

УДК616.98:578.832.1-053.2

ТЕРАПИЯ ГРИППА И ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ С ИЗМЕНЕННЫМ СОСТОЯНИЕМ ЗДОРОВЬЯ

Т.А. Чеботарева¹, Е.Н. Выжлова², И.Н. Захарова¹, А.Л. Заплатников¹

¹ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России, Москва;

²ФГБУ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава России, Москва;

**Treatment of influenza and acute respiratory infections in children with changes in the health status
Chebotareva T.A. ¹, Vyzhlova E.N. ², Zakharova I.N. ¹, Zaplatnikov A.L. ¹**

¹Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow;

²Gamalei National Research Institute of Epidemiology and Microbiology of the Ministry of Health of Russia, Moscow.

Acute respiratory infections (ARI) are one of the most common abnormalities of the child population, which account for 70-80% of all infectious diseases. In this case, treatment of ARI in children remains largely symptomatic. Therefore, drugs that can reduce the total duration of the disease, quickly deal with the clinical symptoms, reduce the possibility of formation of complicated forms and also have preventive effects attract attention of specialists.

Keywords: respiratory infections, children of II-IV health groups, often ill children, recurrent acute respiratory infections, interferon, disrupted immune system in children, interferon alpha-2b, VIFERON®, rectal suppositories, symptomatic therapy

**Терапия гриппа и острых респираторных инфекций у детей с измененным состоянием здоровья
Чеботарева Т.А. ¹, Выжлова Е.Н. ², Захарова И.Н. ¹, Заплатников А.Л. ¹**

¹ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России, Москва;

²ФГБУ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава России, Москва

Острые респираторные инфекции (ОРИ) являются одной из самых распространенных патологий детского населения, на их долю приходится до 70-80% всей инфекционной заболеваемости. При этом терапия ОРИ у детей остается преимущественно симптоматической. Поэтому препараты, способные сократить общую продолжительность заболевания, быстрее справиться с клиническими симптомами, снизить вероятность формирования осложненных форм и одновременно обладающие профилактическим действием, привлекают особое внимание специалистов.

Ключевые слова: респираторные инфекции, дети II-IV групп здоровья, часто болеющие дети, рекуррентные ОРИ, интерферонотерапия, нарушения в функционировании иммунной системы у детей, интерферон альфа-2b, ВИФЕРОН®, суппозитории ректальные, симптоматическая терапия.

Адрес для корреспонденции:

Чеботарева Татьяна Александровна – д.м.н., кафедра педиатрии ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России, Москва; E-mail: t_sheina@mail.ru

К настоящему времени насчитывается более 140 различных вирусов-возбудителей острых респираторных инфекций (ОРИ): вирусы гриппа, парагриппа, аденовирусы, респираторно-синцитиальный вирус, риновирусы и другие. Всех их объединяет тропность к органам дыхательной системы и, как следствие, ОРИ имеют схожую клиническую симптоматику. Для постановки этиологического диагноза требуется проведение дополнительных исследований с использованием различных тест-систем, однако эффективность верификации возбудителя остается невысокой - в основном не превышает 30% от всех условно установленных диагнозов.

Традиционно для терапии гриппа и других ОРИ у детей применяются средства симптоматической терапии: жаропонижающие, деконгестанты, антигистаминные препараты. Возможности этиотропной противовирусной терапии этой группы болезней в педиатрической практике ограничены в связи с отсутствием ассортимента специфических противовирусных препаратов, разрешенных к применению у детей, в том числе новорожденных. Разрешенные к применению при гриппе у детей с 1 года ремантадин и ингибиторы нейраминидазы эффективны в случае приёма в первые 24-48 часов после начала заболевания. Препарат Арбидол разрешен к применению у детей с трёх лет, при этом его активность не распространяется на весь спектр потенциальных возбудителей ОРИ.

Универсальным препаратом выбора для терапии гриппа и других ОРИ у детей является ВИФЕРОН®, суппозитории ректальные (интерферон альфа-2b в сочетании с препаратами антиоксидантного действия – α -токоферола ацетата и аскорбиновой кислоты в терапевтически эффективных дозах). К настоящему времени накоплен 15-летний опыт его успешного клинического применения, однако проведенные в период 2005-2010 годов исследования эффективности и безопасности показали снижение эффективности ранее предложенной схемы терапии, что в первую очередь может быть обусловлено общим ухудшением состояния здоровья детей.

По данным официальной статистики за последние 10 лет отмечен рост инфекционной заболеваемости детей, в том числе новорожденных, - в среднем в 1,4 раза. По результатам всероссийской диспансеризации только 10% детей имеют I группу здоровья и не имеют анатомических дефектов и морфофункциональных отклонений в состоянии здоровья, остальные 90% детского населения относятся к II-IV группам здоровья. Во многом это связано с влиянием неблагоприятных экологических и социально-экономических факторов [1]. Установленные негативные воздействия на организм детей приводят, в том числе, и к росту заболеваемости ОРИ. При этом отмечено, что дети за эпидемический сезон болеют неоднократно, с высокой частотой формирования тяжелых и осложненных форм, затяжных вариантов течения.

Опубликованные данные клинико-иммунологических исследований показали, что состояние иммунной системы детей, обследованных в настоящее время, также значительно ухудшилось по сравнению с детьми, обследованными в 80-90-х годах прошлого века [1-4]. Так, у детей II-IV групп здоровья выявлено 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 факторам окружающей среды [3-6]. Кроме этого, хорошо изучены к настоящему времени возрастные особенности интерфероновой системы у детей, свидетельствующие о сниженной противовирусной защите. Установлено, что у детей в возрасте от одного месяца до 3-х лет способность к продукции интерферона снижена в 9 раз, у детей в возрасте от 1 года до 3-х лет отмечено снижение способности к продукции в 6 раз по сравнению с взрослыми пациентами. У некоторых детей в возрасте от 7 до 18 лет сохраняется незрелость системы интерферона [7]. Доказана значимость нарушений в функционировании иммунной системы у детей с измененным состоянием здоровья в иммунопатогенезе ОРИ. При этом в период разгара заболевания значительно снижается концентрация интерферона альфа и интерферона гамма в сыворотке крови, что достоверно более выражено по сравнению с детьми I группы здоровья. Также отмечается снижение способности к индуцированной продукции интерферона альфа и гамма иммунокомпетентными клетками, снижение функциональной активности натуральных киллеров на 30% [8-11]. Особенность иммунологических реакций у детей II-IV групп здоровья, выражающаяся снижением резервных возможностей интерфероногенеза в период разгара и период ранней реконвалесценции ОРИ (5-7 дни болезни), способствует затяжному течению заболевания, формированию осложнений, а также повышенной частоте рекуррентных инфекций респираторного тракта.

Проведенные исследования показывают, что в патогенезе инфекционных заболеваний одну из ведущих ролей играют процессы перекисного окисления липидов мембран (ПОЛ), повышенная интенсивность которых сопровождается частые инфекции респираторного тракта у детей с отклонениями в состоянии здоровья. Продукты ПОЛ являются крайне токсичными и могут нарушать ход обменных процессов. В работах В.В. Малиновской [12, 13] показана взаимосвязь функционирования системы интерферона и интенсивности процессов ПОЛ мембран клеток: установлено, что при нормальных уровнях продукции интерферона при нарушении баланса ПОЛ-АОЗ (значительное повышение концентрации шиффовых оснований, МДА, гидроперекисей) при тяжелых формах ОРИ происходит быстрая инактивация как эндо-

генного, так и экзогенного интерферона, что приводит к повышенной восприимчивости к инфекционным возбудителям. Включенный в состав препарата ВИФЕРОН® (суппозитории ректальные) антиоксидантный комплекс позволяет повысить терапевтическую эффективность интерферона в 14 раз. Тем не менее, в современной клинической практике подходы к режиму дозирования и схемам применения препаратов интерферона должны быть пересмотрены для групп детей с нарушениями в состоянии здоровья.

Подтверждением эффективности нового режима дозирования препарата ВИФЕРОН®, (суппозитории ректальные), при терапии ОРВИ послужили исследования, проведенные группами исследователей под руководством проф. Мазанковой Л.Н., проф. Захаровой И.Н. Общее количество пациентов, принявших участие в исследованиях, составило 228 человек.

Применение препарата у детей с отклонениями в состоянии здоровья, больных ОРВИ, в следующих возрастных дозах и схемах:

- от 1 мес. – до 3 лет: 500000 МЕ 2 раза в день в течение 5 дней, далее 150 000 МЕ 2 раза в день в течение 5 дней;
- с 3 до 7 лет: 500 000 МЕ 2 раза в день в течение 5 дней, далее 500 000 МЕ 1 раз в день утром и 150 000 МЕ 1 раз в день вечером в течение 5 дней;
- с 7 до 18 лет: 1 000 000 МЕ 1 раз в день утром и 500 000 МЕ 1 раз в день вечером в течение 5 дней, далее 500 000 МЕ 2 раза в день в течение 5 дней продемонстрировало положительное влияние интерферонотерапии на сроки купирования клинических симптомов заболевания, а также на показатели интерферонового статуса. Стоит особо отметить, что в одном из упоминаемых исследований, проведенных проф. Чеботаревой Т.А., проф. Тиминой В.П., была доказана тесная взаимосвязь отягощенности преморбида у детей и дозозависимого клинического эффекта препарата ВИФЕРОН®, (суппозитории ректальные). В данном исследовании пациенты с выраженными отклонениями в состоянии здоровья в разработку не включались, поэтому маркером отягощенности служили сведения о частоте рекуррентных ОРВИ в течение года, предшествовавшего заболеванию. Анализ был проведен путем сравнения интегрированных показателей выздоровления (метод бальной оценки) в сопоставимых по возрасту и др. параметрам группах детей, но различающихся по числу перенесенных ОРВИ: I группа - «часто болеющие» (6-10 и более раз) - ЧБД, II группа - «эпизодически болеющие» (2-5 раз) - ЭБД. Разделение детей по названным группам осуществлялось в соответствии с данными литературы о частоте неизбежных и закономерных инфекций у детей различного возраста [14, 15]. Полученные результаты свидетельствовали о выраженной тенденции к более быстрому выздоровлению ЭБД по сравнению с ЧБД на фоне лечения плацебо и отсутствии различий в аналогичных группах на виферонотерапии. Это является

достоверным подтверждением эффективности терапии препаратом ВИФЕРОН® (суппозитории) и целесообразности ее проведения у детей с рекуррентными ОРВИ указанными возрастными дозами и схемами (рис.1).

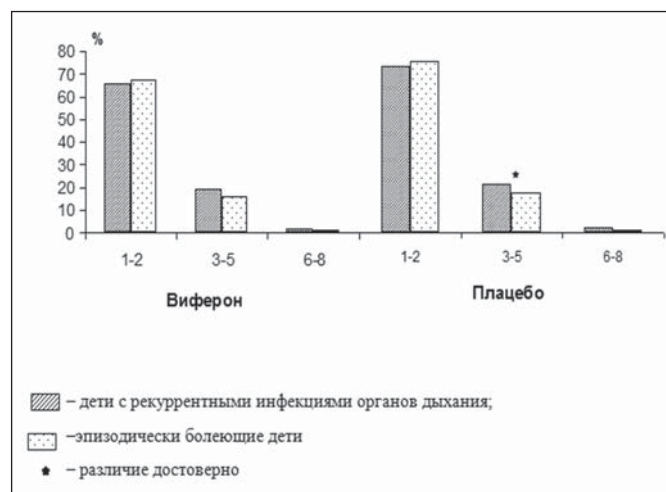


Рис. 1. Купирование клинических признаков острой респираторной инфекции у детей с рекуррентными инфекциями органов дыхания и эпизодически болеющих детей при разных способах лечения (бальная оценка).

В целом исследования показали, что применение новой схемы дозирования препарата ВИФЕРОН® (суппозитории ректальные) у детей раннего возраста II, III и IV групп здоровья позволило достичь более выраженных клинических и иммунологических эффектов при лечении ОРВИ по сравнению с ранее используемой схемой дозирования [5-7].

Клинический эффект модифицированной терапии выразался:

- в сокращении длительности периода лихорадки $1,0 \pm 0,3$ суток против $2,1 \pm 0,4$ суток в группе сравнения с общепринятой терапией препаратом ВИФЕРОН® в дозировках в соответствии с утвержденной инструкцией;
- в уменьшении продолжительности интоксикации $2,7 \pm 0,3$ суток по сравнению с $3,8 \pm 0,4$ в группе сравнения;
- в сокращении времени затрудненного носового дыхания $4,6 \pm 0,3$ суток по сравнению с $5,4 \pm 0,4$ суток в группе сравнения, сокращение периода ринореи - более чем на 1,5 дня в основной группе по сравнению с группой сравнения;
- в сокращении продолжительности катарального синдрома (длительность гиперемии слизистых оболочек небных миндалин и глотки) $3,3 \pm 0,2$ суток по сравнению с $4,9 \pm 0,4$ суток в группе сравнения;
- в ускорении процесса элиминации возбудителей со слизистой оболочки дыхательных путей.

В других исследованиях [8-11] было показано, что у детей II-IV групп здоровья с ОРВИ на фоне модифицированной схемы применения препарата ВИФЕРОН® (суппо-

зитории ректальные) наиболее быстрый регресс основных клинических симптомов заболевания, сопровождался восстановлением индуцированной продукции альфа-интерферона и гамма-интерферона клетками крови. Модифицированная схема применения препарата Виферон® (суппозитории ректальные), позволила также существенно снизить госпитальное суперинфицирование и развитие осложнений. Катамнестическое наблюдение за детьми в течение 6 месяцев по окончании терапии выявило уменьшение в 2,5 раза количества заболевших впоследствии детей и сокращение числа рекуррентных эпизодов ОРВИ у каждого наблюдаемого ребенка на 27%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. ВИФЕРОН® (суппозитории ректальные) при гриппе и других острых респираторных инфекциях рекомендуется назначать:

- детям раннего и дошкольного возраста в любой стадии заболевания при тяжелом и среднетяжелом состоянии/форме заболевания;
- детям II-IV групп здоровья в возрасте от 1 года до 18 лет в любой стадии заболевания, а также для сезонной профилактики.

2. ВИФЕРОН® (суппозитории ректальные) следует применять в форме 10-дневного курса по 2 суппозитории в сутки в дозах:

- от 1 мес. до 3 лет: 500000 МЕ 2 раза в день в течение 5 дней, далее 150 000 МЕ 2 раза в день в течение 5 дней;
- с 3 до 7 лет: 500 000 МЕ 2 раза в день в течение 5 дней, далее 500 000 МЕ 1 раз в день утром и 150 000 МЕ 1 раз в день вечером в течение 5 дней;
- с 7 до 18 лет: 1 000 000 МЕ 1 раз в день утром и 500 000 МЕ 1 раз в день вечером в течение 5 дней, далее 500 000 МЕ 2 раза в день в течение 5 дней.

Литература

1. Каряева С.К., Брин В.Б., Калоева З.Д. и др. Клинико-иммунологическая характеристика часто болеющих детей раннего возраста. Кубанский научный медицинский вестник. 2009; (6):114-117.
2. Амбулаторно-поликлиническая педиатрия: учебное пособие. Под редакцией В.А. Доскиной. 2008
3. Нестерова И.В. Низко, средне и высокодозовая терапия рекомбинантным интерфероном альфа-2b (вифероном) при вторичных иммунодефицитных состояниях, сопровождающихся синдромом упорно рецидивирующей вирусной инфекции. Аллергология и иммунология. 2000; 1(3):70-76.
4. Обоснование, опыт лечения и профилактика острых респираторных инфекций препаратами рекомбинантного интерферона. Методические рекомендации № 24. Составители: Учайкин В.Ф., Н.А. Малышев, Малиновская В.В. и соавторы. Москва, 2012.
5. Нестерова И.В. Стратегия и тактика интерферон- и иммунотерапии в лечении часто и длительно болеющих иммунокомпрометированных детей. Учебно-методическое пособие для аллергологов-иммунологов, педиатров, врачей общей практики, инфекционистов. Москва, 2012.
6. Шабалов Н.П. Педиатрия. Издательство «Питер» 2003:63-64.
7. Малиновская В.В. Возрастные особенности системы интерферона. Диссертация доктора биологических наук. 1985.
8. Захарова И.Н., Торжжоева Л.Б., Заплатников А.Л., Коровина Н.А., Малиновская В.В., Чеботарева Т.А., Глухарева Н.С., Курбанова Х.И., Короид Н.В., Выжлова Е.Н. Модифицированная интерферонотерапия острых респираторных инфекций у детей раннего возраста: патогенетическое обоснование и эффективность. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2011; (3):49-54.
9. Захарова И.Н., Торжжоева Л.Б., Заплатников А.Л., Коровина Н.А., Малиновская В.В., Чеботарева Т.А., Глухарева Н.С., Курбанова Х.И., Короид Н.В. Особенности системы интерферона при острых респираторных инфекциях и клинико-иммунологическая эффективность модифицированной интерферонотерапии у детей раннего возраста. Эффективная фармакотерапия. Педиатрия. 2011; (1):70-73.
10. Захарова И.Н., Малиновская В.В., Торжжоева Л.Б. Клинико-иммунологическая эффективность применения препарата на основе рекомбинантного ИФН-α2b Виферон® (суппозитории и мазь) при лечении острых респираторных инфекций у детей раннего возраста. Педиатрия. 2011; (4):28-33.
11. Чеботарева Т.А., Тимина В.П., Малиновская В.В., Павлова Л.А. Применение Виферона при гриппе и других острых респираторных вирусных инфекциях у детей. Детский доктор. 2000; (5):16-18.
12. Малиновская В.В. Эффективность отечественного препарата ВИФЕРОН при лечении вирусных гепатитов. Вирусные гепатиты в Российской Федерации. 2009:126-127.
13. Малиновская В.В., Ершов Ф.И. Итоги и перспективы применения препаратов интерферона в инфекционной педиатрической практике. Вестник Академии мед.наук. 1990; (7):32-38
14. Рачинский С.В. Таточенко В.К. Болезни органов дыхания. М. 1987:496.
15. Чебуркин А.В., Чебуркин А.А. Причины и профилактика частых инфекций у детей раннего возраста. Лекция. М. РМАПО. 1994:34.

References

1. Karyayeva S.K., Brin V.B., Kaloyeva Z.D. i dr. Kliniko-immunologicheskaya kharakteristika chasto boleyushchikh detey rannego vozrasta. Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik. 2009; (6):114-117.
2. Ambulatorno-poliklinicheskaya pediatriya: uchebnoye posobiye. Pod redaktsiyey V.A. Doskina. 2008
3. Nesterova I.V. Nizko, sredne i vysokodozovaya terapiya rekombinantnym interferonom alfa-2b (viferonom) pri vtorykhnykh immunodefitsitnykh sostoyaniyakh, soprovozhdayushchikhsya sindromom uporno retsidi-viruyushchey virusnoy infektsii. Allergologiya i immunologiya. 2000; 1(3):70-76.
4. Obosnovaniye, opyt lecheniya i profilaktika ostrykh respiratornykh infektsiy preparatami rekombinantnogo interferona. Metodicheskiye rekomendatsii № 24. Sostaviteli: Uchaykin V.F., N.A. Malyshev, Malinovskaya V.V. i soavtory. Moskva, 2012.
5. Nesterova I.V. Strategiya i taktika interferono- i immunoterapii v lechenii chasto i dlitelno boleyushchikh immunokomprometirovannykh detey. Uchebno-metodicheskoye posobiye dlya allergologov-immunologov, pediatrov, vrachey obshchey praktiki, infektsionistov. Moskva, 2012.
6. Shabalov N.P. Pediatriya. Izdatelstvo «Piter» 2003:63-64.
7. Malinovskaya V.V. Vozrastnyye osobennosti sistemy interferona. Dissertatsiya doktora biologicheskikh nauk. 1985.
8. Zakharova I.N., Torzhkhoyeva L.B., Zaplatnikov A.L., Korovina N.A., Malinovskaya V.V., Chebotareva T.A., Glukhareva N.S., Kurbanova Kh.I., Koroid N.V., Vyzhlova Ye.N. Modifitsirovannaya interferonoterapiya ostrykh respiratornykh infektsiy u detey rannego vozrasta: patogeneticheskoye obosnovaniye i effektivnost. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii. 2011; (3):49-54.
9. Zakharova I.N., Torzhkhoyeva L.B., Zaplatnikov A.L., Korovina N.A., Malinovskaya V.V., Chebotareva T.A., Glukhareva N.S., Kurbanova Kh.I., Koroid N.V. Osobennosti sistemy interferona pri ostrykh respiratornykh infektsiyakh i kliniko-immunologicheskaya effektivnost modifitsirovannoy interferonoterapii u detey rannego vozrasta. Effektivnaya farmakoterapiya. Pediatriya. 2011; (1):70-73.
10. Zakharova I.N., Malinovskaya V.V., Torzhkhoyeva L.B. Kliniko-immunologicheskaya effektivnost primeneniya preparata na osnove rekombinantnogo IFN-a2b Viferon® (suppozitorii i maz) pri lechenii ostrykh respiratornykh infektsiy u detey rannego vozrasta. Pediatriya. 2011; (4):28-33.
11. Chebotareva T.A., Timina V.P., Malinovskaya V.V., Pavlova L.A. Primneniye Viferona pri grippe i drugikh ostrykh respiratornykh virusnykh infektsiyakh u detey. Detskiy doktor. 2000; (5):16-18.
12. Malinovskaya V.V. Effektivnost otechestvennogo preparata VIFERON pri lechenii virusnykh gepatitov. Virusnyye gepatity v Rossiyskoy Federatsii. 2009:126-127.
13. Malinovskaya V.V., Yershov F.I. Itogi i perspektivy primeneniya preparatov interferona v infektsionnoy pediatricheskoy praktike. Vestnik Akademii med. nauk. 1990; (7):32-38
14. Rachinskiy S.V. Tatochenko V.K. Bolezni organov dykhaniya. M. 1987:496.
15. Cheburkin A.V., Cheburkin A.A. Prichiny i profilaktika chastykh infektsiy u detey rannego vozrasta. Lektsiya. M. RMAPO. 1994:34.

Сведения об авторах:

Чеботарева Татьяна Александровна – д.м.н., кафедра педиатрии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава Российской Федерации;
E-mail: t_sheina@mail.ru

Выжлова Евгения Николаевна – к.б.н., ФГБУ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава России, Москва;

Захарова Ирина Николаевна – д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава Российской Федерации;

Заплатников Андрей Леонидович – д.м.н., проф., кафедра педиатрии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава Российской Федерации.

© Т.А. Чеботарева, Е.Н. Выжлова, И.Н. Захарова, А.Л. Заплатников, 2013