита. В результате применения инозина пранобекса (Гроприносина) удалось сократить частоту использования антибиотиков у детей на 93,5%, других неантибактериальных препаратов – на 78,3% [20, 21].

Клинический, иммуномодулирующий и противовирусный эффекты инозина пранобекса наблюдали у 60 детей в возрасте от пяти до 14 лет с персистирующей атопической бронхиальной астмой. 30 больных при ОРВИ получали инозин пранобекс по 50 мг/кг массы тела на три или четыре приема в течение пяти – семи дней, 30 больных – только симптоматическую терапию [21]. Показано, что на фоне приема Гроприносина уменьшаются клинические про-



Гроприносин не обладает антигенностью, не вызывает передозировку и гиперстимуляцию иммунитета (обеспечивает физиологичный иммунный ответ), не токсичен, хорошо переносится даже при длительных курсах терапии, совместим с антибиотиками, интерферонами, противовирусными средствами. Препарат можно назначать без специальных иммунологических исследований, основываясь на клинической симптоматике, и применять у пациентов всех возрастных групп

явления респираторной инфекции и предупреждается развитие вызываемых ими обострений бронхиальной астмы. Установлена активация Th1-зависимого иммунного ответа с повышением продукции интерферона гамма и интерлейкина 12 с последующей активацией эффекторных звеньев врожденного иммунитета. Частота выявления смешанных респираторных инфекций также снижается с 46,7 до 26,7%. Клинический опыт и данные этих исследований подтверждают, что, чем раньше начато лечение, тем выше его эффективность. При гриппе, других вирусных инфекциях, остром или обострении хронического бронхита прием Гроприносина начинают при появлении первых признаков заболевания (недомо-

гание, кашель, насморк). Раннее начало лечения гарантирует сокращение сроков и более легкое течение болезни. Даже при начале лечения на второй-третий день заболевания снижается вероятность развития осложнений.

При изучении иммунного статуса авторы отметили повышение числа Т-лимфоцитов (CD3+-, CD4+- и CD8+-клеток) в периферической крови на фоне применения препарата [22]. Аналогичные данные по динамике параметров клеточного иммунитета представили М. Golebiowska-Wawrzyniak и соавт. по результатам обследования детей с неблагоприятным преморбидным фоном и рецидивирующими респираторными инфекциями [16].

Клинические наблюдения указывают на целесообразность более раннего применения иммуномодуляторов одновременно с этиотропной химиотерапией. При этом зачастую результаты более углубленных иммунологических исследований подтверждают корригирующую роль комплексной терапии, что невозможно определить в условиях обычного иммунологического мониторинга. Иммуномодуляторы могут использоваться и в целях иммунопрофилактики и иммунореабилитации. На этих этапах их часто назначают в виде монотерапии. Причем данные иммунного статуса не должны быть единственным критерием для их применения. Так, у практически здоровых лиц могут выявляться различные изменения при иммунодиагностическом обследовании, что не должно рассматриваться как основание для применения

иммуномодуляторов. Напротив, после перенесенной тяжелой респираторной инфекции, сопряженной с различными стрессовыми воздействиями, каждый человек нуждается в иммунореабилитации независимо от результатов иммунологического обследования, как правило проводимого в ограниченном объеме [23, 24].

Представленные исследования свидетельствуют о возможном применении препарата у ЧБД с отягощенным преморбидным фоном. Прослеживаются тенденции к сокращению длительности и облегчению тяжести ОРВИ на фоне применения Гроприносина, что является важнейшим подтверждением его эффективности. Помимо клинической эффективности в большом числе работ продемонстрирован хороший профиль безопасности препарата – очень низкий уровень побочных действий и отсутствие мутагенности.

Таким образом, инозин прабонекс – эффективный иммуномодулятор, применение которого оправдано даже при аллергических заболеваниях, когда целью иммунотерапии является не только ликвидация инфекционного очага, но и снижение выраженности воспалительной реакции и улучшение клинической картины основного заболевания. Включение Гроприносина в комплексную терапию респираторных инфекций позволяет обеспечить локализацию очагов инфекции, снизить риск развития осложнений, а также уменьшить потребность в антибактериальных и противовоспалительных препаратах. 🍌

Литература

1. Караулов А.В., Калюжин О.В. Иммуноterapia инфекционных болезней: проблемы и перспективы // Терапевтический архив. 2013. Т. 85. № 11. С. 100–108.
2. Пинегин Б.В., Ильина Н.И., Лусс Л.В. и др. Полиоксидоний в клинической практике. Терапия, хирургия, гинекология, урология, онкология / под ред. А.В. Караулова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
3. Кузнецов В.П., Караулов А.В. Лейкинферон – механизмы терапевтического действия и тактика иммунокор-

рекции // International Journal on Immunorehabilitation. 1998. № 10. С. 66–73.

4. Quintin J., Cheng S.C., van der Meer J.W., Netea M.G. Innate immune memory: towards a better understanding of host defense mechanisms // Curr. Opin. Immunol. 2014. Vol. 29. P. 1–7.
5. Netea M.G., Quintin J., van der Meer J.W. Trained immunity: a memory for innate host defense // Cell. Host. Microbe. 2011. Vol. 9. № 5. P. 355–361.
6. Sun J.C., Ugolini S., Vivier E. Immunological memory within the innate immune system // EMBO J. 2014. Vol. 33. № 12. P. 1295–1303.



7. Калюжин О.В. Феномен тренированного иммунитета и механизмы действия неспецифических иммуномодуляторов // Российский аллергологический журнал. 2015. № 4. С. 45–51.
8. Levy O., Netea M.G. Innate immune memory: implications for development of pediatric immunomodulatory agents and adjuvanted vaccines // *Pediatr. Res.* 2014. Vol. 75. № 1–2. P. 184–188.
9. Feleszko W., Ruszczyński M., Zalewski B.M. Non-specific immune stimulation in respiratory tract infections. Separating the wheat from the chaff // *Paediatr. Respir. Rev.* 2014. Vol. 15. № 2. P. 200–206.
10. Новиков В.В., Евсегнеева И.В., Караулов А.В., Барышников А.Ю. Растворимые формы мембранных антигенов клеток иммунной системы при социально-значимых заболеваниях. Исследование их роли при вирусных инфекциях // Российский биотерапевтический журнал. 2005. № 3. С. 131–142.
11. Караулов А.В. Какие иммуномодуляторы необходимы часто болеющим детям? От понимания механизмов действия препарата к клинической эффективности // Вопросы современной педиатрии. 2014. Т. 13. № 1. С. 119–123.
12. Караулов А.В., Сокурено С.И., Бармотин В.Г. Принципы иммунотерапии и иммунореабилитации рецидивирующих респираторных заболеваний // *Лечащий врач.* 2000. № 1. С. 44–45.
13. Караулов А.В. Усилить ли иммунный ответ при респираторных инфекциях у детей с аллергическими заболеваниями? Данные научных исследований и их значение для клинической практики // Вопросы современной педиатрии. 2011. Т. 10. № 6. С. 166–169.
14. Караулов А.В., Калюжин О.В., Евсегнеева И.В. и др. Эволюция Т-клеточных парадигм при иммунозависимых заболеваниях // *Аллергология и иммунология.* 2011. Т. 12. № 2. С. 196–198.
15. Еришов Ф.И. Антивирусные препараты. М.: Медицина, 1998.
16. Golebiowska-Wawrzyniak M., Markiewicz K., Kozar A. et al. Immunological and clinical study on therapeutic efficacy of inosine pranobex // *Pol. Merkur. Lek.* 2005. Vol. 19. № 111. P. 379–382.
17. Сергиенко Е.Н., Шмелева Н.П., Германенко И.Г. и др. Грипп у детей: клинико-эпидемиологические особенности и новые возможности терапии // *Медицинские новости.* 2009. № 14. С. 1–4.
18. Исаков В.А., Исаков Д.В. Перспективы терапии респираторных инфекций у часто болеющих пациентов // *Пульмонология.* 2014. № 4. С. 118–124.
19. Осидак Л.В., Зарубаев В.В., Образцова Е.В. и др. Изопринозин в терапии ОРВИ у часто болеющих детей // *Детские инфекции.* 2008. № 4. С. 35–41.
20. 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 мета-анализ применения инозина пранобекса при ОРВИ // *РМЖ.* 2010. Т. 18. № 5 (369). С. 313–320.
21. Булгакова В.А., Балаболкин И.И., Катосова Л.К. и др. Оценка эффективности применения иммуномодулятора комбинированного действия инозин пранобекса для профилактики респираторных инфекций у детей с аллергией // *Педиатрическая фармакология.* 2010. Т. 7. № 5. С. 30–37.
22. Litzman J., Lokaj J., Krejci M. et al. Isoprinosine does not protect against frequent respiratory tract infections in childhood // *Eur. J. Pediatr.* 1999. Vol. 158. № 1. P. 32–37.
23. 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. Vol. 8. № 11. P. 889–895.
24. Сильвестров В.П., Караулов А.В. Принципы иммуномодулирующей терапии заболеваний органов дыхания // *Терапевтический архив.* 1982. № 4. С. 3–9.

Opportunity of Controlling Respiratory Infections and Modern Concepts of Immunotherapy

A.V. Karaulov

First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov

Contact person: Aleksandr Viktorovich Karaulov, drkaraulov@mail.ru

An opportunity of controlling respiratory infections by modulating immune reactions was proved. Here, a concept of immunomodulation inferring a directed regulation of cytokine system is analyzed. Also, a new phenomenon of trained immunity and opportunity for adapting arms of innate immunity upon administering traditional immunomodulating agents are discussed. By inducing a memory phenomenon within innate immune response it may explain some mechanisms of immunocorrecting effects of non-specific immunomodulating agents. A mechanism of action for Groprinosin as an immunomodulating agent with anti-viral activity was outlined in the light of such paradigms. Use of immunomodulating agents contributes to lowering incidence and severity of respiratory diseases, and prevention of potential complications. An opportunity of using Groprinosin by applying rational protocol for its administration was demonstrated for prevention and treatment of respiratory infections in sickly children.

Key words: respiratory infections, immunotherapy, concept of immunomodulation, efficacy of Groprinosin