

**Иммунокорректирующая терапия в педиатрии: позиция
клинического фармаколога
И.В.Василевский**

**Белорусский государственный медицинский университет, г.Минск, Беларусь
(Опубликовано: Вопросы организации и информатизации здравоохранения,
2019.- № 1 – С. 72-80)**

Аннотация

В статье с позиций клинической фармакологии и современных данных по характеристике иммунологического статуса часто и длительно болеющих детей рассматриваются возможности практического применения иммунокорректирующих 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.

**Immunocorrective therapy in pediatrics: position clinical pharmacologist
I.V. Vasilevski
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus**

Annotation

In this article, from the standpoint of clinical pharmacology and current data on the characteristics of the immunological status of often and long-term sick children, the 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 considered. Particular attention is paid to the principles of the use of immunomodulators, careful clinical and laboratory monitoring of patients, the validity of the use of specific immunomodulatory drugs. The information provided is extremely important for practitioners.

Key words: clinical pharmacology, immunomodulators, treatment, immunorehabilitation, real medical practice, children, adolescents.

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, корригируемых 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 иммунокорректирующей терапии в педиатрии.

Методы. Проанализированы доступные литературные источники, включая базу данных Pubmed (Medlain), а также использован большой 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, способствуют срыву компенсаторно-адаптационных механизмов.

- Многократно переносимые вирусные заболевания приводят к значительно выраженному снижению иммунологической резистентности, т.е. эти дети являются иммунологически скомпроментированными.

- 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, т.е. 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 пневмотропными бактериями, в т.ч. 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 пневмотропные 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 интерферонообразования (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 α -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, 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 снижен уровень и активность лизоцима в носовом секрете. Уровень IgA и его фиксация на слизистых оболочках считается наиболее важным фактором, обеспечивающим 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 указывают 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 мукоцилиарного 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, фаринготонзиллиты, 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.

Таблица 1

Микрофлора, высеваемая из зева часто болеющих детей

Возбудитель	% детей, у которых высевается возбудитель	
	Обострения ОРВИ	
	Более 6 раз в году	4-6 раз в году
Стафилококк	80	60
В том числе:		
Staphylococcus aureus	66	50
Staphylococcus haemoliticus	40	20
Стрептококк	60	40
В том числе:		
Streptococcus β - haemoliticus	30	6
Neisseria perflava	30	30
Corynebacterium pseudodiphtheriae	14	6
Candida albicans	14	10
Роста флоры не обнаружено	10	20

Представленные данные литературы и результаты собственных исследований указывают на персистенцию инфекции в носоглотке, при этом подтверждение инфицирования детей Streptococcus b-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, а в возрасте 7,1–15 лет – только у 5% детей.

Таблица 2

Нарушения показателей иммунной системы у длительно и часто болеющих детей

Иммунная система	% детей с нарушениями показателей
Синтез α -интерферона	У 80% детей снижен
Т-клеточное звено	У 40% детей снижение CD3+ или CD4+ клеток
Макрофагальное звено	У 20% детей снижение показателя спонтанной хемилюминесценции
Имуноглобулины	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

У 50% детей был повышен уровень общего IgE (160–220 МЕ/мл) и диагностирована сенсibilизация 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 2-х лет отмечалось повышение общего и специфического IgE, сенсibilизации к различным аллергенам (бытовым, эпидермальным, бактериальным), что клинически подтверждено развитием риносинусопатии и аллергичес-

кого ринита у 30%, атопического дерматита у 10%, рецидивирующего бронхита у 30% и бронхиальной астмы у 10% детей [3].

Таким образом, группа ЧБД неоднородна по характеру нарушений в иммунной системе, наблюдается персистенция инфекции 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 ЧБД – это иммуноскопроментированные дети, т.е. пациенты, имеющие транзиторный (вторичный) иммунодефицит. В связи с этим, в программе комплексной реабилитации часто болеющих детей на всех этапах восстановительного лечения иммунокорригирующая терапия их является одним 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 иммуностимулирующей активностью, называется иммунотерапией, а сами препараты можно разделить на 4 большие группы: 1) иммуномодуляторы, 2) иммунокорректоры, 3) иммуностимуляторы, 4) иммунодепрессанты. Иммуномодуляторы – ЛС, 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 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» (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 (данные таблицы 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 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 (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 таблице 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.

Таблица 3

Основные биологические эффекты интерферонов [6]

Влияние на иммунную защиту	Механизмы	Практическое применение
Прямое противовирусное действие	Индукция 2,5-олигоденилатсинтета-зы, 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 костимулирующих молекул. Усиление выработки провоспалительных цитокинов IL-12, INF γ . Усиление дифференцировки Т-хелперов типа Th1, стимуляция клеточного иммунного ответа.	Дополнительные эффекты при противовирусном лечении
Противоопухолевое действие	Активация естественных киллеров. Усиление экспрессии МНС-I и презентации опухолевого антигена Т-клеткам. Подавление пролиферации. Индукция дифференцировки клеток. Антиангиогенное действие.	Лечение иммунозависимых опухолей, лейкозов

В таблице 4 представлена информация о препаратах интерферонов, применяемых в клинической практике, зарегистрированные в Республике Беларусь.

Таблица 4

**Интерфероны, применяемые в клинической практике, зарегистрированные
в Республике Беларусь**

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 автоинжекторе 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 Cerepinterferon 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 3-10млн МЕ/мл в ампулах в контурной ячейковой упаковке №5x1	Хронические гепатиты В и С. Волосато-клеточный лейкоз. Хронический миелолейкоз. Множественная миелома. Фолликулярная лимфома (Неходжкинская 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	Суппозитории вагинальные	Урогенитальные инфекции у женщин	L03AB

Interferon alfa-2b	и ректальные 125000МЕ-250000МЕ/5мг в контурной ячейковой упаковке №5x2	и мужчин	05
Гриппферон Interferon alfa-2b	Капли назальные 10000МЕ/мл во флаконах-капельницах 10мл в упаковке №1	Профилактика и лечение гриппа и ОРВИ	L03AB 05
Лаферобион Interferon alfa-2b	Суппозитории ректальные 150 000 МЕ-3000000 МЕ в контурной ячейковой упаковке №5x1	В комплексной терапии инфекционно-воспалительных заболеваний у детей, урогенитальных инфекций у взрослых, ОРВИ и гриппа	L03AB 05
Лаферобион-НЗ Interferon alfa-2b	Суппозитории ректальные 150 000 МЕ-3000000 МЕ в контурной ячейковой упаковке №5x1	В комплексной терапии инфекционно-воспалительных заболеваний у детей, урогенитальных инфекций у взрослых, ОРВИ и гриппа	L03AB 05
Лаферон-фарм-биотек 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.	L03AB 05
Назоферон Interferon alfa-2b	Спрей назальный дозированный 100 000 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».	L03AB 05
Назоферон Interferon alfa-2b	Капли назальные (водные) 100 000 МЕ/мл во флаконах 5мл в комплекте с крышечкой-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».	L03AB 05
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	L03AB 05
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).	L03AB 05
Офтальмоферон Interferon	Капли глазные во флаконах 10мл в упаковке №1	Конъюнктивит эпидемический, кератит, кератоконъюнктивит, увеит герпетический, кератоувеит герпетический в составе комплексной терапии	S01AD 05
Пегинтрон Peginterferon alfa-2b	Лиофилизированный порошок для приготовления раствора для инъекций 100мкг/0,5мл -	Лечение взрослых пациентов с хроническим гепатитом С, у которых тест на РНК вирус гепатита С (РНК-ВГС) является положительным, включая	L03AB 10

	120мкг/0,5мл в двухкамерной шприц-ручке (редипен или клиарклик) с растворителем (вода для инъекций 0,7мл) в комплекте со стерильной иглой, двумя салфетками в упаковке №1	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.	
Ребиф Interferon beta-1a	Раствор для подкожного введения 22мкг/0,5мл - 44мкг/0,5мл в шприцах в упаковке №3, №12	Рассеянный склероз	L03AB 07
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	L03AB 08
Интерферон бета-1b Interferon beta-1b	Раствор для подкожного введения 8млн. МЕ/0,5мл в шприцах в контурной ячейковой упаковке	Рассеянный склероз	L03AB 08
Кипферон Other immunostimulants	Суппозитории вагинальные и ректальные в контурной ячейковой упаковке №5x2	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

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 уровней нейтрофилов и моноцитов в анализах периферической крови пациентов, показано использование одного из следующих иммуномодулирующих ЛС: иммунала, инозин пранобекса, метилурацила, ликопида, натрия нуклеината, азоксимера бромида, бронхо-мунала, тималина, эсберитокса. Интерфероны, о которых шла речь выше, и индукторы интерферонов также повышают цитотоксическую активность макрофагов, тем самым стимулируют неспецифические защитные реакции организма.

Большую роль в противовирусном иммунитете играют естественные киллерные клетки (натуральные киллеры) – НК-клетки, представляющие собой большие гранулярные лимфоциты периферической крови и лимфоидных органов. Естественные киллерные клетки могут разрушать вирусинфицированные клетки, потерявшие антигены МНС-1 класса и, таким образом, ставшие для них «чужими». Установлено, что именно на ранних стадиях вирусной инфекции наблюдается процесс интенсивного увеличения содержания НК-клеток в периферической крови больных. В цитоплазме этих клеток содержатся гранулы с белком перфорином, вызывающим образование в мембранах клеток-мишеней пор (каналов), и гранзимами (семейство сериновых протеаз, нарушающих ДНК), прохождение клеточного цикла и растворяющих ядро при входе в клетку. Эти гранулы высвобождаются из цитоплазмы клеток в процессе взаимодействия последних с клетками-мишенями

(инфицированными вирусом или опухолевыми). Противовирусный эффект этих клеток неспецифичен. 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 которой считается секреторный иммуноглобулин А (SIgA). SIgA играет протективную и иммунорегуляторную роль при воздействии на организм различных неблагоприятных факторов внешней среды. Секреторный иммуноглобулин А обеспечивает связь между врожденным и адаптивным иммунитетом. Продукцию SIgA может усиливать использование с профилактической и лечебной целью имудона, азоксимера бромида, бронхо-мунала, 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, бронхо-мунал, рибомунил, ликопид, натрия нуклеинат, азоксимера бромид, метилурацил, дибазол, Функциональную активность В-лимфоцитов активизируют ликопид, рибомунил, азоксимера бромида, натрия нуклеинат, метилурацил, инозин пранобекс, дибазол, бронхо-мунал, рибомунил, эсберитокс.

Особую роль в дизрегуляции 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 и ограничивающие развития воспаления, способствуют следующие ЛС: инозин пранобекс, имудон, дибазол, 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 скомпроментированными и нуждаются в иммунокорректирующей 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 подтвержденно лабораторных 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. Иммунокорректирующая терапия может быть проведена 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.

Список литературы

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