

УДК 616-053.2-085.37:615.03

## **ИММУНОКОРРИГИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ В ПЕДИАТРИИ: ПОЗИЦИЯ КЛИНИЧЕСКОГО ФАРМАКОЛОГА**

**И.В.Василевский**

Белорусский государственный медицинский университет,  
пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь

*В статье с позиций клинической фармакологии и современных данных по характеристике иммунологического статуса часто и длительно болеющих детей рассматриваются возможности практического применения иммунокорригирующих средств различной природы и механизма действия у данной группы пациентов с целью лечения и иммунореабилитации после перенесенных острых инфекционных заболеваний. Особое внимание уделено принципам использования иммуномодуляторов, тщательного клинико-лабораторного контроля состояния пациентов, обоснованности применения конкретных иммуномодулирующих лекарственных средств. Представленная информация крайне важна для практических врачей.*

**Ключевые слова:** клиническая фармакология; иммуномодуляторы; лечение; иммунореабилитация; реальная врачебная практика; дети; подростки.

**Введение.** По современным эпидемиологическим данным, распространенность болезней органов дыхания у детей и подростков в 6 раз выше, чем у взрослых. Во всем мире острые респираторные инфекции занимают одно из ведущих мест в структуре заболеваемости. Наибольшую остроту и актуальность проблема острых респираторных заболеваний (ОРЗ) имеет в педиатрической практике. Это связано как с высоким риском развития серьезных осложнений ОРЗ, неблагоприятным их влиянием на состояние здоровья растущего организма, так и существенной долей ОРЗ в структуре младенческой и детской смертности в целом. Чрезвычайно актуальной в клинической медицине продолжает оставаться проблема «часто болеющих детей» (ЧБД) [1]. Необходимо подчеркнуть, что ЧБД – это не нозологическая форма и не диагноз, а условная группа диспансерного наблюдения, включающая детей, подверженных частым респираторным инфекциям, возникающим из-за транзиторных, корrigируемых отклонений в защитных системах организма ребенка, и не имеющих стойких органических нарушений в них. Иммуномодулирующие лекарственные средства (ЛС) довольно широко назначаются врачами различных специальностей. В реальной педиатрической практике указанные ЛС особенно часто применяют у детей с острыми и хроническими респираторными заболеваниями. Критический подход к этой важной проблеме свидетельствует о том, что использование иммуномодуляторов в реальной педиатрической практике необоснованно велико [2].

**Цель** – на основании новейших литературных данных и собственного многолетнего опыта проанализировать состояние вопроса о назначении иммуномодулирующих лекарственных средств для профилактики и лечения респираторных заболеваний у часто и длительно болеющих детей в реальной педиатрической практике, обсудить дискуссионные вопросы по использованию иммунокорригирующей терапии в педиатрии.

**Методы.** Проанализированы доступные литературные источники, включая базу данных Pubmed (Medline), а также использован собственный опыт врача-педиатра.

**Результаты и обсуждение.** По общепринятой классификации, часто болеющие дети (ЧБД) относятся ко II группе здоровья (дети с отягощенным биологическим анамнезом, функциональными и морфологическими особенностями, то есть с риском развития у них хронического заболевания). Чем же опасны частые респираторные заболевания в детском возрасте? Какие проблемы связаны с ними? Что по этому поводу должны знать врачи? Систематизировать ответы на поставленные вопросы можно следующим образом [1].

- Частые и, особенно тяжело протекающие ОРЗ, приводят к нарушению развития функционирования различных органов и систем: органов дыхания с формированием хронических воспалительных процессов в бронхолегочной системе, сердечно-сосудистой системе, желудочно-кишечном тракте, вегетативной нервной системе, спо-

собствуют срыву компенсаторно-адаптационных механизмов.

- Многократно переносимые вирусные заболевания приводят к значительно выраженному снижению иммунологической резистентности, то есть эти дети являются иммунологически скомпрометированными.

- В связи с частой заболеваемостью изменяется режим двигательной активности, дети реже находятся на свежем воздухе, что способствует развитию фоновых заболеваний (рахит, дистрофия, анемия и др.) и отставанию в физическом и психомоторном развитии.

- У ЧБД широко и чаще неоправданно используется большое количество медикаментов, то есть имеет место полипрагмазия; при этом, многие препараты (антибиотики, жаропонижающие и др.) сами обладают иммуносупрессивным действием и усиливают нарушения иммунологической резистентности, способствуют развитию аллергии.

- У ЧБД нарушается социальная адаптация, обусловленная частой потерей контактов со сверстниками.

- Высокая заболеваемость приводит к большим экономическим затратам родителей и государства, ограничивает детей и подростков в выборе профессии, влияет в будущем на репродуктивные возможности.

На частоту инфекций, переносимых детьми, влияет комплекс факторов, основными из которых являются: а) запаздывание развития иммунной системы («поздний старт» ее); б) анатомо-физиологические особенности респираторного тракта у детей (мукоцилиарная и сурфактантная системы, особенности строения бронхов); в) социальные условия жизни (питание, бытовые условия).

Своевременное выявление основного заболевания позволяет целенаправленно и эффективно проводить лечебно-профилактические мероприятия и существенно снизить риск развития повторных респираторных заболеваний. Острые респираторные заболевания (ОРЗ) – этиологически разнородная группа инфекционных болезней дыхательных путей, имеющих сходные механизмы развития и много общих клинических черт. Эта группа включает в себя инфекции, вызываемые как вирусами (в основном, респираторными), так и пневмоторпными бактериями, в том числе нередко вегетирующими в дыхательных путях. Основными возбудителями ОРЗ и их рецидивов у детей являются различные вирусы, имеющие высокую тропность к определенным отделам дыхательных

путей и способствующие их колонизации бактериями. Общее число вирусов и их серотипов, вызывающих ОРЗ, превышает 200, и на их долю приходится 95% всех случаев острых поражений дыхательных путей у детей. Спектр вирусных возбудителей ОРЗ представляют: вирусы гриппа и парагриппа, респираторно-синцитиальный (РС) вирус, адено-, рино-, корона-, энтеровирусы. За последние годы идентифицирован ряд других вирусов, вызывающих острые респираторные вирусные заболевания (ОРВИ). Практически все вирусы вызывают клинически сходную симптоматику – катаральные явления, насморк и кашель на фоне повышения температуры.

Вирусные инфекции, нарушая деятельность цилиарного аппарата, создают условия для попадания персистирующей в верхних дыхательных путях микрофлоры в другие – обычно стерильные – отделы (полость среднего уха, параназальные синусы, легкие) с развитием в них воспалительного процесса. Основными бактериальными возбудителями ОРЗ являются условно-патогенные пневмоторпные микроорганизмы, являющиеся частью обычной флоры дыхательных путей. Многие дети группы ЧБД характеризуются частотой повторных инфекций от 6 до 12–15 раз в году. В связи с этим, понятен интерес к разработке тактики ведения детей с повторными инфекциями.

Многие исследователи указывают на нарушение процессов интерференообразования (ИФН) у данной группы больных. Индивидуальная способность к синтезу ИФН генетически детерминирована, а резистентность к вирусным инфекциям во многом зависит от выработки ИФН еще до инфицирования. У ЧБД способность клеток к синтезу  $\alpha$ -ИФН снижена в сравнении с редко болеющими детьми. У ЧБД менее четко выражены сезонные ритмы синтеза ИФН: он снижен в течение всех сезонов, а у редко болеющих детей синтез ИФН клетками выше осенью и зимой и меньше выражен летом и весной.

При изучении факторов местного иммунитета у ЧБД выявлено снижение содержания секреторного IgA в слюне по сравнению с редко болеющими детьми. Несколько снижены уровень и активность лизоцима в носовом секрете. Уровень IgA и его фиксация на слизистых оболочках считаются наиболее важными факторами, обеспечивающими резистентность к инфекциям. Лизоцим оказывает антибактериальное действие в комплексе с IgA и комплементом. Таким образом, проведенные научные исследования позволяют считать, что снижение синтеза IgA и лизоцима указывает

на иммунодефицит в системе местного иммунитета у данной категории больных.

При обследовании ЧБД с сопутствующей ЛОР-патологией выявлено достоверное снижение относительного и абсолютного количества ЕАС-РОК, Е-РОК, повышение сывороточного IgM. Дисиммуноглобулинемия выявлена у 75–93,8% детей. У 18,8% детей отмечено снижение абсолютного количества В-лимфоцитов. По мнению многих авторов, развитие рецидивирующих респираторных инфекций зависит от работы системы мукосилиарного клиренса, секреторных IgA и IgM, фиксированных на слизистых, и локально синтезированного IgG.

В практическом плане очень важными являются комплексные иммунологические исследования длительно и часто болеющих детей, проведенные в ГНЦ Институт иммунологии Минздрава России [3]. В указанной научной работе были обследованы 150 ЧБД с повторными инфекциями верхних дыхательных путей и ЛОР-органов в возрасте 2–15 лет (74 мальчика и 76 девочек). У большинства детей диагностирована сочетанная патология со стороны верхних дыхательных путей (обострения ОРВИ более 6 раз в год, аденоидит, трахеобронхиты, риносинуситы, фарингитонзиллиты, отиты, туботиты). В сравнительном плане обследовано 30 детей с частотой обострений ОРВИ менее 6 раз в год и не имевших очагов хронической инфекции. ЧБД характеризуются персистенцией инфекции в различных отделах респираторного тракта. Результаты исследования мазков со слизистых из зева на флору у часто болеющих детей представлены в табл. 1.

Представленные данные литературы и результаты собственных исследований указывают на персистенцию инфекции в носоглотке, при этом, подтверждение инфицирования детей

*Streptococcus β-haemoliticus*, *Chlamydia* и *Mycoplasma pneumoniae* является показанием к назначению адекватной антибактериальной терапии. Обследование в группе ЧБД показало, что у 50% детей обнаружен дисбактериоз кишечника с преобладанием кокковой флоры.

В табл. 2 представлены результаты иммунологического обследования ЧБД. По результатам проведенных исследований [3], группа ЧБД в возрасте от 2 до 15 лет неоднородна по нарушениям в иммунной системе; их характер зависит от возраста, частоты обострений ОРВИ и наличия очагов хронической инфекции. У 20% детей в возрасте 2–7 лет снижено количество Т-клеток (CD3+, CD4+-клетки), а в возрасте 7,1–15 лет – у 50% детей (CD4+-клетки). У 23% детей 2–7 лет снижен уровень сывороточного IgG или IgA, при этом, в возрасте 7,1–15 лет – только у 5% детей.

У 50% детей был повышен уровень общего IgE (160–220 МЕ/мл) и диагностирована сенсибилизация к различным аллергенам (бытовые, эпидермальные, пыльцевые, бактериальные). При увеличении числа ОРВИ в год более 6 раз и наличии очагов хронической инфекции, усугубляющих изменения в иммунной системе, у детей имеет место снижение CD3+, CD4+, CD16+-клеток, уровня сывороточного IgA. При сравнении с возрастными показателями Т- и В-клеток клинически здоровых детей указанные показатели снижены у ЧБД с увеличением числа обострений ОРВИ и наличием очагов хронической инфекции. При наблюдении за группой ЧБД в течение двух лет отмечалось повышение общего и специфического IgE, сенсибилизации к различным аллергенам (бытовым, эпидермальным, бактериальным), что клинически подтверждено развитием риносинусопатии и аллергического ринита у 30%, атопического дерматита у 10%, рецидивирующего

Таблица 1

**Микрофлора, высеваемая из зева часто болеющих детей**

Возбудитель	Процент детей, у которых высевается возбудитель	
	Обострения ОРВИ	
	Более 6 раз в году	4–6 раз в году
Стафилококк:		
в том числе:		
<i>Staphylococcus aureus</i>	66	50
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	40	20
Стрептококк:		
в том числе:		
<i>Streptococcus β-haemolyticus</i>	30	6
<i>Neisseria perflava</i>	30	30
<i>Corynebacterium pseudodiphtheriae</i>	14	6
<i>Candida albicans</i>	14	10
Роста флоры не обнаружено	10	20

бронхита у 30% и бронхиальной астмы у 10% детей [3].

Таким образом, группа ЧБД неоднородна по характеру нарушений в иммунной системе, наблюдаются персистенция инфекций в носоглотке, дисбиоз кишечника, повышение общего и специфического IgE. Клинически ЧБД характеризуются формированием очагов хронической инфекции, развитием сопутствующих и аллергических заболеваний. Разработка эффективных профилактических и лечебных мероприятий для детей, часто болеющих респираторными заболеваниями, представляет не только медицинскую, но и социальную проблему. Для каждого ребенка необходим поиск индивидуальных методов оздоровления с учетом этиологических и патогенетических механизмов заболевания, а также факторов внешнего окружения, формирующих предрасположенность организма ребенка к частым респираторным заболеваниям. Комплексная реабилитация часто болеющих детей на всех этапах оздоровления (семья, организованный коллектив, поликлиника, санаторий) включает проведение профилактических мероприятий, направленных на предупреждение заболеваний и укрепление здоровья детей, а также лечебных воздействий, способствующих коррекции выявленных патологических отклонений.

Наилучшей системой профилактики повторных заболеваний у ЧБД, безусловно, является формирование собственного адекватного иммунного ответа. Способствуют этому, прежде всего, здоровый образ жизни, рациональный режим дня, полноценное питание, разнообразные программы закаливания. Как было указано выше, среди причин, способствующих частым респираторным вирусным и вирусно-бактериальным заболеваниям у детей, особое место занимают индивидуальные и возрастные особенности иммунитета. По сути дела, дети группы ЧДБ – это иммуносомпрометированные дети, то есть пациенты, имеющие транзиторный (вторичный) иммунодефицит. В связи с этим, в программе комплексной реабилитации

часто болеющих детей на всех этапах восстановительного лечения иммунокорригирующая терапия – одно из основных мероприятий [1].

Как указывают академик РАМН Р.М.Хайтов с соавт. [4], назначение с лечебной или профилактической целью при заболеваниях (состояниях), связанных с нарушениями иммунитета, препаратов химической или биологической природы, обладающих иммунотропной активностью, называется иммунотерапией, а сами препараты можно разделить на 4 большие группы: 1) иммуномодуляторы, 2) иммунокорректоры, 3) иммуностимуляторы, 4) иммунодепрессанты. Иммуномодуляторы – ЛС, обладающие иммунотропной активностью, которые в терапевтических дозах восстанавливают функции иммунной системы (эффективную иммунную защиту). Иммунокорректоры – средства и воздействия (в том числе, и лекарственные), обладающие иммунотропностью, которые нормализуют конкретное нарушенное то или иное звено иммунной системы (компоненты или субкомпоненты Т-клеточного иммунитета, В-клеточного иммунитета, фагоцитоза, комплемента). Таким образом, иммунокорректоры – это иммуномодуляторы «точечного» (то есть цельного) действия. Иммуностимуляторы – средства, усиливающие иммунный ответ (лекарственные препараты, пищевые добавки, адьюванты и другие различные агенты биологической или химической природы, стимулирующие иммунные процессы).

В связи с тем, что ЧБД этиологически связаны прежде всего с вирусными инфекциями, и у 80% детей этой группы нарушен синтез  $\alpha$ -интерферона (данные табл. 2) [3], который является одним из главных механизмов в организме по обеспечению антивирусного состояния, весьма обоснованным с позиций клинической фармакологии у данных детей является назначение интерферонов как естественных факторов неспецифической защиты организма и медиаторов иммунитета. Все интерфероны (ИФН) условно делятся на

Таблица 2

**Нарушения показателей иммунной системы у длительно и часто болеющих детей**

Показатели иммунной системы	Доля детей с нарушениями показателей
Синтез $\alpha$ -интерферона	У 80% детей снижен
Т-клеточное звено	У 40% детей снижение CD3+ или CD4+ клеток
Макрофагальное звено	У 20% детей снижение показателя спонтанной хемилиюминесценции
Иммуноглобулины	У 20% детей снижение уровня IgG или IgA в крови; у 94% детей снижение IgA в слюне; у 50% детей повышен уровень IgE
Звено естественных киллеров	У 15% детей снижение CD16+ клеток
В-клеточное звено	У 15% детей снижение CD19+ клеток

1) природные (1-го поколения) – человеческий лейкоцитарный интерферон (ЧЛИ) и 2) рекомбинантные (2-го поколения), созданные с помощью технологий генной инженерии. В клинической практике в последнее время акцент делается на рекомбинантные средства [5].

В табл. 3 приведены литературные данные по основным биологическим эффектам интерферонов, прежде всего – по их противовирусной и иммуномодулирующей активности [6]. Интерфероны являются универсальным препаратом выбора для терапии гриппа и ОРВИ у детей и взрослых. Особого внимания их применение заслуживает у детей 2–4 групп здоровья, у которых доказано наличие стойких нарушений в функционировании иммунной, в том числе, интерфероновой системы, – отмечена напряженность процессов иммунного реагирования и недостаточность резервных возможностей, что вызывает нарушение процессов оптимальной адаптации ребенка к неблагоприятным факторам окружающей среды. Возрастные особенности интерферонового статуса свидетельствуют о том, что у детей в возрасте от одного месяца до 3 лет способность к продукции интерферона снижена в 9 раз по сравнению с взрослыми пациентами.

В табл. 4 представлена информация о препаратах интерферонов, применяемых в клинической практике, зарегистрированных в Республике Беларусь.

Продукцию интерферонов усиливают такие ЛС, как имудон, инозин пранобекс, индукторы интерферонов.

С целью усиления неспецифической иммунной защиты при нарушении фагоцитоза, о наличии которого можно судить по снижению уровня нейтрофилов и моноцитов в анализах периферической крови пациентов, показано использование одного из следующих иммуномодулирующих ЛС: иммунала, инозин пранобекса, метилурацила, ликопида, натрия нуклеината, азоксимера бромида, бронхомунала, тималина, эсберитокса. Интерфероны, о которых упоминалось выше, и индукторы интерферонов также повышают цитотоксическую активность макрофагов, тем самым стимулируя неспецифические защитные реакции организма.

Существенную роль в противовирусном иммунитете играют естественные киллерные клетки (натуральные киллеры) – NK-клетки, представляющие собой большие гранулярные лимфоциты периферической крови и лимфоидных органов. Естественные киллерные клетки могут разрушать вирус-инфицированные клетки, потерявшие антигены MHC-1 класса и, таким образом, ставшие для них «чужими». Установлено, что именно на ранних стадиях вирусной инфекции наблюдается процесс интенсивного увеличения содержания NK-клеток в периферической крови больных. В цитоплазме этих клеток содержатся гранулы с

Таблица 3

**Основные биологические эффекты интерферонов [6]**

Влияние на иммунную защиту	Механизмы	Практическое применение
Прямое противовирусное действие	Индукция 2,5-олигоаденилатсинтетазы, приводящая к деградации вирусной РНК. Индукция протеинкиназы PKR, подавляющей репликацию вируса. Индукция белка Mx, вызывающая резистентность к инфицированию вирусом	Профилактика и лечение вирусных инфекционных заболеваний
Усиление защиты от внутриклеточных патогенов	Активация метаболической, фагоцитарной и бактерицидной активности макрофагов. Стимуляция дифференцировки и повышение активности дендритных клеток и экспрессии ими ко-стимулирующих молекул. Усиление выработки провоспалительных цитокинов IL-12, INF $\gamma$ . Усиление дифференцировки Т-хелперов типа Th1, стимуляция клеточного иммунного ответа	Дополнительные эффекты при противовирусном лечении
Противоопухолевое действие	Активация естественных киллеров. Усиление экспрессии MHC-I и презентации опухолевого антигена Т-клеткам. Подавление пролиферации. Индукция дифференцировки клеток. Антиangiогенное действие	Лечение иммунозависимых опухолей, лейкозов

Таблица 4

**Зарегистрированные в Республике Беларусь интерфероны,  
применяемые в клинической практике**

ЛС	Форма выпуска	Показания	Код по АТС
Природные интерфероны (I-е поколение)			
Интерферон человеческий лейкоцитарный Interferon alfa natural	Лиофилизат для приготовления раствора для интраназального введения и ингаляций 1000 МЕ в ампулах в упаковке №10	Профилактика и лечение гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций у детей и взрослых.	L03AB01
Рекомбинантные интерфероны (II-е поколение)			
Роферон-А Interferon alfa-2a	Раствор для подкожного введения 3 млн МЕ/0,5мл в шприц-тюбике в упаковке №1	Хронический гепатит В и С без декомпенсации функции печени, волосатоклеточный лейкоз, хроническая фаза хронического миелолейкоза, Т-клеточная лимфома кожи, саркома Капоши у пациентов, страдающих СПИДом, другие злокачественные опухолевые процессы	L03AB04
Пегасис Peginterferon alfa-2a	Раствор для подкожного введения 135мкг/0,5мл – 180мкг/0,5мл в шприц-тюбике со встроенной защищенной иглой в пластиковом автоинекторе ПроКлик в упаковке №1	Лечение хронического гепатита В, HBeAg-позитивного или HBeAg-негативного в стадии компенсации и с признаками репликации вируса, с доказанной гистологией процесса. Лечение хронического гепатита С	L03AB11
Альгерон Cerpeginterferon alfa-2b	Раствор для подкожного введения 200мкг/мл в шприцах 0,4мл в контурной ячейковой упаковке №1, №4	Лечение первичного хронического активного гепатита С у взрослых пациентов с положительной РНК HCV в составе комплексной терапии с рибавирином	L03AB
Альтевир Interferon alfa-2b	Раствор для инъекций 3–10мл МЕ/мл в ампулах в контурной ячейковой упаковке №5x1	Хронические гепатиты В и С. Волосатоклеточный лейкоз. Хронический миелолейкоз. Множественная миелома. Фолликулярная лимфома (недоджкинская лимфома). Карциноидные опухоли. Злокачественная меланома	L03AB05
Виферон Interferon alfa-2b	Суппозитории ректальные 150000-1000000МЕ в контурной ячейковой упаковке №10x1	В комплексной терапии инфекционно-воспалительных заболеваний у детей, урогенитальных инфекций у взрослых, ОРВИ и гриппа	L03AB05
Генферон лайт Interferon alfa-2b	Спрей назальный дозированный 50000МЕ+1мг/доза по 100 доз во флаконах, укупоренных дозатором с защитным колпачком в упаковке №1	Острые респираторные вирусные инфекции различной этиологии	L03AB05
Генферон лайт Interferon alfa-2b	Суппозитории вагинальные и ректальные 125000МЕ-250000МЕ/5мг в контурной ячейковой упаковке №5x2	Урогенитальные инфекции у женщин и мужчин	L03AB05
Гриппферон Interferon alfa-2b	Капли назальные 10000МЕ/мл во флаконах-капельницах 10мл в упаковке №1	Профилактика и лечение гриппа и ОРВИ	L03AB05

Продолжение таблицы 4

ЛС	Форма выпуска	Показания	Код по АТС
Лаферобион Interferon alfa-2b	Суппозитории ректальные 150000 МЕ – 3000000 МЕ в контурной ячейковой упаковке №5x1	В комплексной терапии инфекционно-воспалительных заболеваний у детей, урогенитальных инфекций у взрослых, ОРВИ и гриппа	L03AB05
Лаферобион-НЗ Interferon alfa-2b	Суппозитории ректальные 150000 МЕ – 3000000 МЕ в контурной ячейковой упаковке №5x1	В комплексной терапии инфекционно-воспалительных заболеваний у детей, урогенитальных инфекций у взрослых, ОРВИ и гриппа	L03AB05
Лаферон-фармбиотек назальный Interferon alfa-2b	Лиофилизат для приготовления капель назальных 1000000МЕ во флаконах в упаковке №1	Лечение и профилактика острых респираторных вирусных и вирусно-бактериальных инфекций у взрослых и детей, в том числе у новорожденных	L03AB05
Назоферон Interferon alfa-2b	Спрей назальный дозированный 100000 МЕ/мл во флаконах 5мл с насосом-дозатором с распылителем в упаковке №1	Профилактика и лечение ОРВИ у детей и взрослых, при контакте с пациентами с ОРВИ, при сезонном повышении заболеваемости в организованных коллективах, среди групп «риска»	L03AB05
Назоферон Interferon alfa-2b	Капли назальные (водные) 100000 МЕ/мл во флаконах 5мл в комплекте с крышкой-капельницей в упаковке №1	Профилактика и лечение ОРВИ у детей и взрослых, при контакте с пациентами с ОРВИ, при сезонном повышении заболеваемости в организованных коллективах, среди групп «риска»	L03AB05
Реаферон-ЕС Interferon alfa-2b	Лиофилизат для приготовления раствора для инъекций и местного применения 500000 МЕ – 5000000 МЕ в ампулах в упаковке №5x1, №5x2	У взрослых при хроническом гепатите В и С, при раке почки 4 стадии, волосатоклеточном лейкозе, злокачественных лимфомах кожи. У детей старше года при остром лимфобластном лейкозе, респираторном папилломатозе гортани	L03AB05
Руферон-Рн Interferon alfa-2b	Суппозитории 150000МЕ – 1000000 МЕ в контурной ячейковой упаковке №5x2	Применяют в составе комплексной терапии различных инфекционно-воспалительных заболеваний у детей (ОРВИ, грипп, пневмония, сепсис, внутриутробная инфекция)	L03AB05
Офтальмоферон Interferon	Капли глазные во флаконах 10мл в упаковке №1	Конъюктивит эпидемический, кератит, кератокононьюктивит, увеит герпетический, кератоувеит герпетический в составе комплексной терапии	S01AD05
Пегинtron Peginterferon alfa-2b	Лиофилизованный порошок для приготовления раствора для инъекций 100мкг/0,5мл – 120мкг/0,5мл в двухкамерной шприц-ручке (редипен или клиарклип) с растворителем (вода для инъекций 0,7мл) в комплекте со стерильной иглой, двумя салфетками в упаковке №1	Лечение взрослых пациентов с хроническим гепатитом С, у которых тест на РНК вируса гепатита С (РНК-ВГС) является положительным, включая пациентов с компенсированным циррозом и/или сопутствующей ВИЧ-инфекцией с клинически стабильным течением. Для лечения детей в возрасте 3 лет и старше, а также подростков, с не леченным ранее хроническим гепатитом С без признаков декомпенсации печени и с положительным тестом на вирус гепатита С	L03AB10

Продолжение таблицы 4

ЛС	Форма выпуска	Показания	Код по АТС
Ребиф Interferon beta-1a	Раствор для подкожного введения 22мкг/0,5мл – 44мкг/0,5мл в шприцах в упаковке №3, №12	Рассеянный склероз	L03AB07
Бетаферон Interferon beta-1b	Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения 0,3мг (9,6 млн. МЕ) во флаконах в комплекте с растворителем (0,54% раствор натрия хлорида в шприцах 1,2мл)	Рассеянный склероз	L03AB08
Интерферон бета-1b Interferon beta-1b	Раствор для подкожного введения 8млн. МЕ/0,5мл в шприцах в контурной ячейковой упаковке	Рассеянный склероз	L03AB08
Кипферон Other immunostimulants	Суппозитории вагинальные и ректальные в контурной ячейковой упаковке №5х2	У детей и взрослых при вторичном ИДС (ОРВИ, острые вирусные и бактериальные кишечные инфекции, урогенитальный хламидиоз, в том числе, с сочетанными воспалительными заболеваниями гениталий)	L03AX

белком перфорином, вызывающим образование в мембранах клеток-мишней пор (каналов), и гранзимами (семейство сериновых протеаз, нарушающих ДНК). Эти гранулы высвобождаются из цитоплазмы клеток в процессе взаимодействия последних с клетками-мишениями (инфицированными вирусом или опухолевыми). Противовирусный эффект этих клеток неспецичен. Активацию NK-клеток вызывают следующие иммуномодуляторы: иммунал, инозин пранобекс, натрия нуклеинат, азоксимера бромид, интерфероны, индукторы интерферонов, ликопид.

В противовирусной и противомикробной защите респираторной системы большое значение придается состоянию мукозального иммунитета, основным атрибутом которого считается секреторный иммуноглобулин A (SIgA). SIgA играет протективную и иммунорегуляторную роль при воздействии на организм различных неблагоприятных факторов внешней среды. Секреторный иммуноглобулин A обеспечивает связь между врожденным и адаптивным иммунитетом. Продукцию SIgA может усиливать использование с профилактической и лечебной целью имудона, азоксимера бромида, бронхомунала, тимогена.

Адаптивный противовирусный иммунитет осуществляется с помощью гуморального и клеточного механизмов и направлен на нейтрализацию, освобождение организма от вируса, его антигенов, и уничтожение зараженных вирусом клеток.

Стимулирующее действие на Т-лимфоциты осуществляют тимоген, тималин, инозин пранобекс, бронхомунал, рибомунил, ликопид, натрия нуклеинат, азоксимера бромид, метилурацил, дигазол. Функциональную активность В-лимфоцитов активизируют ликопид, рибомунил, азоксимера бромид, натрия нуклеинат, метилурацил, инозин пранобекс, дигазол, бронхомунал, рибомунил, эсберитокс.

Особую роль в дисрегуляции иммунной системы при инфекционном процессе играют нарушения межклеточной кооперации. Известно, что в становлении и стабилизации контактов между взаимодействующими в ходе реализации противоинфекционной защиты клетками макроорганизма важное значение принадлежит цитокин-рецепторной сети. В основе патологии этой биологической мультисистемы могут лежать как непосредственное воздействие патогенов на продукцию цитокинов мононуклеарными лейкоцитами и их клеточные рецепторы, так и, опосредованная их влиянием, супрессия внутриклеточных сигналов активации, механизмов сигнальной трансдукции и транскрипции [4, 6]. Продукции противовоспалительных цитокинов, регулирующих специфические иммунные реакции, ограничивающие развитие воспаления, способствуют следующие ЛС: инозин пранобекс, имудон, дигазол, рибомунил, интерфероны, индукторы интерферонов, ликопид, тимоген.

**Заключение.** Суммируя вышеприведенные литературные данные с учетом собственного опыта по лечению детей и подростков, необходимо констатировать тот факт, что часто болеющие дети являются иммунологически скомпрометированными и нуждаются в иммунокорригирующей терапии. Следует, при этом, подчеркнуть важную позицию в решении вопроса о рациональном выборе иммуномодулятора. Этот ответственный процесс должен осуществляться исходя из доказанной эффективности выбранного ЛС при определенных клинических и подтвержденных лабораторно нарушениях (отклонениях) иммунного статуса конкретного пациента. Иммуномодулятор, включенный в программу лечения или иммунореабилитации, должен иметь детскую лекарственную форму и возрастную дозировку. Иммуномодулирующее ЛС назначают в комплексной терапии одновременно с антимикробным или противовирусным препаратом. Целесообразным является раннее назначение иммуномодулирующего ЛС с первого дня применения основного химиотерапевтического этиотропного средства. Иммунокорригирующая терапия может быть осуществлена в режиме монотерапии при проведении иммунореабилитации при неполном выздоровлении пациента после перенесенного острого инфекционного заболевания. Особого внимания со стороны лечащих врачей в реальной медицинской практике при иммунокоррекции требуют так называемые «истинно» часто болеющие дети, у которых имеет место выраженная наследственная отягощенность по респираторным и аллергическим заболеваниям, отмечается высокая частота ОРЗ с продолжительным течением, быстрое формирование хронических очагов инфекции.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. *Васильевский, И.В.* Часто болеющие дети: практические подходы к иммунокорригирующей терапии / И.В.Васильевский // Медицина. – 2008. – №2. – С.93–99.
2. *Васильевский, И.В.* Клиническая фармакология и педиатрическая практика / И.В.Васильевский // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. – 2014. – №6. – С.5–23.
3. *Маркова, Т.П.* Длительно и часто болеющие дети / Т.П.Маркова, Д.Г.Чувиров // Рус. мед. журнал. – 2002. – Т.10, №3.
4. *Хайтов, Р.М.* Современные иммуномодуляторы. Классификация. Механизм действия / Р.М.Хайтов, Б.В.Пинегин. – М.: ФАРМАРУС ПРИНТ, 2005. – 88 с.
5. *Васильевский, И.В.* Клинико-фармакологическое обоснование применения интерферонов в клинической практике / И.В.Васильевский, А.В.Лавриненко // Здравоохранение. – 2016. – №7. – С.51–63.
6. *Ярилин, А.А.* Иммунология: учебник / А.А.Ярилин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – С.218–230.

#### **IMMUNOCORRECTIVE THERAPY IN PEDIATRICS: POSITION OF CLINICAL PHARMACOLOGIST**

**I.V.Vasilevski**

Belarusian State Medical University, 83,  
Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus

According to the position of clinical pharmacology and current data on characteristics of immunological status of often and long-term sick children, possibilities of practical application of immunocorrective agents of various nature and mechanism of action in this group of patients for the purpose of treatment and immunorehabilitation after acute infectious diseases are analyzed in this article. Particular attention was paid to the principles of immunomodulators' use, careful clinical and laboratory monitoring of patients, validity of specific immunomodulatory medicines use. The information provided is extremely important for practitioners.

**Keywords:** clinical pharmacology; immunomodulators; treatment; immunorehabilitation; real medical practice; children; adolescents.

#### **Сведения об авторе:**

**Васильевский Игорь Вениаминович**, д-р мед. наук, профессор; УО «Белорусский государственный медицинский университет», профессор кафедры клинической фармакологии; тел.: (+37529) 6890910; e-mail: igor.vasilevski@mail.ru.