

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИММУНОРЕАБИЛИТАЦИИ У ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ

Е.Н.Скепьян

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Беларусь

Рассмотрены особенности применения индукторов интерферонов для профилактики и комплексного лечения острых респираторных инфекций у детей.

Ключевые слова: острые респираторные инфекции; дети; индукторы интерферонов.

Острые респираторные заболевания (ОРЗ) представляют собой серьезную проблему у детей во всем мире и являются самой частой причиной посещения врачей в поликлинике и поводом к госпитализации. В подавляющем большинстве случаев (до 80%) ОРЗ вызываются вирусами, однако также возможно инфицирование бактериальными агентами и их ассоциациями с вирусами и другими патогенами [1–3]. Детей, чаще, чем их сверстники, подверженных респираторным инфекциям, в отечественной медицине объединяют в группу диспансерного наблюдения «часто болеющих детей» (ЧБД) [2, 4]. У 22–42% детей дошкольного возраста ОРЗ встречаются значительно чаще, чем в основной детской популяции. На группу ЧБД приходится более 60% всех заболеваний ОРВИ и гриппом в детском возрасте [5].

Следует подчеркнуть, что ЧБД – это условная группа диспансерного наблюдения, включающая детей, подверженных частым респираторным инфекциям, возникающим из-за транзиторных, корригируемых отклонений в защитных системах организма ребенка, и не имеющих стойких органических нарушений в них [5]. Вместе с тем, доказано, что для данной группы детей характерны нарушения как неспецифических факторов защиты (снижение секреции sIgA, уровня и активности лизоцима, снижение активности фагоцитоза (у 81,3% детей группы ЧБД), нарушение синтеза интерферонов: α - (у 65,6% ЧБД) и γ - (у 26,9% ЧБД)), так и нарушение специфических факторов защиты (снижение соотношения Т-хелперов и Т-супрессоров (CD_4/CD_8), уменьшение числа Т-лимфоцитов и повышение В-лимфоцитов, высокий уровень IgM при нормальных значениях IgG и IgA) [5].

В связи с вышеперечисленными особенностями, в программе комплексного лечения часто болеющих детей на всех этапах восстановительного лечения их иммунореабилитация является одним из основных мероприятий, поскольку ви-

русные инфекции, нарушая деятельность цилиарного аппарата, создают условия для попадания и персистирования бактериальной микрофлоры в верхних дыхательных путях. Назначение с лечебной или профилактической целью при заболеваниях (состояниях), связанных с нарушениями иммунитета, препаратов химической или биологической природы, обладающих иммуностимулирующей активностью, называется иммунотерапией, а применяемые с этой целью препараты можно разделить на 4 большие группы: 1) иммуномодуляторы, 2) иммунокорректоры, 3) иммуностимуляторы, 4) иммунодепрессанты [5].

Иммуномодуляторы – лекарственные средства, обладающие иммуностимулирующей активностью, которые в терапевтических дозах восстанавливают функции иммунной системы (эффективную иммунную защиту). Иммунокорректоры – средства и воздействия (в том числе и лекарственные), обладающие иммуностимулирующей активностью, которые нормализуют то или иное конкретное нарушенное звено иммунной системы (компоненты или субкомпоненты Т-клеточного иммунитета, В-клеточного иммунитета, фагоцитоза, комплемента). Таким образом, иммунокорректоры – это иммуномодуляторы «точечного» (т.е. прицельного) действия. Иммуностимуляторы – средства, усиливающие иммунный ответ (лекарственные препараты, пищевые добавки, адъюванты 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 α -интерферона**, который является одним из главных механизмов, связанных с формированием противовирусного ответа, обоснованным у данных детей является назначение им интерферонов как естественных факторов неспецифической защиты организма и медиаторов иммунитета. Все интерфероны (ИФН) условно делятся на 1) природные

(1-го поколения) – человеческий лейкоцитарный интерферон и 2) рекомбинантные (2-го поколения), созданные с помощью технологий генной инженерии. В клинической практике для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ в последнее время акцент делается на применение рекомбинантных лекарственных средств. Интерферон альфа-2β человеческий (ИФН-альфа-2β) рекомбинантный обладает иммуностимулирующим, иммуномодулирующим, противовирусным и антипролиферативным свойствами (торговые названия: **Кипферон**, **Виферон**, **Гриппферон**, **Генферон**, **Лаферон-ФармБиотек**). Механизм их действия заключается в том, что ИФН-индуцированные белки блокируют вирусные м-РНК (остановка трансляции вирусных белков, подавление репродукции вируса). Лекарственные средства, содержащие ИФН-альфа-2β для лечения и профилактики ОРВИ и гриппа, выпускаются в формах для интраназального применения (**Гриппферон** – капли назальные, **Лаферон-ФармБиотек** назальный – лиофилизат для приготовления капель назальных, **Генферон Лайт** – спрей назальный дозированный с таурином) и в виде ректальных суппозиторий (**Генферон**, **Виферон** с альфа-токоферолом ацетатом, аскорбиновой кислотой, **Кипферон**).

При интраназальном применении лекарственных средств, содержащих ИФН-альфа-2β, концентрация действующего вещества, достигаемая в крови, значительно ниже предела обнаружения и не имеет клинической значимости. Препараты противопоказаны при гиперчувствительности к компонентам препарата, при тяжелых формах аллергических заболеваний. Не рекомендовано одновременное применение препаратов совместно с другими интраназальными, в том числе сосудосуживающими, лекарственными средствами. Побочные эффекты могут проявляться в виде аллергических реакций, кровянистых выделений из носа. С осторожностью лекарственные средства, содержащие ИФН-альфа-2β для интраназального применения, назначают пациентам, страдающим носовыми кровотечениями.

При ректальном введении суппозиторий, содержащих ИФН-альфа-2β, биодоступность препаратов составляет около 80%, максимальная концентрация достигается через 3–8, период полувыведения – 12 часов, выводятся почками.

Применение ИФН-альфа-2β имеет достаточно большое количество ограничений (тромбоцитопения, нейтропения, опухоли кожи, атопический дерматит, себорейный дерматит, сопутствующая терапия транквилизаторами и антидепрессантами, нарушение функции иммунной системы).

ИФН-альфа-2β способен снижать активность Р-450 цитохромов и, следовательно, влиять на метаболизм целого ряда лекарственных средств (циметидина, фенитоина, курантила, теофиллина, диазепама, пропранолола, варфарина, некоторых цитостатиков), может усиливать нейротоксическое, миелотоксическое или кардиотоксическое действие препаратов, назначавшихся ранее или одновременно с ним. Следует избегать совместного назначения с препаратами, угнетающими ЦНС, иммуносупрессивными препаратами (включая пероральные и парентеральные формы кортикостероидов) [6, 7].

С целью иммунореабилитации ЧБД и профилактики респираторных вирусных инфекций у детей все шире применяются индукторы интерферонов, так как они не обладают антигенностью и способствуют выработке своего собственного интерферона. Среди индукторов интерферонов на отечественном рынке имеются следующие препараты [7].

Циклоферон (содержит акридонуксусную кислоту) обладает иммуностимулирующим, противовирусным, противовоспалительным действием. Из побочных эффектов выделяют гиперчувствительность, диспепсические расстройства. Циклоферон противопоказан детям до 4 лет, при беременности, лактации, гиперчувствительности к препарату, декомпенсированном циррозе печени. При заболеваниях щитовидной железы лечение следует проводить под контролем эндокринолога.

Тиролон (торговое название **Амиксин**) – низкомолекулярный синтетический индуктор интерферона ароматического ряда. Биодоступность препарата составляет 60%, до 80% связан с белками плазмы крови, выводится преимущественно в неизменном виде через кишечник, назначается для профилактики гриппа и ОРВИ. При приеме препарата могут возникать такие побочные эффекты, как гиперчувствительность, диспепсические расстройства, кратковременный озноб. Противопоказан тиролон детям до 7 лет, при беременности, лактации, гиперчувствительности к препарату.

Инозин пранобекс (торговое название **Гроприносин**) – оказывает иммуномодулирующее, противовирусное действие, стимулирует активность макрофагов, пролиферацию лимфоцитов и образование лимфокинов, повышая неспецифическую реактивность организма. Одновременно блокирует размножение вируса путем повреждения его генетического аппарата. Назначается препарат внутрь детям при вирусных инфекциях на фоне иммунодефицита. Побочные эффекты могут проявляться в виде повышения активности ами-

нотрансфераз, щелочной фосфатазы и карбамидного азота в крови, диспепсических расстройств, болей в суставах, головной боли, утомляемости. Противопоказан препарат больным с гиперчувствительностью, мочекаменной болезнью, подагрой, тяжелой почечной недостаточностью, детям до 1 года, в период беременности и кормления грудью.

Умифеновир (торговое название **Арбидол**, белорусский аналог – **Арпетол**) – противовирусное средство. Специфически подавляет вирусы гриппа А и В, коронавирус. По механизму противовирусного действия относится к ингибиторам слияния (фузии), взаимодействует с гемагглютинином вируса и препятствует слиянию липидной оболочки вируса и клеточных мембран. Оказывает умеренное иммуномодулирующее действие. Обладает интерферон-индуцирующей активностью, стимулирует гуморальные и клеточные реакции иммунитета, фагоцитарную функцию макрофагов, повышает устойчивость организма к вирусным инфекциям. Быстро абсорбируется и распределяется по органам и тканям. Метаболизируется в печени. Около 40% выводится в неизменном виде, в основном с желчью и, в незначительном количестве, почками. В течение первых суток выводится 90% введенной дозы. Умифеновир противопоказан при гиперчувствительности к препарату, у детей до 6 лет, беременности и лактации.

Азоксимера бромид (торговое название **Полиоксидоний**). Обладает иммуномодулирующим действием, воздействуя на фагоцитирующие клетки и естественные киллеры, а также стимулируя образование антител, обладает выраженной дезинтоксикационной и антиоксидантной активностью, ингибирует перекисное окисление липидов. Может применяться парентерально, интраназально, ректально. Обладает высокой биодоступностью (70–89% в зависимости от формы выпуска). В организме гидролизруется до олигомеров, которые выводятся преимущественно почками. Побочное действие может проявляться в виде болезненности в месте введения препарата, индивидуальной непереносимости. Препарат противопоказан при беременности, лактации, детском возрасте до 6 мес. (при парентеральном, интраназальном, сублингвальном применении), до 6 лет (в суппозиториях), острой почечной недостаточности. С осторожностью применяют препарат при нарушении функции почек, в пожилом возрасте, не изучалось применение препарата у пациентов с нарушением функции печени, при беременности, лактации.

Глюкозаминилмурамилдипептид (торговое название **Ликопид**) представляет собой синтезированный активный фрагмент бактериальных клеточных стенок глюкозаминил-мурамилдипептид (ГМДП). Препарат стимулирует функциональную (бактерицидную, цитотоксическую) активность фагоцитов, усиливает презентацию ими антигенов, пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, повышает синтез специфических антител, способствует нормализации баланса Th_1/Th_2 -лимфоцитов в сторону преобладания Th_1 . Биодоступность препарата составляет 7–13%, выводится в основном через почки в неизменном виде. Препарат применяется в комплексной терапии заболеваний. Противопоказаниями для применения ликопида являются гиперчувствительность, беременность и лактация, детский возраст до 3 лет (таблетки 1 мг), детский возраст до 18 лет (таблетки 10 мг), врожденные нарушения обмена веществ (алактазия, галактоземия, синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы, непереносимость сахарозы, непереносимость фруктозы, дефицит сукраизомалятазы); состояния, сопровождающиеся фебрильной температурой на момент приема препарата. Не рекомендуется применение при аутоиммунных заболеваниях. Побочное действие может проявляться в виде кратковременного повышения температуры тела до субфебрильных значений в начале лечения, артралгии, миалгии. Реже возможно повышение температура тела до фебрильных значений, возникновение диспепсических нарушений.

Анаферон детский (далее – АД) – гомеопатический препарат, содержащий антитела к гамма-интерферону человека аффинно очищенные: смесь гомеопатических разведений С12, С30 и С50 – 0,003 г. Оказывает иммуномодулирующее и противовирусное действие. Стимулирует гуморальный и клеточный иммунный ответ. Повышает продукцию антител (включая секреторный IgA), активизирует функции Т-эффекторов и Т-хелперов (Тх) [8], повышает выработку цитокинов Тх₁ (ИФН γ , ИЛ-2) и Тх₂ (ИЛ-4, 10), модулирует баланс Тх₁/Тх₂ активностей. Снижает концентрацию вируса в пораженных тканях. Обладает антимутагенными свойствами. Применяется для профилактики и в комплексной терапии ОРВИ, гриппа, герпетического поражения кожи и слизистых. Может применяться у детей с 6-месячного возраста. Накоплен многолетний практический опыт применения АД, при этом не было зарегистрировано выраженных побочных эффектов, нежелательных взаимодействий с другими лекарственными средствами и продуктами питания, что указывает на высокую безопасность и низкую токсичность пре-

парата. В 2003 г. получен патент на использование АД для экстренной химиопрофилактики клещевого энцефалита [патент №2281784 от 20.08.2006 г. «Способ предупреждения клещевого энцефалита у детей», ФГУ «НИИ детских инфекций Росздрава», г. Санкт-Петербург, Россия]. АД признан Европейским респираторным обществом как эффективный препарат для терапии рецидивирующих ОРВИ у детей с бронхиальной астмой [8].

Новый противовирусный гомеопатический комбинированный препарат **Эргоферон** содержит комбинацию аффинно очищенных антител к интерферону-гамма (АТ ИФН- γ), аффинно очищенных антител к гистамину (АТ Гис) и аффинно очищенных антител к CD4 (АТ CD4). Эргоферон обладает противовирусной, противовоспалительной, антигистаминной и иммуномодулирующей активностью, что позволяет применять данный препарат для эффективной терапии широкого спектра вирусных и бактериальных инфекций. Эргоферон противопоказан при гиперчувствительности к компонентам препарата, беременности и в период лактации. Случаев несовместимости с другими ЛС до настоящего времени не зарегистрировано. Эргоферон не рекомендуется назначать пациентам с врожденной галактоземией, синдромом мальабсорбции глюкозы или галактозы, либо при врожденной лактазной недостаточности. Может применяться у детей с 6-месячного возраста.

Литература

1. Казюкова, Т.В. Часто болеющие дети: современные возможности снижения респираторной заболеваемости / Т.В.Казюкова, Г.С.Коваль, Г.А.Самсыгина, Н.Н.Шевченко, В.К.Котлуков, И.В.Панкратов, Т.А.Дудина // Педиатрия. – 2012. – Т.91, №5. – С.42–48.
2. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика. Научно-практическая программа. – М.: Союз педиатров России, 2002. – 73 с.
3. Чучалин, А.Г. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике / А.Г.Чучалин, А.И.Синопальников, Р.С.Козлов [и др.]. – М., 2010. – 106 с.
4. Лопатин, А.С. Острые воспалительные заболевания околоносовых пазух / А.С.Лопатин // Справочник поликлинического врача. – 2002. – №1. – С.29–32.
5. Василевский, И.В. Реабилитация часто болеющих детей: учебно-метод. пособие / И.В.Василевский. – Минск: БелМАПО, 2006. – 44 с.
6. Малахов, А.Б. Оптимальный выбор терапии при внебольничной пневмонии у детей / А.Б.Малахов, И.А.Дронов, И.К.Волков, Н.А.Геппе, Ф.И.Кирдаков // Лечащий врач. – 2011. – №1. – С.50–55.
7. Скепьян, Е.Н. Этиологическая структура заболеваний верхних дыхательных путей у детей на догоспитальном этапе и клинико-фармакологические подходы к оптимизации проводимого лечения: методическое пособие для студентов старших курсов, врачей педиатров, врачей общей практики, инфекционистов, реабилитологов / Е.Н.Скепьян, И.В.Василевский. – Минск, 2014. – 18 с.
8. Кондюрина, Е.Г. Оценка эффективности Анаферона детского в профилактике и лечении рецидивирующих острых респираторных инфекций у детей с бронхиальной астмой / Е.Г.Кондюрина, Т.Н.Ёлкина, В.В.Зеленская, Н.Г.Тиминская, М.В.Штейнберг // Медицина и образование в Сибири. – 2013. – №4. – С.2–6.

MODERN POSSIBILITIES FOR INCREASING IMMUNOREHABILITATION EFFICIENCY IN FREQUENTLY ILL CHILDREN E.N.Skepian

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Peculiarities in the use of the interferon inducers for the prevention and complex treatment of acute respiratory infections in children were studied.

Keywords: acute respiratory infections, children, interferon inducers.

Поступила 12.01.2015 г.