

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИММУНОРЕАБИЛИТАЦИИ У ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

В детском возрасте среди заболеваний дыхательных путей преобладают острые респираторные заболевания. При этом максимальная заболеваемость острыми респираторными заболеваниями отмечается в возрастной группе детей от шести месяцев до шести лет и составляет в среднем от четырех до шести заболеваний в год. Категорию детей, подверженных более частым респираторным заболеваниям, принято называть часто болеющими. На долю часто болеющих детей приходится более шестидесяти процентов всех случаев острых респираторных заболеваний у детей, способствуя формированию хронической патологии. Данная проблема имеет весомую социальную значимость. Поэтому иммунореабилитация, в частности грамотное применение иммуностропных лекарственных средств часто болеющим детям является одним из основных мероприятий, поскольку вирусные инфекции, уменьшая эффективность мукоцилиарного клиренса, создают условия для попадания и персистенции бактериальной микрофлоры. В статье проанализированы данные современной литературы о характере нарушения иммунологической системы у часто болеющих детей и предложена современная тактика проведения иммунокоррекции, указаны особенности назначения различных иммуностимулирующих лекарственных средств с учетом их фармакокинетики, нежелательных реакций, взаимодействия с другими лекарственными средствами, возрастных особенностей пациентов.

Ключевые слова: острые респираторные инфекции, дети, индукторы интерферонов

E. N. Skepyan

MODERN IMMUNOREHABILITATION GREATER EFFICIENCY IN FREQUENTLY ILL CHILDREN

In childhood acute respiratory infections prevail among respiratory diseases. The maximum incidence of acute respiratory diseases observed in the age group of children from six months to six years, with an average of four to six cases per year. Categories of children exposed to more frequent respiratory infections, commonly called frequently ill. The share of sickly children account for more than sixty percent of all cases of acute respiratory infections in children, contributing to the formation of chronic pathology. This problem has an important social significance. Therefore immunorehabilitation, particularly careful application immunotropnyh drugs often ill children is one of the main events, as viral infections, reducing the efficiency of the mucociliary clearance, create conditions for entering and persistence of bacterial flora. In this article the author analyzes the data of the modern literature on the nature of violations of the immune system in frequently ill children and offered modern tactics of the immune, especially given of various immunomodulatory drugs based on their pharmacokinetics, adverse reactions, interactions with other drugs, age characteristics of the patients.

Keywords: acute respiratory infections, children, Inducers of interferon

Острые респираторные заболевания (ОРЗ) представляют собой серьезную проблему у детей во всем мире и являются самой частой причиной посещения врачей на амбулаторном этапе и поводом к госпитализации. В подавляющем большинстве случаев (более 80%) ОРЗ вызываются вирусами, однако также возможно инфицирование бактериальными агентами и их ассоциациями с вирусами и другими патогенами [4, 12, 17]. У 22-42% детей дошкольного возраста острые респираторные заболевания (ОРЗ) встречается значительно чаще, чем в основной детской популяции. Детей, чаще, чем их сверстники, подверженных респираторным инфекциям, в отечественной медицине объединяют в условную группу диспансерного наблюдения «часто болеющих детей» (ЧБД) [10, 12]. Это дети всех возрастных групп (младенцы, школьники, подростки), у которых в зависимости от возраста

ОРЗ наблюдаются с частотой от 4 до 8 раз в год, с длительностью заболевания, превышающей 14 дней. Течение каждого ОРЗ, как правило, тяжелое, с наличием бактериальных осложнений и необходимостью применения антибактериальной терапии. Дети, имеющие склонность к частым вирусным и бактериальным заболеваниям представляют собой патогенетически разнородную группу, например, у отдельных пациентов частые ОРЗ являются клинической «маской» ранее не диагностированных аллергических заболеваний. Иммунологические нарушения у пациентов ЧДБ являются вторичными, и имеют, как правило, функциональный характер.

На группу ЧБД приходится более 60% всех заболеваний острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) и гриппом в детском возрасте, возникающих из-за транзиторных, корригируемых отклонений в защитных системах организма ребенка, и не имеющих стойких органических нарушений в них. 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 (CD4/CD8), уменьшение числа Т-лимфоцитов и повышение В-лимфоцитов, высокий уровень IgM при нормальных значениях IgG и IgA) [2].

Назначение с лечебной или профилактической целью при заболеваниях (состояниях), связанных с нарушениями иммунитета, лекарственных средств (далее - ЛС) химической или биологической природы, обладающих иммуностропной активностью, называется иммунотерапией. Лечебный эффект иммуностропных ЛС связан с их преимущественным (или селективным) действием на иммунную систему человека. [16]. Существует большое многообразие иммуностропных ЛС обладающих как иммуностимулирующим, так и иммунодепрессивным действием [6].

Р.В. Петровым [13] впервые было сформулировано понятие «иммунореабилитация», под которым понимается комплекс медикаментозных и немедикаментозных лечебных мероприятий, направленных на восстановление функциональной активности иммунной системы и здоровья пациента. В связи с вышеперечисленными особенностями, в программе комплексного лечения иммунореабилитация часто болеющих детей их является одним из основных мероприятий, поскольку вирусные инфекции, нарушая деятельность цилиарного аппарата, создают условия для попадания и персистенции бактериальной микрофлоры в верхних дыхательных путях. В данной статье были проанализированы лекарственные средства, имеющиеся на нашем рынке, которые обладают способностью восстанавливать иммунитет, описаны их классификация, принципы клинического применения и фармакологическое действие.

Не существует единой классификации иммуностропных ЛС. Некоторые авторы выделяют три основные группы иммуностропных ЛС: иммуномодуляторы, иммуностимуляторы и иммунодепрессанты [7, 16]. Иммуномодуляция — это связанные с изменением иммунного ответа вмешательства, включая воздействия на регуляторные и специфические Т- и В- клетки, формирование анергии, толерантности, переключение иммунного ответа (девиация), модификацию воспалительного процесса, связанного с адгезией, хемотаксисом, сигнальными взаимодействиями между иммунными клетками» [14]. ЛС, обладающие иммуностропной активностью и восстанавливающие функцию иммунной системы в терапевтических дозах, называют иммунокорректорами [14].

Согласно другой классификации выделяют иммуностимуляторы и иммунодепрессанты [6]. В свою очередь **иммуностимулирующие** ЛС разделяют на **природные вещества** (и их аналоги) и на **синтетические ЛС** [6]. Так к ЛС **природного происхождения** с иммуностимулирующим действием относятся ЛС эндогенного происхождения: **иммуноглобулины** (иммуноглобулин человека нормальный (*Биовен Моно*, *Гамманорм*, *Иммуногенин*, *Октагам*, *Привиджен*), Иммуноглобулин человека антихламидийный, Иммуноглобулин человека против вируса герпеса I типа,

Иммуноглобулин человека против вируса герпеса I Иммуноглобулин человека против вируса герпеса II типа, Лактоиммуноглобулин противоротавирусный и др); **пептиды тимусного** (*Тималин*) и **костномозгового происхождения** (миелопид); **цитокины** (интерлейкины (*Ронколейеин*), Фактор некроза опухолей, колониестимулирующие факторы (ГМ-КСФ – молграмостим, Г-КСФ - филграстим (*Лейкостим, Лейкоцим*), ленограстим (*Граноцит*)); **интерфероны** (interferon alfa natural (Интерферон человеческий лейкоцитарный); interferon alfa-2a (*Роферон-А, Пегасис*); interferon beta-1a (*Ребиф*); interferon beta-1b (*Бетаферон*); peginterferon alfa-2b (*Пегинтрон*); alfa-2b (*Альгерон*); interferon alfa-2b (*Виферон, Генферон лайт, Гриппферон, Лаферобион, Лаферобион-НЗ, Лаферон-Фармбиотек назальный, Назоферон, Реаферон-ЕС, Руферон-РН, Кипферон*)); **ЛС микробного происхождения** (*Бронхомунал, Имудон, IRS-19, Рибомунил, Ликопид, Уро-Ваксом*); **ЛС растительного происхождения** - адаптогены (препараты эхинацеи (*Доктор Тайсс, Эсберитокс, Эстифан, Эхингин, Тримунал*), женьшеня, солодки, лимонника, китайского, элеутерококка, заманихи, радиолы розовой, аралии маньчжурской); **ЛС животного происхождения** (*Апилак*).

К **синтетическим ЛС**, обладающим иммуностимулирующим действием относят: **производные азолов** (левамизол, циметидин, дибазол); **производные пурина** (Inosine pranobex (*Гроприносин, Иммунозин, Имунобекс*)); **производные полисахаридов** (*Фруглюмин*); **производные пираимидина** (метилурацил); **производные нуклеиновых кислот** (Нуклеинат натрия, дезоксинуклеинат натрия (*Деринат*)); **полиэлектролиты** (*Полиоксидоний*); **синтетические пептиды** (*Лейаргунал, Тимоген*); **производные изоникотиновой кислоты** (*Амизон*), Пидотимод (*Имунорикс*); **индукторы интерферонов** (*Анаферон, Полудан, Циклоферон, Неовир, Тилорон (Амиксин), Септилин, Умифеновир (Арбидол, Арпетол), Эргоферон*) [6].

Абсолютными показаниями для назначения иммуностимулирующих ЛС являются: первичные иммунодефициты; трансплантация костного мозга или гемопоэтических стволовых клеток; сепсис, хронический кожно-слизистый кандидоз (за исключением селективной недостаточности IgA). **Относительными показаниями** являются: клинические проявления хронического инфекционно-воспалительного процесса, трудно поддающегося традиционной терапии; комплексная терапия детей, болеющих ОРВИ более 8 раз в год, всегда с затянувшимся осложненным течением; лечение детей с атопическим дерматитом, осложненным персистирующей бактериальной, грибковой, вирусной инфекцией [14].

При хронических инфекционно-воспалительных заболеваниях Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин рекомендуют назначать отдельные ЛС, обладающие иммуностимулирующим эффектом, одновременно с химиотерапевтическими ЛС, за счет чего достигается более эффективная элиминация возбудителя из организма. Тимические препараты, а также ЛС бактериального происхождения, являясь мощными индукторами провоспалительных цитокинов, в острой фазе заболевания могут утяжелить его течение [16].

Ограничения в применении отдельных иммуностимулирующих ЛС связаны с тем, что, например, интерфероны имеют короткий срок жизни (примерно 15 мин), а активность клеток, вырабатывающих интерфероны, резко снижается через 6–12 ч от начала ОРВИ, после чего продукция ими интерферонов прекращается, и в период наступившей толерантности бессмысленно дополнительно стимулировать интерферонпродукцию [14].

В связи с тем, что ЧБД этиологически связаны прежде всего с вирусными инфекциями и у **80% детей этой группы нарушен синтез α -интерферона**, обоснованным у данных детей является назначение им интерферонов как естественных факторов неспецифической защиты организма и медиаторов иммунитета, а также индукторов интерферонов.

Интерфероны, как составная часть общей цитокиновой сети организма, являются иммунорегуляторными молекулами, оказывающими действие на многие клетки иммунной системы. Например, интерферон- α и ФНО, синтезируемые на первых этапах иммунного ответа, являются мощными активаторами НК-клеток, являющихся в свою очередь главным

источником продукции интерферона- γ , задолго до начала его синтеза Т-лимфоцитами. [16]

Альфа-интерфероны в основном продуцируются активированными вирусами В-лимфоцитами периферической крови, бета-интерфероны – эпителиальными и фибробластными клетками. Альфа- и бета-интерфероны обладают противовирусным и антипролиферативным действиями, подавляя размножение клеток, повышая экспрессию антигенов на поверхности клеток. При этом интерфероны не оказывают прямого противовирусного действия, а действуют на близлежащие ткани, снижая их восприимчивость к воздействию вируса. Противовирусное действие интерферонов обусловлено нарушением трансляции информационной РНК на рибосомах, подавлением синтеза вирусных белков и ингибированием процесса сборки и выхода из цитоплазмы вирусных частиц [8].

В клинической практике для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ в последнее время акцент делается на применение рекомбинантных ЛС. Такие ЛС дешевле и безопаснее в отличие от естественных интерферонов. Интерферон (ИФН) альфа-2 β человеческий рекомбинантный обладает иммуностимулирующим, иммуномодулирующим, противовирусным, антипролиферативным свойствами и представлен довольно большим многообразием различных торговых наименований на нашем рынке (торг. наименования: **Виферон**, **Генферон лайт**, **Гриппферон**, **Кипферон**, **Лаферобион**, **Лаферобион-НЗ**, **Лаферон-ФармБиотек назальный**, **Назоферон**, **Реаферон-ЕС**, **Руферон**).

Лекарственные средства, содержащие ИФН альфа-2 β выпускаются в различных формах, например для интраназального применения (**Гриппферон** – капли назальные 10000 МЕ/мл во флаконах-капельницах 10мл; **Лаферон ФармБиотек** назальный – спрей назальный дозированный 100000 МЕ/мл во флаконах 5мл; **Генферон Лайт** – спрей назальный дозированный с таурином 50000 МЕ -1мг/доза во флаконах; **Назоферон** - спрей назальный дозированный 100000 МЕ/мл во флаконах 5мл; **Реаферон-ЕС** - лиофилизат для приготовления раствора для инъекций и местного применения 1000000 МЕ, 3000000 МЕ, 5000000 МЕ в ампулах) и виде суппозиторий (**Генферон** (суп. вагинальные и ректальные 125000 МЕ /5мг, 250000 МЕ /5мг); **Виферон** с альфа-токоферолом ацетатом, аскорбиновой кислотой (суп. ректальные 1000000 МЕ, 1500000 МЕ, 3000000 МЕ, 5000000 МЕ); **Кипферон** (суп. вагинальные и ректальные 5000000 МЕ); **Лаферобион** (суп. ректальные 10000000 МЕ, 15000000 МЕ, 30000000 МЕ, 50000000 МЕ); **Лаферобион-НЗ** (суп. 10000000МЕ, 15000000ме, 30000000 МЕ, 50000000 МЕ); **Руферон-РН** (суп. 15000000 МЕ, 25000000 МЕ, 100000000 МЕ, 500000000 МЕ)).

При интраназальном применении ЛС, содержащих ИФН альфа-2 β , концентрация действующего вещества, достигаемая в крови, значительно ниже предела обнаружения и не имеет клинической значимости. Вышеуказанные ЛС противопоказаны при гиперчувствительности к компонентам препарата, при тяжелых формах аллергических заболеваний, пациентам, страдающим носовыми кровотечениями. Не рекомендовано их одновременное применение совместно с другими интраназальными ЛС, в том числе сосудосуживающими. Нежелательные эффекты могут проявляться в виде аллергических реакций, кровянистых выделений из носа.

При ректальном введении суппозиторий, содержащих ИФН альфа-2 β , биодоступность ЛС составляет около 80%, максимальная концентрация достигается через 3-8, период полувыведения – 12 часов, выводятся почками. Проводить лечение с использованием ректальных суппозиторий можно у детей различного возраста, даже у новорожденных. Препараты интерферона показали свою эффективность в терапии острых респираторных вирусных инфекций и гриппа, что доказано при проведении клинических рандомизированных плацебо-контролируемых исследований у детей [3].

Применение ИФН альфа-2 β ограничено в связи с наличием достаточно большого количества ограничений к применению (тромбоцитопения, нейтропения, опухоли кожи, атопический дерматит, себорейный дерматит, сопутствующая терапия транквилизаторами и антидепрессантами, нарушение функции иммунной системы). ИФН альфа-2 β способен

снижать активность Р-450 цитохромов и, следовательно, влиять на метаболизм целого ряда ЛС (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 ЛС, угнетающими ЦНС, иммуносупрессивными ЛС (включая пероральные и парентеральные формы кортикостероидов) [11, 15].

С целью иммунореабилитации и профилактики респираторных вирусных инфекций у детей все шире применяются индукторы интерферонов, не обладающие антигенностью и способствующие выработке своего собственного интерферона [15]. В то же время, по мнению отдельных авторов, индукторы интерферонов имеют очень ограниченную доказательную базу, несмотря на широкое применение в клинической практике в странах постсоветского пространства [5]. Вместе с тем Ревякина В.А. указывает на то, что по данным Кохрейновского центра (CochraneCollaboration) результаты проведенного метаанализа, свидетельствовали, что на фоне профилактического применения иммуномодулирующих ЛС у детей частота ОРВИ снижалась в среднем на 40% [14].

Среди индукторов интерферонов на нашем рынке имеются следующие ЛС. **Азоксимера бромид** (торг. название *Полиоксидоний*). Обладает иммуностимулирующим 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, интравагинально, ректально. Обладает высокой биодоступностью (70% - 89% в зависимости от формы выпуска). В организме гидролизуется до олигомеров, выводятся преимущественно почками. Нежелательные эффекты могут проявляться в виде болезненности в месте введения, индивидуальной непереносимости. ЛС противопоказано при беременности, лактации, у детей до 6 месяцев (парентеральное, интраназальное, сублингвальное применение), до 6 лет (в суппозиториях), острой почечной недостаточности. С осторожностью применяют Азоксимера бромид при нарушении функции почек, в пожилом возрасте.

Циклоферон (содержит акридонуксусную кислоту) обладает иммуностимулирующим, противовирусным, противовоспалительным действием. Побочные эффекты могут проявляться гиперчувствительностью, диспепсическими расстройствами. ЛС противопоказано детям до 4 лет, при беременности, лактации, гиперчувствительности, декомпенсированном циррозе печени. При заболеваниях щитовидной железы лечение следует проводить под контролем эндокринолога. Циклоферон выпускается в виде раствора для внутривенного и внутримышечного введения (125 мг/мл в ампулах 2мл); таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой (150мг); линимента 5% (в тубах по 5, 30мл).

Пидотимод (торг. наименование *Имунорикс*) способствует усилению активности естественных киллеров и фагоцитоза, увеличению продукции цитокинов. Хорошо всасывается при пероральном введении, биодоступность составляет 45%, период полувыведения - 4 часа. Применяется в составе комплексной терапии у пациентов с лабораторно подтвержденной депрессией клеточного иммунитета у пациентов с инфекциями дыхательных и мочевыводящих путей. Противопоказан к применению при гиперчувствительности, у детей до 3-х лет; в течение беременности и в период кормления грудью. Пидотимод должен применяться с осторожностью у пациентов с синдромом гипериммуноглобулинемии Е. Препарат может влиять на эффективность лекарственных средств, подавляющих или стимулирующих функциональную активность лимфоцитов. Форма выпуска: раствор для приема внутрь 400 мг: по 7 мл во флаконе.

Натриевая соль нуклеиновой кислоты (торг. наименование *Натрия нуклеинат*) повышает миграцию Т-лимфоцитов, усиливает фагоцитарную активность макрофагов и продукцию факторов неспецифической резистентности. Стимулирует внутриклеточный метаболизм и нуклеиновый обмен.

Ускоряет процессы регенерации тканей, стимулирует костномозговое кроветворение, в том числе лейкопоэз. Показан к применению в качестве иммуномодулирующего ЛС при вторичных иммунодефицитах в составе комплексной терапии; дистрофии и язвенных процессах сетчатки глаза; при повышенных физических нагрузках и работе в экстремальных условиях; профилактике послеоперационных бактериальных осложнений и улучшения заживления ран; при лейкопении, агранулоцитозе.

Нежелательные реакции могут проявляться угнетением центральной нервной системы, появлением брадикардии, одышки, в редких случаях – развитием аллергических реакций. Противопоказаниями к применению являются: гиперчувствительность, органические заболевания миокарда с нарушением проводимости; детский возраст до 6 лет, беременность, период лактации. Выпускается в капсулах по 100 мг.

Следует иметь в виду, что ЛС на основе нуклеиновых кислот (*Полудан, Деринат, Рибоксин*), содержащие предшественники ДНК и РНК, индуцируют рост и размножение и эукариотических, и прокариотических клеток. Так, для натрия нуклеината показана возможность стимуляции роста и размножения бактерий.

Эсберитокс (содержит сухой экстракт из смеси корневищ баптизии красильной (*Baptisia tinctoria* L), корня эхинацеи пурпурной (*Echinacea purpurea* Moench), корня эхинацеи бледной (*Echinacea pallida* Nutt), молодых побегов и листьев туи (*Thuja occidentalis* L.)) Применяется в комплексном лечении острых респираторных заболеваний у детей старше 12 лет (по 3-6 таблеток 3 раза в сутки). Нежелательные эффекты могут проявляться реакциями гиперчувствительности, диспепсическими явлениями, головокружением. ЛС противопоказано при гиперчувствительности к любому из компонентов препарата, к растениям семейства астровых (сложноцветных). ЛС противопоказано пациентам с прогрессирующими системными заболеваниями (туберкулез и саркоидоз); аутоиммунными, иммунодефицитными, гематологическими заболеваниями (лейкоз и агранулоцитоз), иммуносупрессивными состояниями (на фоне приема цитостатиков и др.), пациентам с редкими наследственными проблемами непереносимости галактозы и фруктозы, синдромом мальабсорбции. Эсберитокс не назначают детям в возрасте до 12 лет, во время беременности или кормления грудью, курсом более 10 дней. Не рекомендован одновременный прием с лекарственными средствами, которые метаболизируются с участием ферментов цитохрома P450 CYP1A2 или CYP3A. Выпускается в таблетках.

Иммуностимулирующим эффектом обладают ЛС **микробного происхождения**, которые условно можно разделить на три поколения. К микробным препаратам I поколения относятся пирогенал и продигиозан (полисахариды бактериального происхождения), которые из-за их высокой пирогенности и других нежелательных реакций в настоящее время практически не применяются.

Микробные препараты II поколения включают лизаты (*Бронхомунал, Бронхо-Ваксом, ИРС-19, Имудон*) и рибосомы (*Рибомунил*) бактерий, относящихся в основном к возбудителям респираторных инфекций.

В связи с тем, что наибольшим иммуностимулирующим эффектом обладает мурамил дипептид - компонент пептидогликана клеточной стенки бактерий, обладающий высокой пирогенностью, были синтезированы его аналоги, не обладающие пирогенной активностью, относящиеся к микробным препаратам III поколения (*Ликопид*).

Бронхо-мунал, рибомунил, ИРС 19 за счет воздействия на некоторые гуморальные и клеточные компоненты иммунной системы (оказывают неспецифическую и специфическую стимуляцию) усиливают фагоцитоз (стимулируют фагоцитарную активность полиморфно-ядерных нейтрофилов и макрофагов), стимулируют Т-лимфоциты, стимулируют продуцирование сывороточных и секреторных иммуноглобулинов.

Вышеуказанные ЛС не рекомендуется применять пациентам с первичными и вторичными иммунодефицитными состояниями, аутоиммунными и ревматическими болезнями, атопическими заболеваниями.

Бронхо-мунал (капсулы 7 мг) и **Бронхо-мунал II** (капсулы 3,5 мг) содержат лиофилизированный бактериальный лизат: *Haemophilus influenzae*, *Diplococcus*

(Streptococcus) pneumoniae, Klebsiella pneumoniae and ozaenae, Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes and viridans, Neisseria (Moraxella/Branhamella) catarrhalis. Противопоказаниями для применения ЛС являются гиперчувствительность, беременность и лактация, детский возраст до 6 мес. Рекомендуется соблюдать 4-недельный интервал между приемом пероральных вакцин и приемом препарата. Из нежелательных эффектов могут возникать наряду с аллергическими реакциями лихорадка, утомляемость, головная боль.

Рибомунил (содержит рибосомальные фракции Klebsiella pneumoniae, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes (группа А), Haemophilus influenzae; мембранные фракции Klebsiella pneumoniae). ЛС не применяют при гиперчувствительности, беременности, лактации, у детей до двух лет, при наличии острых кишечных инфекций, в случаях повышения температуры ($> 39^{\circ}\text{C}$) на фоне лечения. Нежелательные реакции: часто (от $> 1/100$ до $< 1/10$) - воспаление среднего уха, назофарингит, тонзиллит; не часто (от $> 1/1000$ до $< 1/100$) - бронхит, гастроэнтерит, синусит, лимфаденопатии, кашель, диарея, боль в животе, тошнота, рвота, гиперсаливация, повышение температуры, астения; неизвестно – ларингит, астма, реакции гиперчувствительности, эритема, сосудистая пурпура и узловатая эритема.

ИРС 19 (спрей назальный). Содержит смесь лизатов бактерий (Streptococcus pneumoniae, type I, II, III, V, VIII, XII, Haemophilus influenzae, type B, Klebsiella pneumoniae, Staphylococcus aureus, Acinetobacter calcoaceticus, Moraxella catarrhalis, Neisseria subflava, Neisseria perflava, Streptococcus pyogenes group A, Streptococcus dysgalactiae group C, Enterococcus faecium, Enterococcus faecalis, Streptococcus group G). Препарат действует преимущественно в области верхних дыхательных путей. Действие начинается через 1-2 минуты после введения и продолжается 1,5-2 часа. Нежелательные (побочные) эффекты: реакции гиперчувствительности (крапивница, ангионевротический отек) и кожные эритемоподобные и экземоподобные реакции. В редких случаях: приступы астмы и кашель, повышение температуры ($> 39^{\circ}\text{C}$), тошнота, рвота, боль в животе, диарея, ринофарингит, синусит, ларингит, бронхит. Описаны единичные случаи появления тромбоцитопенической пурпуры и узловатой эритемы. ЛС противопоказано к применению при повышенной чувствительности к препарату или его компонентам, беременности, детям младше 6 лет.

Глюкозаминилмурамилдипептид (торг. наименование **Ликопид**) представляет собой синтезированный активный фрагмент бактериальных клеточных стенок глюкозаминил-мурамил дипептид (ГМДП). Биодоступность ЛС составляет 7-13%, выводится в основном через почки в неизмененном виде. Противопоказаниями для применения ликопида являются гиперчувствительность, беременность и лактация, детский возраст до 3 лет (таблетки 1 мг), до 18 лет (таблетки 10 мг), врожденные нарушения обмена веществ (алактазия, галактоземия, синдром мальабсорбции и др.); 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. Выпускается в таблетках 10мг, 1мг.

Среди индукторов интерферона наряду с иммуностимулирующим действием противовирусным эффектом обладают **Тиролон, Инозин пранобекс, Умифеновир** и др.

Тиролон (торг. наименование **Амиксин**) — низкомолекулярный синтетический индуктор интерферона ароматического ряда. Биодоступность ЛС составляет от 60%, до 80%, в плазме крови связывается с белками, выводится преимущественно в неизмененном виде через кишечник, назначается для профилактики гриппа и ОРВИ. При его приеме могут возникать такие нежелательные эффекты как гиперчувствительность, диспепсические расстройства, кратковременный озноб. Противопоказан тиролон детям до 7 лет, при беременности, лактации, гиперчувствительности к ЛС. Выпускается в виде таблеток,

покрытых пленочной оболочкой, 125мг; 60мг.

Инозин пранобекс (торг. наименование *Гроприносин, Иммунозин Имунобекс*) — 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 внутрь детям при вирусных инфекциях на фоне иммунодефицита. Нежелательные эффекты могут проявляться в виде повышения активности аминотрансфераз, щелочной фосфатазы и карбамидного азота в крови, диспепсических расстройств, болей в суставах, головной боли, утомляемости. ЛС противопоказано пациентам с гиперчувствительностью, мочекаменной болезнью, подагрой, тяжелой почечной недостаточностью, детям до 1 года, в период беременности и кормления грудью. Выпускается в таблетках по 500мг. В международной анатомо-терапевтической-химической классификации ЛС **инозин пранобекс** включен в группу иммуномодуляторов и противомикробных противовирусных ЛС для системного использования [1].

Умифеновир (торг. название *Арбидол, белорусский аналог – Арпетол*)— противовирусное средство. Специфически подавляет вирусы гриппа А и В, коронавирусы. 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% от введенной дозы. Умифеновир противопоказан при гиперчувствительности к препарату, у детей до 6 лет, беременности и лактации. Выпускается в таблетках, покрытых пленочной оболочкой, 50мг, 100 мг.

Enisamium iodide (торг. наименование: *Амизон Кидс* (сироп 10мг/мл во флаконах 100мл), *Амизон* (таблетки, покрытые оболочкой, 0,125г; 0,25)). Содержит йод, является производным изоникотиновой кислоты, обладает противовирусным, интерферогенным действием. После перорального приема максимальная концентрация наблюдается через 2-2,5 часа после приема. Период полувыведения составляет 13,5-14 часов, метаболизируется в печени. Выводится на 90-95% с мочой в виде метаболитов. Нежелательные реакции могут проявляться в виде кожных высыпаний, отека, зуда, сухости и горького привкуса в полости рта, гиперсаливации, диспепсических проявлений, одышки, головной боли, головокружения, нестабильности артериального давления. Применения ЛС противопоказано при гиперчувствительности, непереносимости лактозы, мальабсорбции, беременности, лактации, тяжелых заболеваниях печени и почек, у детей до шести лет (таблетки), до трех лет (сироп). С осторожностью ЛС назначают пациентам с заболеваниями щитовидной железы (гипертиреозе). Enisamium iodide может применяться с антибактериальными ЛС, аскорбиновой кислотой и др. иммуномодулирующими ЛС.

Натриевая соль карбоксиметил глюкозы карбоксиметоксиметил (торг. наименование *Кагоцел*) обладает противовирусным, интерферогенным действием.

Основное действующее вещество – сополимер госсипола (одного из пигментов хлопчатника, природного полифенола). Природный полифенол - госсипол обладает противоопухолевым эффектом, высокой химиотерапевтической активностью в отношении различных вирусов и бактерий, высокотоксичен в свободном виде, при длительном применении угнетает сперматогенез. В препарате «Кагоцел» действующее вещество связано с полимерным носителем. При назначении в терапевтических дозах нетоксичен. При исследованиях на животных не выявлено влияние на репродуктивные свойства животных. У человека влияние на фертильность не изучалось. ЛС эффективно при

применении не позднее четвертого дня заболевания. ЛС имеет большой объем распределения, проникает в различные органы и ткани, создавая высокие концентрации в печени, в меньшей степени в легких, тимусе, селезенке. Обладая высокой молекулярной массой, не проникает через гематоэнцефалический барьер. В крови циркулирует в основном в связанном с белками состоянии (более 80%). Выводится преимущественно через желудочно-кишечный тракт. Применение ЛС противопоказано при беременности и лактации, гиперчувствительности, дефиците лактазы, мальабсорбции, у детей до трех лет. Выпускается в таблетках по 12мг.

Среди гомеопатических ЛС, обладающих иммуностимулирующим эффектом часто применяемых в педиатрической практике выделяют следующие.

Анаферон детский (далее АД) – гомеопатический препарат, содержащий антитела к гамма - интерферону человека аффинно очищенные. Оказывает иммуномодулирующее и противовирусное действие. Может применяться у детей с 6 месячного возраста. Накоплен многолетний практический опыт применения АД, при этом не было зарегистрировано выраженных нежелательных реакций, нежелательных взаимодействий с другими ЛС и продуктами питания [9]. Выпускается в таблетках для рассасывания гомеопатических.

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). Обладает противовирусной, противовоспалительной, антигистаминной и иммуномодулирующей активностью. Эргоферон противопоказан при гиперчувствительности, беременности, в период лактации, пациентам с врожденной галактоземией, синдромом мальабсорбции, врожденной лактазной недостаточности. Случаев несовместимости с другими ЛС до настоящего времени не зарегистрировано. Может применяться у детей с 6 летнего возраста. Выпускается в таблетках для рассасывания гомеопатических.

В заключение можно сформулировать некоторые общие принципы применения иммуностимулирующих ЛС: иммуномодулирующая терапия назначается для восстановления нарушенных функций иммунной системы пациентам строго по показаниям и при отсутствии противопоказаний; ЛС не должны назначаться здоровым лицам; - использоваться должны только те ЛС, которые прошли доклинические и клинические испытания; назначение иммуностимулирующих ЛС нельзя подменять применением биологически активных добавок, комплексов минералов, витаминов и др.

Литература

1. Булгакова В.А. Рациональная фармакотерапия ОРВИ у детей. Способ снижения высокой лекарственной нагрузки / Лечащий врач. – 2015. – №10. – С. 5–9.
2. Василевский И. В. Реабилитация часто болеющих детей: учебно-метод пособие. – Минск: БелМАПО, 2006. – 44 с.
3. Горелов А.В. Препараты интерферона в терапии острых респираторных вирусных инфекций и гриппа у новорожденных и детей первых месяцев жизни/А.В. Горелов, И. Л. Алимova, Т.И. Антонова, Л.В. Феклисова, Е.Е. Целипанова, Е.В. Михайлова, Н. М. Шведова, А.В. Романовская/ Лечащий врач. – 2015. – №1. – С. 7–14.
4. 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. – № 5, том 91. – С. 42-48.
5. Казмирчук В.Е., Мальцев Д.В. Рекомендации по лечению герпесвирусных инфекций человека /Украинский медицинский часопис. – 2012. – №5(91). – С. 13–16.
6. Клинико-фармакологическая классификация лекарственных средств: учебно-метод. пособие /М.К. Кевра и др./ – Минск: БГМУ, 2009. – 64с.
7. Клиническая фармакология: учебник для вузов /Под ред. В.Г. Кукеса. – 4-е издание., перераб. и доп., М.: Медицина, 2009. – 1056с.

8. Клиническая фармакология: учебное пособие /М.К. Кевра и др./ – Минск: «Вышэйшая школа», 2015. – 573с. – С. 506–508.
9. 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.
10. Лопатин А.С. Рациональная фармакотерапия заболеваний уха, горла и носа / А. С. Лопатин. - Москва: Литтерра, 2016. - 505 с. – С. 29–38.
11. 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.
12. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика. Научно-практическая программа. – М.: Союз педиатров России, 2002. – 73 с.
13. Петров Р.В. Иммунореабилитация и стратегия медицины / Int. J. Immuno-reabil. – 1994. – 1 Suppl. – С. 5-6.
14. Ревякина В.А. и др. Консенсус (ПРИМА). Педиатрические рекомендации по иммуномодулирующим препаратам в амбулаторной практике / Лечащий врач. – 2015. – №4. – С. 15–27.
15. Скепьян, Е.Н. Этиологическая структура заболеваний верхних дыхательных путей у детей на догоспитальном этапе и клиничко-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: БГМУ. – 2014. — 18 с.
16. Хайтов Р.М., Пинегин Б.В. Современные иммуномодуляторы. Классификация. Механизм действия: учебно-метод пособие. – Москва: Фармарус Принт, 2005. – 56 с.
17. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. М.: Медицина, 2010. – 106 с.