

## ВОПРОСЫ ЛЕЧЕНИЯ ГРИППА И ОРВИ У ДЕТЕЙ

М. Г. Романцов<sup>1</sup>, Ф. И. Ершов<sup>2</sup>, А. Л. Коваленко<sup>3</sup>

Представлена группа противовирусных лекарственных средств, которые рекомендованы для применения в детской практике. Описаны этиотропные химиотерапевтические препараты и особенности их действия на организм. Охарактеризована группа интерферонов и их индукторов, представлены результаты клинической эффективности индуктора интерферона циклоферона, дана характеристика иммунотропных средств, рекомендованных для использования в детской практике.

**Ключевые слова:** противовирусные средства, этиотропные лекарственные средства, индукторы интерферонов, иммуномодуляторы, ОРВИ, часто болеющие дети

Арсенал лекарственных средств, используемых при гриппе и ОРВИ, постоянно увеличивается. Он отличается разнообразием и охватывает все возможные способы влияния на инфекционный процесс — включает химиопрепараты этиотропного действия, средства для иммунокорректирующей, патогенетической и симптоматической терапии [2, 16]. Сюда же относят и антибиотики широкого спектра для профилактики постгриппозных бактериальных осложнений [6].

ОРВИ и грипп остаются мало контролируемыми инфекциями [6]. К группе высокого риска относятся дети, у которых заболевания респираторного тракта составляют до 90 % всей инфекционной патологии и 65 % от всех регистрируемых заболеваний. Наиболее сложной является группа так называемых “часто болеющих детей”, переносящих в течение года от 4 до 12 эпизодов ОРВИ, что способствует формированию хронических бронхолегочных заболеваний, возникновению вторичной иммунодепрессии, а также поражению ЛОР-органов: гайморитов, тонзиллитов, отитов. Новорожденные и дети первых месяцев жизни защищены полученными от матери антителами ко многим респираторным вирусам и способны к адекватному иммунному ответу [17].

Противовирусные препараты — вещества, обладающие антивирусной активностью, представлены этиотропными средствами. Патогенетическими лекарственными средствами являются препараты неспецифического действия интерфероны, их индукторы и, частично, иммунотропные препараты [4].

Интерфероны относятся к цитокинам, они представлены семейством белков, обладающих антивирусной, иммуномодулирующей, противоопухолевой активностью, что позволяет отнести их к факторам врожденного (естественного) иммунитета, полифункциональ-

ным биорегуляторам широкого спектра и гомеостатическим агентам. Индукторы интерферона — семейство высоко- и низкомолекулярных природных и синтетических соединений, способных “включать” систему интерферона, стимулируя в клетках организма синтез собственных (эндогенных) интерферонов. Индукция интерферона возможна различными клетками, участие которых в синтезе интерферона определяется их чувствительностью к индукторам интерферона и способом его введения в организм. При индукции образуется смесь интерферонов (альфа/бета/гамма), обладающих противовирусным действием, регулирующих синтез цитокинов [6, 16].

Термином “иммуномодуляторы” обозначают группу лекарственных средств, которые при приеме в терапевтических дозах восстанавливают функцию иммунной системы. Основным критерием для назначения иммунотропных препаратов, мишенью для которых являются фагоцитирующие клетки, является клиническая картина заболевания, проявляющаяся инфекционно-воспалительным процессом, трудно поддающимся адекватному противoinфекционному лечению.

Существует несколько способов контроля вирусных инфекций. Неспецифический тип контроля, обеспечиваемый препаратами неспецифического действия (интерфероны, их индукторы и иммунотропные препараты), является наиболее эффективным, его антивирусный спектр очень широкий, но длительность эффекта короткая. Специфический тип контроля обеспечивается вакцинацией против основных заболеваний согласно национальному календарю прививок, его эффективность и длительность эффекта высокая, но спектр узкий. Химический тип контроля реализуется химиопрепаратами, активность узкая, длительность высокая [6, 17].

### Химиопрепараты при лечении заболеваний верхних дыхательных путей

Химиопрепараты являются средством этиотропной терапии заболеваний дыхательных путей, поэтому основным показателем их клинической пригодности служит химиотерапевтический индекс (отношение специфической эффективности к токсичности). К ос-

<sup>1</sup> Кафедра инфекционных болезней ГОУ ВПО “Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И. И. Мечникова”, 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский проспект, 47.

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи РАМН, Москва.

<sup>3</sup> Научно-технологическая фармацевтическая фирма “ПОЛИ-САН”, Санкт-Петербург.

новым недостаткам противовирусных химиопрепаратов относится узкий спектр действия и формирование резистентных вирусных штаммов, что сводит “на нет” эффективность терапии. Резистентность обусловлена мутациями в том вирусном белке, который является мишенью для препарата. Лекарственная устойчивость является результатом изменений наследственных свойств вирусов и развивается при многократном применении препаратов [5, 14].

Римантадин (ремантадин) — противогриппозный препарат, блокирует места связывания вируса с поверхностью клеточной мембраны. Нежелательные эффекты ремантадина возникают при длительном применении, назначении высоких доз или при их кумуляции в организме. Резистентность препарата обусловлена мутациями в положениях 26, 27, 30, 34 белка М2.

Альгирем (орвирем) — новая лекарственная форма римантадина, представляет полимерный препарат с улучшенными фармакологическими свойствами. Подавление репродукции вируса гриппа сопровождается индукцией интерферона как второго уровня защиты, усиливая химиотерапевтическое действие препарата.

Осельтамивир (тамифлю) противовирусный препарат, ингибитор нейраминидазы. Одним из недостатков препарата является необходимость его раннего применения. Раннее лечение, когда диагноз еще не установлен, компрометируется побочными эффектами — тошнота (15 %); диарея (9,5 %), отит (8,7 %), боли в животе (4,7 %). У 16 – 18 % лиц, получавших препарат, выделены осельтамивир-резистентные штаммы вируса гриппа, устойчивость к осельтамивиру среди штаммов H1N1 и H2N2 выявлена соответственно в 58 и 21 % случаев [2].

Арбидол активен против вирусов гриппа типа А и В, показано стабилизирующее действие на клеточную мембрану, предотвращающее проникновение вируса в клетку [3, 9].

Ингавирин нарушает синтез и созревание полифункционального RNP- белка, препятствуя образованию вируса и его проникновению в ядро клетки [16].

Вопрос о назначении антибиотиков при респираторных инфекциях и гриппе остается спорным. При неосложненных формах респираторных инфекций антибиотики не назначают, поскольку они повышают риск возникновения побочных эффектов и способствуют распространению лекарственной устойчивости. Местное назначение антибактериальных препаратов показано лицам с хроническими заболеваниями (синуситы, риниты, отиты). Респираторные заболевания опасны своими осложнениями, поэтому осторожность врачей при лечении больных гриппом чрезвычайно важна [4, 5, 15].

### **Роль интерферона и его индукторов при респираторных заболеваниях у детей**

Ведущую роль в защите против респираторных вирусов играют интерфероны 1-го и 2-го типа (ИФН-альфа/бета и ИФН-гамма). Неодинаковая спо-

собность индуцировать интерферон связана с особенностями иммунопатогенеза детей. Иммунный ответ при ОРВИ реализуется в четырех вариантах, различающихся выраженностью и динамикой неспецифической иммуномодуляции и уровнем продукции цитокинов (ИФН-альфа/бета, ИФН-гамма, ИЛ-1, ФНО- $\alpha$ ), специфического антителообразования. В периоде выздоровления отмечается прирост ИФН альфа/бета и гамма, при снижении исходно повышенного уровня цитокинов. У детей в возрасте от 1 года до 7 лет синтез главного медиатора клеточной формы иммунного ответа — ИФН-гамма снижен, а период выздоровления сопровождается усиленной его продукцией. Аналогичная тенденция отмечена при индукции ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1, оказывающих цитотоксическое действие на клетки, инфицированные вирусом, ингибируя при этом репродукцию вирусов [5, 10].

В группе часто болеющих детей с атопией предпочтительнее применять индукторы интерферона, поскольку удастся избежать дополнительной сенсибилизации, а синтез индуцированного интерферона находится под контролем организма.

У часто болеющих детей, не страдающих бронхиальной астмой, высокая продукция ИЛ-4 сопровождается высокой продукцией ИФН-гамма. В приступном периоде бронхиальной астмы выявлена низкая продукция ИФН-альфа и ИФН-гамма, а уже через 3 недели отмечалась выраженная стимуляция продукции интерферона. У часто болеющих детей после очередного ОРВИ наблюдали сочетание высокой продукции ИЛ-4 и интерферона-гамма. Уровень последнего был повышен и в период ремиссии, а у больных группы сравнения указанные показатели значимо не менялись [11].

В исследовании [13] изучен цитокиновый профиль (ИЛ-1, ИФН-гамма, ИЛ-4) 392 детей дошкольного возраста с аллергической патологией. Отмечено превышение уровня ИЛ-1 в 20 раз по сравнению с нормой, что отражает сочетание аллергического и инфекционного воспаления. Уровень интерферона-гамма составил 58,8 [при колебаниях от 47, 5 до 131, 4] при норме до 25 пг/мл. Установлена корреляционная связь средней силы между ИЛ-1 и ИФН-гамма ( $r = 0,48$ ). После проведения иммунореабилитационных мероприятий (меглюмина акридонатацетат, ацикловир) уровень ИФН-гамма снизился в 1,5 раза, составив 38,3 при норме до 25 пг/мл [12, 13].

Таким образом, отмечается индукция уровня альфа-интерферонов у детей в возрасте до 4-х лет под воздействием как антигенного раздражителя (вирус), так и лекарственных средств, включая индукторы эндогенного интерферона. Представляется закономерным включение индукторов интерферона 1-и 2-го типа, к которым относится меглюмина акридонатацетат, в комплексное лечение неосложненных и осложненных ОРВИ.

### Возможности применения индукторов интерферона в детской практике с учетом иммунного ответа

Индукторы интерферона обладают универсально широким диапазоном антивирусной активности (этиотропное действие) и выраженным иммуномодулирующим эффектом, не обладают антигенностью. Синтез эндогенного интерферона сбалансирован, контролируется организмом, предотвращая побочные эффекты, характерные для экзогенно вводимых интерферонов. Однократное введение индуктора приводит к длительной циркуляции эндогенного интерферона (при введении циклоферона — до 72 ч, амиксина — 48 ч, кагоцела — до 5 суток) [4, 6 – 17].

В детской практике применяют амиксин (тилорон, лавомакс) — низкомолекулярный индуктор интерферона, относится к классу флуоренонов. Обладает противовирусным и иммуномодулирующим действием, ингибирует трансляцию вирусспецифических белков в инфицированных клетках, вследствие чего подавляется репликация вируса. Применяется в детской практике у детей старше 7 лет. Побочные явления — аллергические реакции, диспептические явления, кратковременный озноб. На фармацевтическом рынке России появился кагоцел — полимер на основе целлюлозы, поздний индуктор интерферона, вызывает синтез эндогенных ИФН- $\alpha/\beta$  и ИФН- $\gamma$  с пиком активности через 24 – 48 ч с последующей циркуляцией до 4 – 5 дней [16 – 17].

Наиболее перспективным, безопасным в детской практике является меглумина акридоната (циклоферон). Достоинством циклоферона является широкий спектр фармакологических эффектов. Характер иммунного ответа зависит от участия CD4+ Th1- и 2-го типа, различающихся продуцируемыми цитокинами, формирующих иммунный ответ по клеточному или гуморальному типу. Активация Th1, продуцирующих ИФН- $\gamma$ , ИЛ-2 и ФНО- $\alpha$ , ведет к стимуляции функции Т-лимфоцитов и макрофагов и развитию Th1 иммунного ответа по клеточному типу, обеспечивая противовирусную защиту. ИФН- $\alpha$  синтезируется в ранней фазе вирусной инфекции, а циклоферон способен индуцировать не только повышенную экспрессию ИЛ-12, но и переключать синтез Th0- Th2 на Th1 [4, 15, 16].

Одним из важных направлений формирования полноценного иммунного ответа является регуляция синтеза ИФН- $\gamma$ . Продукция ИФН- $\gamma$  Th1 осуществляется благодаря стимуляции ИФН- $\gamma$ -индуцирующими цитокинами — ИЛ-12, ИЛ-2, ФНО- $\alpha$ . ИЛ-18, являясь потенциальным индуктором синтеза ИФН- $\gamma$ , выступает в роли синергиста ИЛ-12. Оба цитокина лидируют в быстрой активации моноцит/макрофагальной системы посредством стимуляции выработки ИФН- $\gamma$ .

В ряде случаев размножение вирусов подавляется дефект-интерферирующими частицами (ДИ-частицы),

препятствующими нормальной репродукции вируса, подавляя цитотоксическое действие вируса. Накопление достаточного количества ДИ-частиц в инфицированном организме приводит к самоограничению инфекции, сохраняя цитокин- и ИФН-индуцирующие свойства, стимулируя неспецифический иммунитет [17].

Показана нормализация показателей клеточного иммунитета и концентрации иммуноглобулина А при комбинированном применении циклоферона с пробиотиками (содержащими живых, специально обработанных представителей нормальной микрофлоры кишечника), увеличение числа детей, не болевших ОРВИ в течение 3 – 6 месяцев после приема препаратов. Это обеспечило снижение повторных ОРВИ и осложнений (в 2,2 раза) и уменьшение длительности острых эпизодов (на 2,7 дня) ОРВИ, уменьшение проявлений синдрома лимфоаденопатии, астенического синдрома, осложненного течения заболевания, восстановление нормальной флоры слизистых оболочек носа и зева. Отмечено снижение ОРВИ в 4,1 раза и уменьшение длительности обострения ОРЗ в 1,7 раза, а также частоты развития аллергии в 4,6 раза [20].

В исследованиях [18, 21] показана эпидемиологическая эффективность циклоферона (индекс эффективности 2,9 при колебаниях от 2,4 до 3,4, при показателе защиты от 58,5 до 67,1 %), отмечено снижение уровня заболеваемости в 2,9 раза. Число заболевших, получавших циклоферон, составило 6 %, наблюдалось легкое течение ОРВИ, число пропущенных дней по болезни в пересчете на 1 ребенка составило 4,8. Показано снижение заболеваемости ОРВИ и гриппом (в 2,4 – 4,4 раза) в организованных коллективах. При проведении курса лечения циклофероном наблюдается изменение структуры ОРВИ среди заболевших, увеличивается количество легких (в 4,3 и более раза), уменьшается количество тяжелых и осложненных форм заболеваний. У детей с бронхиальной астмой выявлено снижение в 1,4 – 1,9 раза обострений заболевания.

Применяя циклоферон для профилактики ОРВИ и гриппа, авторы [7] показали, что препарат, обладая цитопротекторным действием на слизистую оболочку полости носа, снижает степень деструкции плоского и цилиндрического эпителия, повышает содержание лизоцима, увеличивает уровень s-IgA в слюне.

Микоплазменная инфекция актуальна в связи с формированием рецидивирующих и хронических заболеваний органов дыхания, оказывает цитопатическое действие на клетки эпителия респираторного тракта, изменяя их метаболическую активность, нарушая эвакуаторную функцию. Возбудитель способствует формированию затяжного и/или рецидивирующего течения воспалительного процесса. При включении циклоферона в терапию микоплазменной инфекции сокращается лихорадочный период, интоксикация, уменьшается длительность катарального синдрома, бронхиальной обструкции (в среднем от 1,6 до 3



дней). Улучшение клинической симптоматики происходит на фоне усиления макрофагальной активности, активации синтеза интерферона (в 1,5 – 1,9 раз), снижения уровня TNF, нарастания концентрации иммуноглобулина А, включая секреторный его компонент, у 67 – 87 % пациентов [8].

В работах [12, 13] изучены особенности аллергопатологии у детей с синдромом нарушения противoinфекционной защиты, разработана схема лечебно-реабилитационных мероприятий, основанная на этиоиммунопатогенетических принципах, с применением циклоферона. Применение циклоферона в комплексе с ацикловиром у детей с аллергической патологией и синдромом нарушения противoinфекционной защиты снижает уровень острой заболеваемости в 1,7 раза, уменьшает в 1,9 – 2,6 раза рецидивирование хронической герпесвирусной инфекции, долю детей с ЛОР-патологией, нормализует показатели иммунитета. Детям с манифестацией герпесвирусной инфекции, риском активации или высокой активностью противовирусного иммунитета рекомендуется терапия ацикловиром и циклофероном. При отсутствии манифестных форм ВПГ-инфекции или высоких титров антител к ВПГ рекомендуется лечение только циклофероном.

У детей раннего возраста на отягощенном преморбитном фоне нарушения иммунного реагирования обусловлены инфицированием вирусами простого герпеса (1-й и 2-й типы), цитомегаловирусом. Частота выявления антител к герпесвирусам составила 77,4 %. Циклоферон обеспечивает гладкое течение постинфекционного периода, предотвращая развитие осложненных форм инфекции, способствует укорочению длительности периода интоксикации и лихорадки. Циклоферон нормализует Т-клеточный иммунный ответ и купирует общеинфекционный синдром. При бронхолегочных осложнениях ОРВИ циклоферон нормализует уровень АКТГ и кортизола. Наблюдается легкое течение заболевания без развития осложнений, быстрое купирование лихорадки и интоксикации [1, 14].

Нами проведена вакцинация часто болеющих детей с рецидивирующими заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей дивакциной против кори и паротита (в возрасте  $1,76 \pm 0,35$  лет) с применением циклоферона.

В поствакцинальном периоде у 2 (7,1 %) детей отмечена пневмония, остальные 26 детей (92,8 %) перенесли вакцинацию бессимптомно, а течение поствакцинального процесса у них было гладким. При первичном введении вакцины прирост антител к кори и паротиту — с 14-го дня от начала вакцинации, а выработка антител продолжалась в период от 45 до 60 дня после вакцинации. Без применения препарата прирост антител в эти же сроки у часто болеющих детей не происходил. При ревакцинации отмечен прирост (в 3 – 4 раза) титров антител к 45-му дню. По данным предыдущих исследований, проведенных нами, до

15 % часто болеющих детей после ревакцинации остаются с низкими титрами антител, а наслоение интеркуррентных заболеваний отмечалось более чем у 30 % детей [17].

В период повышенного подъема заболеваемости гриппом А/Н1N1(sw)/09/04 осенью 2009 г. проведена оценка эффективности циклоферона, как лечебного (150 человек) и профилактического средства для экстренной профилактики (86 человек). Циклоферон, при своевременно начатом лечении, обеспечивал минимизацию синдрома интоксикации, ликвидацию катарального синдрома (к 5-му дню). Снижение температурной реакции отмечено на 2-е сутки, а ее нормализация наступала к 4-м суткам приема препарата без использования антибактериальных средств. Защита от гриппа и ОРВИ наблюдалась у 76,5 % медицинских работников, контактировавших с больными гриппом и ОРВИ в осенний период 2009 г. [19].

Из иммуностропных препаратов, обладающих интерферониндуцирующей активностью, остановимся на иммунофане, бронхомунале, рибомуниле, ИРС-19 и иммунориксе (пидотимоделе). Мишенью для препаратов являются фагоцитарные клетки. Препараты повышают функциональную активность фагоцитов, синтез провоспалительных цитокинов, обеспечивающих антивирусный эффект, а иммунорикс, усиливает активность естественных (натуральных) киллеров. Препараты рекомендуются для коррекции иммунного дисбаланса, профилактики и лечения инфекционно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов у детей [16, 17].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Е. Н. Вершинина, *Автореф. дисс. ... канд. мед. наук*, Санкт-Петербург (2006).
2. Э. Г. Деева, *Грипп. На пороге пандемии*, Москва (2008).
3. Е. А. Дондурей и др., *Детские инфекции*, № 2, 35 – 38 (2007).
4. Ф. И. Ершов, М. Г. Романцов, *Антивирусные средства в педиатрии*, Издательский дом “Русский врач”, Москва (2005).
5. Г. Ф. Железникова, В. В. Иванова, Н. Е. Монахова, *Варианты иммунопатогенеза острых инфекций у детей*, Фолиант, Санкт-Петербург (2007).
6. О. И. Киселев, Ф. И. Ершов, А. Т. Быков, В. И. Покровский, *Пандемия гриппа 2009 / 2010: противовирусная терапия и тактика лечения*, А-Принт, Санкт-Петербург (2010).
7. Е. И. Кондратьева, Т. В. Шемякина, Е. В. Голикова, *Педиатрия*, № 2, 76 – 80 (2007).
8. Е. Г. Королева, Л. В. Осидак, *Вестн. Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И. И. Мечникова*, № 4, 38 – 43 (2007).
9. С. Я. Логинова, С. В. Борисевич, В. А. Максимов, В. П. Бондарев, *Антибиот. и химиотер.*, № 3 – 4, 11 – 14 (2009).
10. Е. А. Лыкова, А. А. Воробьев, А. Г. Боковой, *Журн. микробиол.*, № 2, 65 – 67 (2001).
11. А. Б. Малахов, *Лечащий врач*, № 7, 28 – 32 (2007).
12. Н. В. Минаева, И. И. Львова, *Вестн. Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И. И. Мечникова*, № 4, 240 – 241 (2006).
13. Н. В. Минаева, *Автореф. дисс. ... док. мед. наук*, Пермь (2006).

14. З. К. Рамазанова, *Автореф. дисс. ... канд. мед. наук*, Москва (2007).
15. М. Г. Романцов, *Респираторные заболевания у детей: этиопатогенез, клиника, фармакотерапия*, Издательский дом "Русский врач", Москва (2003).
16. М. Г. Романцов, Л. Г. Горячева, А. Л. Коваленко, *Противовирусные и иммуностимулирующие препараты в детской практике*, МедиКа, Санкт-Петербург, (2009).
17. М. Г. Романцов, Ф. И. Ершов, *Часто болеющие дети. Современная фармакотерапия*, Издательская группа "ГЭОТАР-Медиа", Москва (2009).
18. М. Г. Романцов, Е. П. Селькова, М. В. Гарашенко, *Антибиот. и химиотер.*, № 9 – 10, 37 – 42 (2009).
19. М. Г. Романцов, С. В. Голофеевский, *Антибиот. и химиотер.*, № 1 – 2, 30 – 36 (2010).
20. И. В. Сарвилина, *Вестн. Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И. И. Мечникова*, № 1, 30 – 35 (2007).
21. А. А. Шульдяков, *Эффективность циклоферона при проведении экстренной профилактики ОРВИ в организованных коллективах. Методические рекомендации для врачей*, Санкт-Петербург (2007).

Поступила 29.10.10

## PROBLEMS IN TREATING INFLUENZA AND ACUTE RESPIRATORY INFECTION IN CHILDREN

M. G. Romantsov<sup>1</sup>, F. I. Ershov<sup>2</sup>, and A. L. Kovalenko<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Mechnikov State Medical Academy, Piskarevskii prosp. 47, St. Petersburg, 195067, Russia;

<sup>2</sup> Gamalei Institute of Epidemiology and Microbiology, Russian Academy of Medical Sciences, ul. Gamalei 18, Moscow, 1230988, Russia;

<sup>3</sup> Polisan Research and Technology Company, Ligovskii prosp. 112, St. Petersburg, 192019, Russia

Results of an investigation of the efficiency of several antiviral medications in children are presented. Mechanisms of action of etiotropic chemotherapeutic medications are described. Interferons and interferon inducers are characterized and the results of clinical administration of classical interferon inducer cycloferon are reported. Detailed descriptions of immunotropic drugs recommended for use in children are presented.

**Key words:** Antiviral drugs, etiotropic drugs, interferon inducers, immunomodulators, acute respiratory infection (ARI), ARI-susceptible children, cycloferon