- 2009; 6.
Tatochenko V.K. [Antibiotics in the arsenal of district pediatrician for treatment of respiratory diseases] // *Therapist*. 2009; 6. (In Russ.)
7. Научно-практическая программа «Внебольничная пневмония у детей: распространенность, диагностика, лечение и профилактика». — Москва, 2011. — С.19—23.
[Scientific and practical program of «Community-acquired pneumonia in children: prevalence, diagnosis, treatment and prevention.»] — Moscow, 2011. — P.19—23. (In Russ.)
8. Стецюк О.У., Андреева И.В., Егорова О.А. Возможности применения азитромицина в лечении инфекций дыхательных путей у детей // *Фарматека*. 2012, №1. — С.1—7.
Stetsyuk O.U., Andreeva I.V., Egorova O.A. Possible applications of azithromycin in the treatment of respiratory tract infections in children // *Farmateka*. 2012, №1. — P.1—7. (In Russ.)
9. Приказ МЗ РФ от 20 декабря 2012 г. № 1213н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при пневмонии» Система ГАРАНТ: <http://base.garant.ru/70340674/#ixzz3LZUZl7Rd>
[The Russian Ministry of Health Decree of 20 December, 2012 № 1213n «On approval of the primary health care standards in pneumonia»] System GARANT: <http://base.garant.ru/70340674/#ixzz3LZUZl7Rd> (In Russ.)
10. [Example of simulation for a better understanding of PK/PD relationship of antibiotics] / Y.le. Normand, C. GanierMonteil, H. Drugeon // *Pathol.Biol*. 2004. V.52. №10. P.597—601.
11. Карпов О.И. Макролиды: новая парадигма — фармакодинамика/иммуномодуляция // *Клиническая фармакология и терапия*. 2005; 14 (5). (In Russ.)
12. Feldman C. et al. Inflammation. — 1997; 21: 655—665.
13. Anderson R. et al. Inflammation. — 1996; 20: 693—705.

Диагностика и лечение гриппа у детей

М. С. САВЕНКОВА

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет МЗ РФ, Москва

В статье представлены данные, касающиеся эпидемиологии гриппа, патогенеза, классификации, клинических вариантов течения, диагностики гриппа. Учитывая разнообразие противовирусных препаратов, выделены наиболее актуальные и применяемые в педиатрической практике в зависимости от возраста и вариантов смешанного течения вирусных инфекций.

Ключевые слова: грипп, диагностика, лечение, противовирусное действие

Diagnosis and Treatment of Influenza in Children

M. S. Savenkova

Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

The article presents data on influenza epidemiology, pathogenesis, classification, clinical variants, diagnosis. Given the variety of antiviral drugs, highlighted the most relevant and used in pediatric patients, depending on age and mixed-flow options viral infections.

Keywords: influenza, diagnosis, treatment, antiviral activity

Контактная информация: Савенкова Марина Сергеевна — д.м.н., профессор кафедры функциональной диагностики РНИМУ; 117049, Москва, 4-й Добрынинский пер., 1, МДГКБ; (499) 236-13-20

Savenkova Marina — MD, professor department of functional diagnostics, Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 117049, Moscow, 4th Dobryninsky lane 1; (499) 236-13-20

УДК 616.921.8

Одно из ведущих мест среди всех ОРВИ принадлежит гриппу, который по своей распространенности относится к социально значимым заболеваниям.

В России, несмотря на тот факт, что ежегодно регистрируется около 27,3—41,2 млн. случаев респираторной инфекции, определение эпидемиологических границ гриппа затруднено в связи с недостаточным полным охватом населения экспресс-методами диагностики, не обращением больных при легких формах заболевания за медицинской помощью.

По данным Института демографии, заболеваемость острыми инфекциями верхних дыхательных путей быстро снижалась с середины 1980 годов (24 528 случаев на 100 тыс. населения). С 1997 года тенденция снижения сменилась повышением, и к 2000 году уровень первичной заболеваемости острыми инфекциями дыхательных путей поднялся до 20 156 случаев на 100 тыс. нас. С 2001 по 2008 гг. наблюдался период относительной стабилизации, после которого с 2009 года отмечался быстрый рост, и к 2014 году периодические спады сменяются подъемами острых респираторных заболеваний. Абсолютное число заболеваний острыми инфекциями

верхних дыхательных путей в 2015 году составило 30,1 млн. случаев, что на 5,1% больше, чем в 2014 году.

Уровень заболеваемости гриппом также сопровождается колебаниями. Наибольшее число заболевших гриппом в 2004 и 2010 гг. было зарегистрировано в феврале-марте. В 2014 году зарегистрировано наименьшее число заболеваний гриппом за все время наблюдения (12,8 тысяч человек, или 9 на 100 тыс.). А в 2015—2016 году был подъем заболеваемости, эпидемия гриппа, в 2015 г. заболело 49,7 тыс. человек, или 34 на 100 тыс., что в 3,8 раз больше, чем в 2014 г.

В 2015 году период эпидемии ОРВИ и гриппом пришелся на январь — март месяцы. По данным собственного исследования, проведенного совместно с «НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского» (ныне ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи») Минздрава России и поликлиникой ОАО Газпром, на основании мультиплексной ПЦР-диагностики, было зарегистрировано, что в структуре ОРВИ у детей в г. Москве преобладали аденовирусы, вирусы парогриппа и гриппа, преимущественно типа А.

Еще предстоит изучить и оценить преобладание тех или иных вирусов и форм заболеваний, имевших место во время эпидемии 2015—2016 гг.

Грипп (J10, J11 — по МКБ-10) — острое высоко контагиозное заболевание респираторного тракта, этиологически связанное с вирусами трех родов (*Influenzavirus A, B, C*) семейства *Orthomyxoviridae* [1, 2]. Возбудитель — РНК-геномный вирус.

Частицы вируса гриппа плеiomорфны, однако, наиболее распространена сферическая конфигурация. Снаружи частицы покрыты липидной мембраной, сформированной из мембраны зараженной клетки. Также мембрана патогена содержит белковые каналы (M2), необходимые для распаковки вируса внутри клетки. Внутренние компоненты вирусной частицы (нуклеокапсид) с мембранной оболочкой и поверхностными белками связывает белок M1. К структурным белкам относятся NP-белок (связан непосредственно с 8 молекулами РНК генома), белки PB1, PB2 и PA (необходимы для копирования генетического материала вируса). Помимо этого, вирус гриппа синтезирует два белка, отвечающие за ингибирование интерферонов (белок NS1) и за транспорт генетического материала вируса из ядра в цитоплазму (белок NS2).

Резервуаром и источником инфекции является человек с явными и стертыми формами болезни. Для вируса гриппа А природным резервуаром являются птицы. Преодолевая межвидовые барьеры, вирусы гриппа проникают в популяции новых потенциальных хозяев, довольно длительно циркулируя и становясь причиной опасных эпидемий, пандемий и эпизоотий [1]. Вирусы гриппа А в зависимости от антигенных свойств гликопротеидов наружной оболочки — гемагглютини́на (H) и нейраминидазы (N), разделяются на подтипы. С учетом антигенных различий поверхностных гликопротеинов вирус гриппа А подразделяется на подтипы — различают 15 видов гемагглютининов (H1-H15) и 9 подтипов нейраминидаз (N1-N9). Любое изменение антигенной структуры поверхностных гликопротеинов может вызвать эпидемию или пандемию [3]. Изменчивость гриппа А проявляется в виде антигенного «дрейфа» (частичное обновление антигенных детерминант) гемагглютини́на или нейраминидазы в пределах одного подтипа, что сопровождается появлением новых штаммов вируса, либо антигенного «шифта» (полное замещение фрагмента генома, кодирующего только гемагглютинин или нейраминидазу). Эти изменения приводят к появлению новых подтипов вируса гриппа А [4]. Некоторые разновидности вируса гриппа А (H5 и H7) вызывают заболевание исключительно у птиц, свиней. Наибольшую опасность представляют вирусы, преодолевшие межвидовой барьер — птичий грипп — А (H5N1) [3]. В 1977 году одновременно циркулировали грипп А (H1N1 — пандемический вариант), а также А (H3N2). В 2009 году имела место эпидемия гриппа грипп А (H1N1 — пандемический вариант). Инфекция передавалась от человека к человеку, однако названа была, с подачи средств массовой информации «свиным гриппом», хотя свиньи не болели. В конце 2009 года, по данным ВОЗ, переболели свыше полумиллиона человек и почти 7 тыс. погибли. Заболевание было зарегистрировано в 208 странах и территориях. Эпидемии гриппа была присвоена 6-я степень пандемической угрозы ВОЗ. В последние годы, по данным ФГБУ Научно-исследовательского института гриппа, в Российской Федерации циркулирует грипп А (H1N1)09 и

грипп А (H3N2) [5]. В 2014—2015 году доминировал вирус гриппа уже другого штамма А (H3N2), который стал причиной эпидемии. Заболеваемость отмечалась в том числе и у вакцинированных лиц и стала причиной летальных исходов, поскольку вакцинальные штаммы не совпадали с тем штаммом, который циркулировал во всех странах. В настоящее время по рекомендации ВОЗ в мире проводится мониторинг циркуляции вирусов гриппа птиц для изучения их риска развития эпидемии у людей. Так в 2014—2015 году было выявлено 3 очага заболеваемости гриппом птиц А (H5N1), на 17.06.2015 зарегистрировано 673 случая гриппа А (H7N9) в Китае [6].

Вирус гриппа В также является антропозоонозной инфекцией: впервые был выделен от обыкновенных тюленей [7]. Резервуаром гриппа С вероятно являются свиньи, которые переносят инфекцию бессимптомно, а также собаки. Для вирусов В и С характерна стабильная антигенная структура.

Постинфекционный иммунитет при гриппе А сохраняется в течение 1—3 лет, при гриппе В — в течение 3—6 лет.

На эпидемиологический сезон 2015—2016 г. для стран Северного полушария Всемирная организация здравоохранения рекомендовала следующий штаммовый состав противогриппозных вакцин:

- А/Калифорния/7/2009(H1N1)pdm09-подобный вирус;
- А/швейцария/9715293/2013(H3N2)-подобный вирус;
- В/Пхукет/3073/2013- подобный вирус

Патогенез гриппа обусловлен, прежде всего, цитодеструктивным действием вируса на клетки цилиндрического мерцательного эпителия и бокаловидные клетки, а затем происходит поражение эндотелиальных клеток. Вирус оказывает влияние, повышая проницаемость сосудов, нарушая микроциркуляцию. Основные воспалительные процессы происходят в трахее, бронхах. В легких возможно спадение альвеол в результате нарушений в системе сурфактанта. При подавлении процесса элиминации патогенных микроорганизмов повышается вероятность развития бактериальных осложнений [1].

В целом, основные этапы патогенеза гриппа, можно представить следующим образом [8]:

- Проникновение вируса через верхние дыхательные пути
- Репродукция вируса в цилиндрических клетках эпителия респираторного тракта
- Выработка интерферона инфицированными клетками
- Вирусемия (виремия), токсемия
- Поражение сосудистой системы
- Нейротоксический синдром
- Транзиторный вторичный иммунодефицит
- Присоединение бактериальной инфекции.

Инкубационный период продолжается в среднем от 2 до 7 суток, хотя может укорачиваться до нескольких часов.

Классификация гриппа по МКБ-10:

J10 Грипп, вызванный идентифицированным вирусом гриппа

J10.0 Грипп с пневмонией, вирус гриппа идентифицирован

У 10.1 Грипп с другими респираторными проявлениями, вирус гриппа идентифицирован

У 10.8 Грипп с другими проявлениями, вирус гриппа идентифицирован

У 11 Грипп, вирус не идентифицирован

У 11.0 Грипп с пневмонией, вирус не идентифицирован

У 11.1 Грипп с другими респираторными проявлениями, вирус не идентифицирован

У 11.8 Грипп с другими проявлениями, вирус не идентифицирован

Клиническая классификация гриппа у детей была разработана на кафедре детских инфекций РНИМУ (Нисевич Н.И., Учайкин В.Ф., 1990) [9]:

По типу:

1. Типичные

2. Атипичные (стертая, бессимптомная)

II. По тяжести: легкая, средне-тяжелая, тяжелая (токсическая), гипертоксические формы. Критерии тяжести: выраженность симптомов, синдром интоксикации, местных изменений.

III. По течению:

1. гладкое

2. негладкое: с осложнениями, наложением вторичной инфекции, обострением хронических заболеваний.

Эпидемиологическую опасность для окружающих определяют два фактора: количество вируса в слизи верхних дыхательных путей и выраженность катарального синдрома у больного человека. Наибольшую эпидемиологическую опасность представляют больные гриппом в разгар заболевания — в первые 5 дней. Путь передачи — воздушно-капельный (в разговоре, при плаче, кашле, чихании). Однако и в период реконвалесценции вирус гриппа может продолжать выделяться еще некоторое время (от 20 до 180 суток) [10]. Быстрое распространение гриппа происходит из-за высокой восприимчивости людей к гриппу, тесного контакта, возможности путешествий в разные страны и континенты.

Следует выделить ряд типичных симптомов: резкий подъем температуры тела до 38–39°C, озноб, головная боль, головокружение, слабость, боли в мышцах. Другие клинические симптомы не всегда могут присутствовать: сухость слизистых, кашель (вначале сухой, затем влажный), диарея (при репродукции вируса гриппа в стенке кишечника).

Критерии тяжести гриппа [8]:

Легкая форма: (включая стертые и субклинические): температура нормальная или пределах 38°C, лихорадка кратковременная (2–3 дня), симптомы инфекционного токсикоза выражены слабо, катаральный синдром выражен слабо.

Средне-тяжелая: температура тела в пределах 38,5–39,5°C, продолжительность лихорадки — 4–5 суток, инфекционный токсикоз — головная боль, головокружение, слабость, потливость, адинамия, суставные и мышечные боли. Катаральный синдром: сухой или влажный болезненный кашель, боль за грудиной, боль в горле, насморк.

Тяжелая: повышение температуры тела до 40–40,5°C более 5 дней, возможна заторможенность, возбуждение или бред, судороги, галлюцинации, сосудистые расстройства (кровотечения, мелкоточечные кровоизлияния).

При гриппе катаральный синдром развивается несколько позже, в ряде случаев он слабо выражен, или отсутствует. Беспокоят жалобы на сухость, першение в горле, болезненность в носоглотке, заложенность носа со скудным отделяемым.

Однако, клиническими особенностями гриппа А (H1N1)pdm09 были следующие: начало заболевания с непродуктивного приступообразного кашля, поражение нижних отделов дыхательных путей (до альвеол), высокий риск развития острого респираторного дистресс-синдрома, высокая частота ранних пневмоний, в том числе деструктивных, развитие дыхательной недостаточности, диарея [8]. Диарея — отличительная особенность гриппа, вызванного А (H1N1)pdm09. У больных отмечался дискомфорт в животе, диарея развивалась на 2–3 сутки от начала болезни. Характер стула водянистый, без патологических примесей с частотой от 2 до 11 раз в сутки. Функция кишечника обычно нормализовалась через 1–2 дня.

Осложнения при гриппе возникали у 10–15% больных. Группы риска развития осложнений:

Дети в возрасте до 5 лет;

Пожилые люди старше 65 лет;

Беременные женщины;

Пациенты с хроническими заболеваниями (БА, хроническими заболеваниями легких, болезнями почек, печени, сердца, эндокринной системы);

Лица с иммунодефицитами;

Лица, длительно получающие аспирин.

Наиболее частыми осложнениями при гриппе являются пневмонии и воспалительные заболевания ЛОР-органов (гаймориты, отиты, фронтиты, ангины), нервной системы (менингит, менингоэнцефалит, полиневриты), геморрагический синдром.

К особенностям течения пневмонии при гриппе А (H1N1)pdm09 можно отнести поражение респираторной системы без участия бактериальной флоры. При переходе повреждения легочной ткани в позднюю продуктивную фазу развивался интерстициальный фиброз легких [8]. На рентгенограммах пневмонии регистрировались как очаговые, полисегментарные, долевые, сливные.

Лабораторная диагностика гриппа

Основные методы диагностики гриппа — вирусоскопические, вирусологические и серологические (табл. 1).

Из тех методов, которые исторически применялись для диагностики гриппа, были следующие:

выделение вирусных антигенов с помощью ИФА (иммуноферментного анализа), ИФМ (иммунофлуоресцентного метода);

обнаружение специфических антител в парных сыворотках в РТГА.

Широкое применение некоторых методов в ряде случаев ограничено их недостатками и для практического применения не подходит. Например, серологический метод требует забора крови и повторного исследования через 1–2 недели для подтверждения нарастания титров антител. Некоторые методы — при хорошей специфичности — чувствительны. Для выделения самого вируса гриппа проводится заражение 10–11-суточных куриных эмбрионов, а это довольно дорогостоящая и длительная методика выделения вируса.

Таблица 1. Критерии лабораторного подтверждения диагноза [11]

Признак	Критерии		Сила*
Доказательство участия в этиологии заболевания вирусов гриппа (верификация диагноза)	Обнаружение в материалах из носоглотки цельных вирионов или их компонентов (антигенов, вирусспецифической РНК) с использованием:	Вирусовыделения	В
		Флюоресцирующего свечения в люминесцентном микроскопе комплекса антиген-антитело	В
		Полимеразной цепной реакции в режиме реального времени	В
		Образование четкого окрашивания в тестовой зоне стрип-теста при иммунохроматографическом методе	С
	4-х кратного увеличения титров антител к вирусу гриппа в сыворотке крови при повторном исследовании		А

* — оценка силы рекомендаций в соответствии с рейтинговой схемой

Учитывая развитие научно-технического прогресса, а также появление значительного количества новых респираторных патогенов, для их диагностики рекомендуются быстрые тесты специфической мультиплексной диагностики РНК возбудителя [12, 13]. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) относится к экспериментальному методу молекулярной биологии, который позволяет добиться значительного увеличения малых концентраций определенных фрагментов нуклеиновой кислоты (ДНК/РНК) в биологическом материале (пробе).

ПЦР в режиме «реального времени» (*Real-Time PCR*, *ПЦР-РВ*) используется для одновременной амплификации и измерения количества искомой молекулы ДНК. Преимуществом данного подхода является возможность совмещения детекции и количественного определения специфической последовательности ДНК в образце в реальном времени после каждого цикла амплификации. Для детекции результатов ПЦР используется чаще гибридационно-флуоресцентный метод [14]. Материал для исследования при гриппе — смывы и мазки из носоглотки, мазки-отпечатки из рото- и носоглотки и кровь.

Лечение гриппа

Для лечения вирусных инфекций используются препараты с противовирусным действием, иммуномодуляторы, а также препараты с двойным механизмом действия (противовирусным и иммуномодулирующим). Арсенал применяемых в настоящее время противовирусных средств для лечения гриппа у детей ограничен. На сегодняшний день применяющиеся противовирусные препараты у детей представлены в стандартах, утвержденных Минздравом РФ по оказанию помощи детям с гриппом разной степени тяжести (№ 26697, № 27796, № 27681) [15–17], зарегистрированных на территории Российской Федерации.

Противовирусные химиотерапевтические средства представлены тремя основными группами: ингибиторы нейраминидазы, блокаторы M_2 -каналов, ингибиторы протеаз. Препараты обладают прямым противовирусным эффектом, нарушая различные фазы репликативного процесса. Однако не все препараты, с учетом анализа их применения за последние десятилетия, проявляют активность в отношении вирусов гриппа. Опыт массового назначения ингибиторов M_2 -каналов (амантадина и римантадина) показал, что большинство циркулирующих штаммов вирусов гриппа к нему устойчивы. При других ОРВИ негриппозной этиологии римантадин неэффективен [18], и противопоказан при заболеваниях печени, почек и эпилепсии.

Препараты — ингибиторы нейраминидаз — назначаются не позднее 48 часов от начала заболевания. По результатам анализа последней эпидемии гриппа (2009–2010 г.) высокоактивными оказались химиопрепараты прямого действия — осельтамивир и занамивир (усредненный показатель частоты предоставления — по стандартам — 0,5 и 0,1 соответственно).

Детям старше года осельтамивир назначается в дозе 2 мг/кг 2 раза в день; детям с массой тела 15–23 кг — 45 мг, детям с массой 23–40 кг — 60 мг, больше 40 кг — 75 мг 2 раза в сутки. Осельтамивир (Тамифлю) для профилактики гриппа не назначается, так как в этом случае растет угроза распространения резистентных к нему штаммов.

Занамивир у детей старше 5 лет применяется по 2 ингаляции (5 мг 2 раза в сутки) в течение 5 дней (терапевтическая доза); для профилактики — однократно. Занамивир не назначают детям младше 5 лет, так как он применяется только ингаляционно. Возможен ряд нежелательных реакций, типа бронхоспазма и отека гортани [19]. Оба препарата оказывают блокирующее действие на ключевой фермент репликации вирусов гриппа А и В — нейраминидазу. Данные препараты не производятся в России и достаточно дороги по сравнению с другими препаратами отечественного производства.

Следует отдельно упомянуть о препарате класса антиметаболитов, обладающих широким спектром действия в отношении ДНК- и РНК-содержащих вирусов — рибавирине — ингибиторе протеаз. Несмотря на его высокую активность, в педиатрической практике он ограниченно применяется в связи с его токсичностью и недостаточно изученными механизмами воздействия на организм ребенка.

Умифеновир (Арбидол) относится к противовирусным препаратам, действующим на грипп А и В с иммуномодулирующим эффектом. Назначение Арбидола продемонстрировало эффективность в лечении гриппа у беременных, в группе детей часто болеющих, в том числе доказана его активность в отношении ремантадин- и осельтамивир-резистентных штаммов [20–22]. При гриппе без осложнений взрослым и детям старше 12 лет препарат назначают по 200 мг 4 раза/сутки; детям в возрасте от 6 до 12 лет — по 100 мг 4 раза/сут (каждые 6 ч), от 2 до 6 лет — по 50 мг 4 раза/сут (каждые 6 часов). Курс лечения — 5 дней. При развитии осложнений (в том числе пневмония, бронхит), лечение продолжают (по 200–100–50 мг соответственно возрасту однократно в неделю в течение 4-х недель).

Ингавирин — препарат отечественного производства, обладает комбинированным действием — противовирусным, противовоспалительным. Оказывает противовирусное действие в отношении вирусов гриппа А (H1N1, H3N1, H5N1), типа В, а также аденовирусной инфекции, парагриппа, респираторно-синтициальной инфекции. Однако, может применяться у детей лишь с 18 лет. Противовоспалительное действие Ингавирина обусловлено подавлением продукции ключевых провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли (TNF-α), интерлейкинов (IL-1В и IL-6)), снижением активности миелопероксидазы.

Интерфероны (ИФН) и их индукторы применяют довольно часто в педиатрической практике для лечения гриппа и ОРВИ. Точка приложения для ИФН — вирусные мРНК, которые блокируются ими, в результате подавляется синтез вирусных белков. Препараты интерферонов широко используются у взрослых и детей в различных формах — в виде свечей, мазей, инъекций. Однако следует помнить, что в ряде инструкций по применению иммунных препаратов описаны побочные реакции (поражение ЦНС, гранулоцитопения, рвота, лихорадка и др.).

Все противовирусные свечи относятся к препаратам группы интерферонов и являются отечественными разработками. Главное действующее вещество — рекомбинантный человеческий интерферон α-2b. К данной группе относятся свечи — ВИФЕРОН, Генферон, Кипферон. При ректальном применении интерферон всасывается в кровь и оказывает на организм системное воздействие: противовирусное и иммуномодулирующее.

ВИФЕРОН, суппозитории, кроме рекомбинантного интерферона α-2b, содержат витамин С и витамин Е, которые являются стабилизаторами клеточных мембран. Назначается у детей с рождения до семи лет по 150 000 ЕД 2 раза в день в течение 5—10 дней; старше семи лет и взрослым — по 500 000 ЕД.

Генферон содержит рекомбинантный интерферон α-2b, в комплексе с таурином и бензокаином. Таурин активизирует восстановительные процессы, обладает мембраностабилизирующим и иммуностимулирующим действием. Бензокаин — местно анестезирующее средство. Для детей существует генферон-лайт в суппозиториях, содержащих 125 000 ЕД (с рождения до 7 лет) и 250 000 ЕД (старше 7 лет и взрослым) интерферона.

Кипферон содержит рекомбинантный интерферон α-2b и иммуноглобулины плазмы крови человека М, А, G. Отличается от других препаратов этой группы комплексом человеческих иммуноглобулинов, входящих в состав препарата и более высокой дозой интерферона, содержащейся в одной свече. Кипферон содержит готовые человеческие антитела к большому количеству вирусов и бактерий, а также секреторный иммуноглобулин А для защиты слизистых. Детям от рождения до 1 года — по 500 000 ЕД (1 свеча) 1 раз в день, от 1 года до 12 лет — по 1 свече два раза в день, старше 12 лет — по 3 свечи в день. Курс лечения — 5—7 дней.

Усредненный показатель частоты предоставления — по стандартам — от 0,5 до 0,3 соответственно.

Среди синтетических индукторов интерферона, согласно стандартам, используют высоко- и низкомолекулярные препараты — меглумина акридоната (Циклоферон), тилорон (Амиксин), Кагоцел.

Циклоферон индуцирует синтез «раннего» интерферона, нарушает репликацию вирусных частиц. Применяется перорально и внутримышечно, детям — с 4-х лет из расчета 6—10 мг/кг массы тела, за 30 мин до еды 1 раз в сутки.

Амиксин индуцирует образование «позднего» интерферона, у детей применяется с 7-и лет. Выводится из организма практически в неизмененном виде. Препарат принимают внутрь после еды. Детям назначают с 7 лет при неосложненных формах гриппа в дозе 60 мг (1 таб.) 1 раз/сут после еды на 1-й, 2-й и 4-ый день начала лечения. Курсовая доза — 180 мг (3 таблетки). При развитии осложнений гриппа и других ОРВИ препарат принимают по 60 мг 1 раз/сут на 1-й, 2-й, 4-й, 6-й день от начала лечения. Курсовая доза — 240 мг.

Кагоцел синтезирован на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы и низкомолекулярного природного полифенола, выделенного из хлопчатника. Кагоцел показан для лечения и профилактики гриппа и других ОРВИ у взрослых и детей в возрасте от 3-х лет. Согласно действующей инструкции, Кагоцел вызывает в организме человека образование так называемого позднего интерферона, являющегося смесью α- и β-интерферонов, которые обладают высокой противовирусной активностью. Кагоцел индуцирует продукцию ИФН практически во всех популяциях клеток, принимающих участие в противовирусном ответе организма: Т- и В-лимфоцитах, макрофагах, гранулоцитах, фибробластах, эндотелиальных клетках. При приеме внутрь Кагоцела титр интерферона в сыворотке крови достигает максимальных значений через 48 часов, а в кишечнике продукция ИФН отмечается уже через 4 часа. В клинических исследованиях было показано, что на фоне комплексной терапии с Кагоцелом наблюдалось, по сравнению с группой плацебо, достоверно быстрое купирование катаральных симптомов, снижение температуры, уменьшение интоксикации [23]. Терапевтическая эффективность применения Кагоцела была подтверждена у детей с ОРВИ, протекающем с обструктивным ларингитом (осложненным и не осложненным течением), у часто болеющих детей, у детей при вирусных поражениях желудочно-кишечного тракта [24—26]. Для лечения гриппа и ОРВИ детям в возрасте от 3 до 6 лет назначают в первые два дня по 1 таблетке 2 раза в день, в последующие два дня — по одной таблетке 1 раз в день. Всего на курс — 6 таблеток. Длительность курса — 4 дня. Детям в возрасте от 6 лет и старше назначают в первые два дня по 1 таблетке 3 раза в день, в последующие два дня — по 1 таблетке 2 раза в день. Всего на курс — 10 таблеток, длительность курса — 4 дня.

Инозин пранобекс относится к пуринам, которые обладают выраженным противовирусным и иммуномодулирующим действием. При воздействии инозина угнетается секреция провоспалительных цитокинов, в том числе фактора некроза опухоли-α и интерлейкина-1β, продуцируемых активированными моноцитами и эпителиальными клетками. Биодоступность инозина высокая (более 90%), а полная элиминация его метаболита — мочевой кислоты из организма происходит в течение 48 часов, следовательно, кумуляции его в организме не происходит. Противовирусное действие заключается в нарушении синтеза РНК и ДНК соответствующих вирусов. Инозин пранобекс

активно применяется как у взрослых, так и у детей при гриппе и других ОРВИ. Рекомендуемая доза детям 3–12 лет: 50 мг/кг массы тела в сутки, разделенная на 3–4 приема в течение 5–10 дней (при необходимости суточную дозу препарата увеличивают до 100 мг/кг массы тела). Продолжительность курса лечения — от 5 до 10 дней — в зависимости от этиологии, сочетания с другими вирусами [27].

Препарат применяется также и при герпетических инфекциях — ЦМВИ, ЭБВИ, ВПГ 1-го, 2-го типа, ВГЧ 6-го типа. С 2010 года у нас в стране был накоплен опыт применения его у детей и взрослых при вирусно-бактериальных инфекциях, ангине, у детей с частыми респираторными заболеваниями. Особенно актуально применение инозина пранобекс в период эпидемии гриппа и ОРВИ у больных с герпетическими инфекциями. По результатам собственного сравнительного исследования эффективности противовирусных препаратов, (ацикловир, арбидол, инозин пранобекс, циклоферон) у ЧБД ($n = 58$) с подтвержденным герпесвирусным инфицированием, лучший результат был получен при лечении препаратом инозином пранобекс (эффект отмечен в 77% случаев). При лечении другими препаратами эффективность была значительно ниже: ацикловиром — 50%, арбидолом — 33%, циклофероном — 30%. В настоящее время инозин пранобекс считается препаратом выбора при лечении герпесвирусных и смешанных с ними инфекций [28].

Препараты Анаферон детский и Эргоферон созданы по инновационной методике. Отечественный препарат Анаферон детский создан на основе аффинно очищенных антител к человеческому интерферону гамма. Препарат активизирует противовирусный иммунитет, гуморальный и клеточный, повышает продукцию антител, включая секреторный IgA, нормализует соотношение Т-хелперов и Т-супрессоров. Может назначаться детям с возраста 1 месяца жизни не только при гриппе, ОРВИ, но и при других инфекциях. Детям раннего возраста рекомендуется растворять таблетку в небольшом количестве воды. Схема приема: в первые 2 ч препарат принимают каждые 30 мин, затем в течение первых суток осуществляют еще 3 приема через равные промежутки времени. Со вторых суток и далее принимают по 1 таб. 3 раза/сут. до полного выздоровления.

Эргоферон для детей используется в качестве противовирусного и антигистаминного препарата, а также он обладает иммуномодулирующим и противовоспалительными свойствами. Действующими веществами в нем являются антитела к интерферону, гистамину, CD4. Его используют в лечении гриппа А и В. Эргоферон назначается детям с 6 месяцев, принимать по 1 таблетке через полчаса, дальше еще 3 штуки через 7 часов. В последующие дни рассасывать по 1 таблетке 3 раза в сутки. Детям до 3-х лет таблетки можно растворять в 1 столовой ложке воды.

Лечение гриппа и ОРВИ у детей противовирусными препаратами, препаратами интерферона, иммуномодулирующими в зависимости от возраста, в целом представлено и обобщено в таблице 2.

Принимая во внимание эпидемию гриппа 2015–2016 года, при средне-тяжелых и тяжелых формах гриппа и ОРВИ на практике оказалось целесообразным при-

Таблица 2. Препараты, применяемые для лечения гриппа и ОРВИ у детей

Возраст детей	Препараты
С рождения	Виферон — свечи Генферон — свечи Кипферон — свечи
С 1 месяца	Анаферон
С 6 месяцев	Эргоферон
С 1 года	Осельтамивир
С 2-х лет	Умифеновир
С 3-х лет	Кагоцел Инозин пранобекс
С 4-х лет	Меглюмина акридонацетат
С 5-и лет	Занамивир
С 7-и лет	Амиксин
С 18-и лет	Ингавирин

менение одновременно двух препаратов — противовирусного и интерферонсодержащего.

Таким образом, при лечении ОРВИ и гриппа при выборе того или иного препарата следует ориентироваться на стандарты лечения, рекомендации, клинические примеры, врач должен учитывать тяжесть заболевания, возраст ребенка, возможность развития осложнений, а также наличие моно- или микст-инфицирования.

Литература/References:

- Щелканов М.Ю., Попов А.Ф., Симакова А.И., Зенин И.В. и др. Патогенез гриппа: механизмы модуляции белками возбудителя // Журнал инфектологии. 2015. том 7, №2. С. 31–45. Shchelkanov M.Y., Popov A.F., Simakova A.I., Zenin I.V. et al. Influenza Pathogenesis: modulation mechanisms of pathogen proteins // Journal of Infectology. 2015 Volume 7, №2. S. 31–45. (In Russ.)
- Каверин Н.В., Львов Д.К., Щелканов М.Ю. Ортомиксовирусы (Orthomyxoviridae): Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных: монография под ред. Д.К.Львова. — М: МИФ, 2013. С. 307–314. Kaverin N.V., Lvov D.K., Shchelkanov M.Y. [Ortomiksovirusov (Orthomyxoviridae): Rukovodstvo virology. Viruses and viral infections of humans and animals: Monograph ed. D.K.Lvova. — M: Myth, 2013. P. 307-314. (In Russ.)]
- Зайцев А.А., Синопальников А.И. Грипп: диагностика и лечение // РМЖ. №22. 2008. С. 1494. Zaitsev A.A., Sinopalnikov A.I. Influenza: diagnostics and treatment // RMJ. №22. 2008 S. 1494. (In Russ.)
- Лобзин Ю.В., Белозеров Е.С., Беляева Т.В., Волжанин В.М. Вирусные болезни человека. — Санкт-Петербург: СпецЛит, 2015. — 399 с. Lobzin Yu.V., Belozеров E.S., Belyaeva T.V., Volzhanin V.M. [Viral diseases of man]. — St. Petersburg: SpetsLit, 2015. — 399 p. (In Russ.)
- <http://rospotrebnadsor.ru/news> (In Russ.)
- Постановление главсанврача о гриппе в 2015 году. Зарегистрировано в Минюсте в России 2 сентября 2015 г №38763. Resolution on glavsanvracha flu in 2015. Registered in the Ministry of Justice in Russia 2 setyabrya 2015 №38763. (In Russ.)
- Osterhaus A.D. Influenza B virus in seal // Science. 2000. V. 288. P. 1051–1053.
- Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению сезонного гриппа, в том числе гриппа, вызванного вирусом A(H1N1)pdm09: клиника, диагностика, лечение. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи взрослым больным гриппом. — Москва, 2014. С. 49. Federal guidelines for the diagnosis and treatment of swine flu, including influenza caused by influenza A (H1N1) pdm09: clinical

- features, diagnosis, treatment. Clinical guidelines (treatment protocol) medical assistance to adults with the flu. — Moscow, 2014. P. 49. (In Russ.)
9. Нисевич Н.И., Учайкин В.Ф. Руководство по инфекционным болезням у детей. — М.: Медицина, 1990. 624 с.
Nisevich N.I., Uchaikin V.F. [Guidance on infectious diseases in children.] — M.: Medicine, 1990. 624 p. (In Russ.)
10. Вакцинация беременных против гриппа. Федеральные клинические рекомендации. — Москва, 2015. С. 41.
Vaccinating pregnant women against influenza. Federal clinical guidelines. — Moscow, 2015. 41 pp. (In Russ.)
11. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям, больным гриппом. — 2013. — 81 с.
Clinical guidelines (treatment protocol) the provision of medical aid to children with the flu. - 2013. - 81 p. (In Russ.)
12. Alimuddin Zumla, Jaffar A Al-Tawfiq, Virve I Enne, Mike Kidd, Christian Drosten et al. Rapid point of care diagnostic tests for viral and bacterial respiratory tract infections-needs, advances, and future prospects // *The Lancet Infectious Diseases*. September 2014. P. 32–44.
13. Файзуллоев Е.Б., Никонова А.А. Способ дифференциальной диагностики респираторных вирусных инфекций методом мультиплексной ПЦР с детекцией в режиме реального времени и перечень последовательностей для его осуществления (РФ №2460803 — патент 2012 г).
Faizulloev E.B., Nikonova A.A. Method for differential diagnosis of respiratory viral infections by multiplex PCR with the detection in real-time and the sequence listing for implementation (RF №2460803 — No. 2012). (In Russ.)
14. Основы полимеразной цепной реакции. Методическое пособие. — Москва, 2012. 76 с.
[Basics of the polymerase chain reaction]. Toolkit. - Moscow, 2012. 76 p. (In Russ.)
15. Приказ Минздрава РФ от 09.11.2012 г. №757н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи детям при гриппе легкой степени тяжести» (Зарегистрировано в Минюсте РФ 23.01.2013 № 26697).
The Russian Ministry of Health Order from 09.11.2012, the №757n «On approval of the primary health care standards for children with mild flu» (Registered in the Ministry of Justice 1/23/2013 number 26697). (In Russ.)
16. Приказ Минздрава РФ от 20.12.2012 г. №1095н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при гриппе средней степени тяжести» (Зарегистрировано в Минюсте РФ 20.03.2013 № 27796).
Order of the RF Ministry of Health from 20.12.2012, the №1095n «On approval of the standard of specialized medical care for children with influenza moderate» (Registered in the Ministry of Justice 03.20.2013 number 27796). (In Russ.)
17. Приказ Минздрава РФ от 20.12.2012 г. №1098н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при гриппе тяжелой степени тяжести» (Зарегистрировано в Минюсте РФ 14.03.2013 № 27681).
The Russian Ministry of Health Order from 20.12.2012, the №1098n «On approval of the standard of specialized medical care for children with flu-severe» (Registered in the Ministry of Justice 03.14.2013 number 27681). (In Russ.)
18. Ершов Ф.И. Антивирусные препараты: Справочник. 20-е изд. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.
Ershov F.I. [Antivirals]: A Handbook. 20 ed. - M.: GEOTAR Media 2006. (In Russ.)
19. Кареткина Г.Н. Грипп и ОРВИ: лечение и профилактика в наступившем эпидемическом сезоне 2015–2016 гг. // *Лечащий врач*. 2015. №11. С. 46–50.
Karetkina G.N. Influenza and SARS treatment and prevention of the epidemic in the coming season 2015–2016 // *Therapist*. 2015. №11. S. 46–50. (In Russ.)
20. Белокриницкая Т.Е. Тяжелые формы гриппа у беременных: факторы риска, особенности клинического течения, профилактика // *Врач*. 2012. № 2. С. 32–36.
Belokrinitskaya T.E. Severe influenza beremenennyh: risk factors, clinical features, prevention // *Doctor*. 2012. №2. S. 32–36. (In Russ.)
21. Булгакова В.А., Молочкова О.В. Применение отечественного противовирусного препарата в педиатрической практике // *Детские инфекции (спецвыпуск)*. 2012. Том 11. С. 4–9.
Bulgakova V.A., Molochkova O.V. Application of national antiviral drug in pediatric practice // *Baby Infection (special issue)*. 2012. Vol 11. p. 4–9. (In Russ.)
22. Ленева И.А. и др. Изучение противовирусной активности отечественных противогриппозных химиопрепаратов в культуре клеток и на модели животных // *Вопросы вирусологии*. 2010. Том 55, №3.
Leneva I.A. et al. The study of the antiviral activity of native influenza chemotherapy in cell culture and animal model // *Issues of Virology*. 2010. Volume 55, №3. (In Russ.)
23. Харламова Ф.С., Кладова О.В., Учайкин В.Ф., Сергеева Э.М., Нестеренко В.Г., Легкова Т.П., Фельдфикс Л.И. Возможности применения противовирусного препарата Кагоцел для профилактики и лечения гриппа и других острых респираторных инфекций у часто болеющих детей младшего возраста // *Эпидемиология и инфекции*. 2012. №1. С.32–40.
Kharlamova F.S., Kladova O.V., Uchaikin V.F., Sergeeva E.M., Nesterenko V.G., Legkova T.P., Feldfiks L.I. Possible applications Kagocel antiviral drug for the prevention and treatment of influenza and other acute respiratory infections in frequently ill infants // *Epidemiology and Infection*. 2012. №1. S.32–40. (In Russ.)
24. Вартанян Р.В., Сергеева Э.М., Чешик С.Г. Оценка терапевтической эффективности препарата Кагоцел у детей младшего и дошкольного возраста с острыми респираторными вирусными инфекциями // *Детские инфекции*. 2011. №1. С.36–41.
Vartanian R.V., Sergeeva E.M., Cheshik S.G. Evaluation of the therapeutic efficacy of the drug Kagocel in infants and preschool children with acute respiratory viral infections // *Baby Infection*. 2011. №1. S.36–41. (In Russ.)
25. Харламова Ф.С., Учайкин В.Ф., Кладова О.В., Фомина В.Л., Знаменская А.А., Фетисова Л.Я. Лечение и профилактика острых респираторных инфекций у часто болеющих детей // *Леч. Врач*. 2011, №1. С. 13–20.
Kharlamova F.S., Uchaikin V.F., Kladova O.V., Fomina V.L., Znamen-skaya A.A., Fetisova L.Y. Treatment and prevention of acute respiratory infections in sickly children // *Lech. Doctor*. 2011, №1. S. 13–20. (In Russ.)
26. Чернова Т.М., Субботина М.Д., Рубцова С.К. Эффективность препарата Кагоцел при вирусных поражениях желудочно-кишечного тракта у детей // *Медицинский совет*. 2015 (1); 12–16.
Chernova T.M., Subbotina M.D., Rubtsova S.K. Efficiency Kagocel on viral lesions of the gastrointestinal tract in children // *Medical Council*. 2015 (1); 12–16. (In Russ.)
27. Савенкова М.С., Афанасьева А.А., Абрамова Н.А., Савенков М.С. Возможности противовирусной и иммуномодулирующей терапии в лечении гриппа, ОРВИ, герпес-вирусных инфекций // *Пульмонология*. 2014. №5. С.83–94.
Savenkova M.S., Afanasieva A.A., Abramova N.A., Savenkov M.S. Features antiviral and immunomodulatory therapy in the treatment of influenza, ARVI, herpes virus infections // *Pulmonology*. 2014. №5. S.83–94. (In Russ.)
28. Савенкова М.С. Многоликая респираторная инфекция: от основных возбудителей к выбору препаратов // *Лечащий врач*. 2011. 3: 58–64.
Savenkova M.S. The Many Faces of respiratory infection from pathogens to the main drug of choice // *Therapist*. 2011. 3: 58–64. (In Russ.)