

3. Лобзин Ю.В., Захаренко С.М., Иванов Г.А. Современные представления об инфекции *Clostridium difficile*. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2002, 4(3):200–232. [Lobzin Yu.V., Zakharenko S.M., Ivanov G.A. Current Understanding of *Clostridium difficile* Infection. *Clin. Microb. and Antimicrob. Chemother.* 2002, 4(3):200–232. (In Russ.).]
4. David M.S., Donald H.A., Fabio B. Association Between Antibiotic Use and Primary Idiopathic Intussusception. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2003, Suppl. 157(1): 54–59.
5. Молочкова О.В., Кладова О.В., Новокшенов А.А., Вальц Н.Л., Компаниец Ю.В., Гришкевич Н.Л. Профилактика антибиотико-ассоциированной диареи у детей лактобактериальным пробиотиком. Детские инфекции. 2016, 15(4):37–41. [Molochkova O.V., Kladova O.V., Novokshonov A.A., Walts N.L., Kompaniets Yu.V., Grishkevich N.L. Prevention of antibiotic-associated diarrhea in children with *Lactobacillus probio-tic*. *Detskie Infektsii=Children's infections*. 2016, 15 (4): 37–41. (In Russ.).] DOI: <http://dx.doi.org/10.22627/2072-8107-2016-15-4-37-41>
6. Масляная кислота и инулин в клинической практике: теоретические аспекты и возможности клинического применения: пособие. Под ред. М.Д. Ардатской. М.: Форте принт, 2014: 64. [Oleic acid and inulin in clinical practice: theoretical aspects and possibilities of clinical use: manual. Ed. M.D. Ardatskaya. M.: Forte print, 2014: 64. (In Russ.).]
7. Захаренко С.М., Пономарев С.В. Заболевания, ассоциированные с *Clostridium difficile*. Лечение и профилактика. 2012, 3:82–89. [Zakharenko S.M., Ponomarev S.V. The diseases associated with *Clostridium difficile*. *Treatment and prevention*. 2012, 3:82–89. (In Russ.).]
8. Ардатская М.Д. Клиническое значение короткоцепочечных жирных кислот при патологии желудочно-кишечного тракта: Автореф. дисс. ... дмн. М., 2003:45. [Ardatskaya M.D. Clinical significance of short-chain fatty acids in pathology of the gastrointestinal tract: Abstract of MD Thesis (Medicine). M., 2003: 45. (In Russ.).]
9. Бегиашвили Л.В. Клиническая оценка нарушений метаболической активности микрофлоры кишечника при острых кишечных инфекциях у детей и методы коррекции: Автореф. дисс. ... кмн. Москва, 2010: 24. [Begiasvili L.V. Clinical evaluation of violations of metabolic activity of intestinal microflora in acute intestinal infections in children and correction methods: Abstract of PhD Thesis (Medicine). Moscow, 2010: 24. (In Russ.).]
10. Мазанкова Л.Н., Бегиашвили Л.В., Шапошникова Л.И. Характеристика метаболической активности кишечной микрофлоры и методы пробиотической коррекции при вирусных диареях у детей. Ж. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2009, 54(4):44–48. [Mazankova L.N., Begiasvili L.V., Shaposhnikova L.I. Characteristics of metabolic activity of the enteric microflora and probiotic corrective methods in children with viral diarrhea. *J Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii=Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2009, 54(4):44–48. (In Russ.).]
11. Ардатская М.Д., Минушкин О.Н. Дисбактериозы кишечника: эволюция взглядов, современные принципы диагностики и фармакологической коррекции. *Consilium Medicum*. Гастроэнтерология. 2006, 2:4–17. [Ardatskaya M.D., Minushkin O.N. Modern principles of diagnosis and pharmacological correction. *Consilium Medicum*. 2006, 2: 4–17. (In Russ.).]
12. Braegger C., Chmielewska A., Decsi T., Kolacek S., Mihatsch W., Moreno L., Pieścik M., Puntis J., Shamir R., Szajewska H., Turk D., van Goudoever J. Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: a systematic review and comment by the ESPGHAN committee on nutrition. ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011 Feb; 52(2):238–50. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181fb9e80. Review. PMID: 21150647
13. WGO. Probiotics and Prebiotics. World Gastroenterology Organization, 2011; [http://www.worldgastroenterology.org/assets/export/userfiles/2012%20Probiotics\\_NEW%20FINAL\\_sp.pdf](http://www.worldgastroenterology.org/assets/export/userfiles/2012%20Probiotics_NEW%20FINAL_sp.pdf).
14. Новокшенов А.А. Пероральная регидратационная терапия кишечных инфекций у детей, какой раствор выбрать? Детские инфекции. 2015, 2:40–45. [Novokshonov A.A. Oral Rehydration Therapy Intestinal Infections in Children, Which Solution to Choose? *Detskie Infektsii=Children's infections*. 2015, 2:40–45. (In Russ.).] DOI: <http://dx.doi.org/10.22627/2072-8107-2015-14-2-40-45>
15. Meloni M. et al. New insights into the mechanism of action of Gelatine Tanate for Acute diarrhea, protection against bacterial infection. Presented at the GFHGHP Congress, March 2012. Nantes, France.
16. Allegri A., Costantini M. Gelatine Tannate for the Treatment of Acute Diarrhea in Adults. *J Gastroint Dig Syst.* 2012, 2: 3.
17. Oi H., Matsuura D., Miyake M., Ueno M., Takai I., et al. Identification in traditional herbal medications and confirmation by synthesis of factors that inhibit cholera toxin-induced fluid accumulation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002, 99: 3042–3046.
18. Field M. Intestinal ion transport and the pathophysiology of diarrhea. *J Clin Invest.* 2003, 111: 931–943.
19. Frelly V., Moreira da Silva R., Pescio P. New insights into the mechanism of gelatine tannate for acute diarrhoea. Part 1: film forming effect. Abstract 34. Poster presented at the 33rd congress of the francophone group of hepatology, gastroenterology and pediatric nutrition, march 2012. Nantes Frances.
20. De Servi B., Moreira da Silva R., Meloni M. New insights into the mechanism of gelatine tannate for acute diarrhoea. Part 2: protection against bacterial infection. Abstract 35. Poster presented at the 33rd congress of the francophone group of hepatology, gastroenterology and pediatric nutrition, march 2012. Nantes Frances.
21. Mensa L., Marco F., Vila J., Gascón J., Ruiz J. Quinolone resistance among *Shigella* spp. isolated from travellers returning from India. *Clin Microbiol Infect.* 2008, 14:279–281.
22. Frasca G., Cardile V., Puglia C., Bonina C., Bonina F. Gelatin tannate reduces the proinflammatory effects of lipopolysaccharide in human intestinal epithelial cells. *Clin Exp Gastroenterol.* 2012; 5:61–7. doi: 10.2147/CEG.S28792. Epub 2012 May 8.
23. Готтшалк Г. Метаболизм бактерий: изд. Москва «Мир», 1982: 310. [Gottshalk G. Metabolism of bacteria. Ed. Mir, Moscow (1982): 310. (In Russ.).]

## Этиопатогенетическое лечение гриппа и ОРВИ у детей: новый взгляд на старую проблему

О. В. ШАМШЕВА

Российский национальный исследовательский медицинский университет МЗ РФ, Москва

Новое звучание приобрел препарат Орвирем®, представляющий собой комбинацию римантадина с альгинатом натрия, в последние годы не рекомендованный к применению в связи с устойчивостью к нему штаммов вируса гриппа A(H1N1)pdm2009. В настоящее время препарат вновь актуален, что связано с доминированием подтипа A(H3N2). Вместе с тем в 2-х последних клинических исследованиях продемонстрировано, что препарат Орвирем® обладает доказанной активностью в отношении вирусов не только гриппа А, но и В, коронавируса, а также других часто встречающихся возбудителей респираторных вирус-

ных инфекций (риновирусов, респираторно-синцитиального вируса, аденовируса и др.). Высокая эффективность, безопасность и отсутствие побочных реакций позволяют широко использовать Орвирем® у детей с 1-го года жизни, в т.ч. с хроническими заболеваниями.

**Ключевые слова:** противовирусные препараты, респираторные вирусы, острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), грипп, римантадин

**Для цитирования:** О. В. Шамшева. Этиопатогенетическое лечение гриппа и ОРВИ у детей: новый взгляд на старую проблему. Детские инфекции. 2017. 16(3):49-54. DOI:10.22627/2072-8107-2017-16-3-49-54

## Etio-pathogenetic Treatment of Influenza and ARVI in Children: a New Look at the Old Problem

O. V. Shamsheva

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

A new value was acquired by the drug Orvirem®, which is a combination of rimantadine and natrium alginate. In recent years, it has not been recommended for use due to the resistance to it strains of the influenza A(H1N1) virus pdm2009. Currently, this drug has acquired a new meaning, and this is due to the dominance of subtype A(H3N2). Two recent clinical studies have demonstrated that the drug Orvirem® has proven activity against viruses not only of influenza A but also B, coronavirus, and other common pathogens of respiratory viral infections (rhinoviruses, respiratory syncytial virus, adenovirus, etc.). High efficacy, safety and absence of adverse reactions make it possible to widely use Orvirem® in children from the first year of life, incl. with chronic diseases.

**Keywords:** antiviral drugs, respiratory viruses, acute respiratory viral infections (ARVI), influenza, rimantadine

**For citation:** O. V. Shamsheva. Etio-pathogenetic treatment of influenza and ARVI in children: a new look at the old problem. Detskie Infektsii=Children's infections. 2017. 16 (3):49-54. DOI:10.22627/2072-8107-2017-16-3-49-54

**Контактная информация:** Шамшева Ольга Васильевна, д.м.н., профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней у детей РНИМУ; Москва, МДГКБ; 7(499) 236-25-51; ch-infection@mail.ru [Olga V. Shamsheva, MD, Professor, head Department of infectious diseases in children, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov; Moscow, Russian Federation; 7 (499) 236-25-51; ch-infection@mail.ru]

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), в том числе грипп, регистрируются повсеместно и в любое время года, но массовый характер приобретают во время сезонного подъема заболеваемости, который охватывает период с сентября по март одного эпидемического года. В Российской Федерации максимальный подъем заболеваемости наблюдается в январе-феврале. Согласно данным Роспотребнадзора, на территории РФ в январе-феврале 2017 г. заболеваемость ОРВИ составила 3 465 200 случаев, гриппом — 67 300. В Москве за январь 2017 г. в общей сложности ОРВИ перенесли 28 966 человек, при этом доля детей до 2 лет составила 21%, 3—6 лет — 48%, школьников 7—14 лет — 31%, таким образом, чаще болели дети младшей возрастной группы.

В структуре положительных находок респираторных вирусов продолжает преобладать доля вирусов гриппа, которая на конец января 2017 г. составила 74,4%. Интересно, что среди находок вирусов гриппа этого эпидсезона наибольший удельный вес составили вирусы гриппа A(H3N2) при незначительном увеличении доли вируса гриппа B. Аналогичная ситуация отмечается и в странах Северного полушария, где во время подъема заболеваемости гриппом и ОРВИ на неделе 15—21.01.17 среди выявленных вирусов также доминировал подтип A(H3N2). В Европе на конец января были выявлены всего 63 случая гриппа A(H1N1)pdm09, в то время как подтипа A(H3) — 4256, несубтипированных A — 5314, а случаев гриппа типа B — 404. В США за это же время были выявлены 980 случаев подтипа A(H3), 74 несубтипированных A, 78 случаев гриппа типа B и всего 18 случаев гриппа A(H1N1)pdm09.

Мониторирование за циркулирующими штаммами вируса гриппа, результаты которого отражены в ежегодно выпускаемых рекомендациях ВОЗ, позволяет проводить специфическую иммунизацию населения с помощью эффективных и безопасных вакцин. Тем не менее, современные противогриппозные вакцины могут обеспечить

лишь умеренную защиту у здоровых людей. Так, по данным американского центра контроля за заболеваемостью CDC, эффективность вакцины, использованной в сезон 2015/16 гг., составила 59%. Тем не менее, врачи оценивают ее как очень высокую, особенно если сравнивать с вакцинацией предыдущего сезона (2014/15 гг.), когда ВОЗ ошиблась со штаммовым составом вакцины и ее эффективность составила всего 18%. Среди пожилых людей противогриппозная вакцина еще менее эффективна в предотвращении развития заболевания, однако может ослабить тяжесть болезни и уменьшить число случаев развития осложнений и летальных исходов.

В настоящее время наряду со средствами специфической иммунизации для предотвращения и лечения гриппозной инфекции доступен широкий спектр препаратов специфической противогриппозной терапии. Несмотря на то, что в составе вириона и жизненном цикле вируса гриппа есть много уникальных компонентов и стадий, могущих служить мишенями для лекарственного вмешательства, лишь два из них используются в настоящее время в клинике: производные адамантана (амантадин и его аналог в России — римантадин) (Scholissek et al., 1998) и ингибиторы вирусной нейраминидазы — осельтамивир (Тамифлю) и занамивир (Реленза) (De Clercq et al., 2006). В США получено разрешение FDA на использование еще двух ингибиторов нейраминидазы — перамивира (Рапи-ваб®) внутривенно (Shetty et al., 2012), и ланинамивира (Инавир®) ингаляционно (Vavricka et al., 2011). В России ни перамивир, ни ланинавир не сертифицированы [1]. В целом современные фармацевтические препараты, удовлетворяющие требованиям доказательной медицины, оптимизированы для селективного взаимодействия с определенной мишенью. Однако для противовирусных соединений точная подгонка под определенную мишень приводит к быстрому появлению резистентных штаммов при недостаточной консервативности выбранного рецептора. Так, устойчивость к адамантановым препаратам достигала 90—100%, процент осельтамивир-устойчивых

штаммов был невысок, однако с ноября 2007 по март 2009 г. этот показатель среди вирусов подтипа H1N1 вырос до 100% (WHO, 2009), и если бы эти вирусы не были вытеснены пандемическими штаммами A(H1N1)pdm09, чувствительными к осельтамивиру, это сильно осложнило бы ситуацию со средствами химиотерапии гриппа. С этих позиций представляет интерес последнее исследование *in vivo* по оценке противогриппозной активности лекарственного средства Орвирем® как в виде комплексного препарата, так и в виде составляющих — римантадина и альгината натрия для оценки эффективности и резистентности к штаммам вируса гриппа А. Препаратом сравнения был осельтамивир. Полученные результаты показали, что изучаемые соединения по-разному влияли на уровень репродукции использованных вирусов. Так, вирусы гриппа A/Aichi/2/68(H3N2), A/mallard/Pennsylvania/10218/84(H5N2) и A/Владивосток/02/09(H1N1) оказались римантадин-чувствительными, тогда как вирусы A/Puerto Rico/8/34 (H1N1) и A/California/07/09 (H1N1)pdm09 были устойчивы к его противовирусному действию [1]. Вирус гриппа A/California/07/09(H1N1)pdm09 в наибольшей степени ингибировался альгинатом натрия, тогда как остальные использованные вирусы были к альгинату устойчивы. Препарат сравнения осельтамивир снижал процент гибели животных до 10%, что согласуется с данными о чувствительности использованного вируса к осельтамивиру. Применение препарата Орвирем® снижало гибель животных на 33%. По-видимому, его защитное действие обусловлено не только противовирусными свойствами римантадина, но и патогенетическим действием компонентов препарата Орвирем® (альгинат натрия) — протivotоксическим, иммуностимулирующим, адаптогенным и т.д., что делает актуальным применение данного препарата для лечения и профилактики гриппа у детей с 1 года жизни и старше в сложившихся в последние годы условиях напряженной эпидемиологической ситуации и доминировании в настоящее время штамма A(H3N2) над штаммом A/California/07/09 (H1N1)pdm09.

Орвирем® (ранее препарат назывался «Альгирем») имеет более чем 15-летнюю историю успешного применения, а его «прародитель» ремантадин (международное непатентованное название римантадин) известен с 1969 года, когда группа специалистов под руководством латвийских химиков Яниса Полиса и Илзе Грава ресинтезировала препарат «Ремантадин» из американского противогриппозного препарата «Амантадин». До начала 90-х годов «Ремантадин» являлся основным лечебным и профилактическим противогриппозным препаратом в России. В 2008 году Всемирная организация интеллектуальной собственности (WIPO) удостоила Я. Полиса награды за инновационную деятельность с формулировкой «в знак признания запатентованных изобретений в области медицинской химии и, в частности, за изобретение и внедрение антивирусного препарата «Ремантадин» [2].

Апробированию и продвижению на рынок римантадина очень помог личный врач тогдашнего пред.сов.мина Алексея Косыгина — ленинградский профессор Анатолий Смородинцев, организовавший тестирование нового препарата во время эпидемии гриппа среди рабочих Ки-

ровского завода. Одним из первых рискнул испытать на себе действие римантадина сам А. Косыгин. Кстати, именно А. Косыгин убедил соратников по партии, что лекарство от гриппа так же важно для экономики страны, как, например, урожай зерновых.

Разработка препарата Орвирем® (патент RU 2185822), представляющего собой комбинацию римантадина с альгинатом натрия, позволила снизить токсичность препарата и рекомендовать этот этиотропный препарат детям с 1 года жизни, в связи с чем Орвирем® выпускается в виде сиропа розового или светло-красного цвета, имеет сладкий вкус с горьковатым привкусом, чайная ложка сиропа (5 мл) содержит 10 мг римантадина гидрохлорида. Также может быть эффективна профилактика препаратом при контактах с заболевшими в семейном очаге, при распространении инфекции в замкнутых коллективах и при высоком риске возникновения заболевания во время эпидемии гриппа.

Исследовательская инициатива препарата Орвирем® (патент RU 2185822) принадлежит сотрудникам лаборатории химиотерапии вирусных инфекций ФГБУ НИИ гриппа МЗ РФ, где, начиная с 1972 года проводились клинические испытания амантадина и римантадина. Двухлетнее исследование 2003—2004 гг. доказало лечебную и профилактическую эффективность препарата Орвирем® у детей в возрасте 1—7 лет [3]. В «Отчете о результатах клинического изучения лечебной эффективности препарата «АЛЬГИРЕМ» у детей с гриппом и ОРВИ» приводились данные о существенном улучшении результатов лечения при раннем его применении. Наблюдалась более быстрая, по сравнению с приемом симптоматической терапии, ликвидация проявлений острого инфекционного поражения респираторного тракта, а именно повышенной температуры тела, симптомов интоксикации, а также катаральных симптомов — ринита, кашля, стеноза гортани. Лечение с использованием препарата Орвирем® способствовало сокращению длительности выделения антигенов респираторных вирусов в эпителии слизистой оболочки носа. Уже на 2-е сутки приема препарата значительно снижалась частота обнаружения антигенов респираторных вирусов по сравнению с детьми контрольной группы (34 и 60% соответственно;  $p < 0,05$ ).

В более позднем исследовании приняли участие дети с сопутствующей патологией, в том числе с проявлениями кожной и дыхательной аллергии (30%), энцефалопатией, хроническими заболеваниями ЛОР-органов, частыми острыми респираторными инфекциями в анамнезе. В основную группу вошли 100 детей, получавшие препарат по лечебной схеме в течение 4-х дней согласно инструкции и в контрольную группу также вошли 100 детей, но получавшие только симптоматическую, патогенетически направленную (базисную) терапию [4]. Этиология ОРВИ была представлена вирусами гриппа типа A(H1N1), A(H3N2) и B — изолировано или в сочетании с антигенами других респираторных вирусов. Из ассоциаций преобладали комбинации антигенов вирусов гриппа и парагриппа (13%), гриппа и аденовирусов (11%), реже — гриппа и РС-вируса (4%). Грипп в среднетяжелой форме кли-

нически диагностировался у всех наблюдавшихся детей, у каждого четвертого ребенка в обеих сравниваемых группах имелись проявления острого стенозирующего ларинготрахеита (ОСЛТ), а симптомы бронхита регистрировались в 20 и 25% случаев соответственно.

Было установлено, что назначение препарата Орвирем® в ранние сроки заболевания (1–3-й день) способствовало более быстрому выздоровлению, в том числе сокращению лихорадочного периода и симптомов интоксикации. У большинства детей (79%) с поражением гортани и бронхов падение температуры отмечалось уже на 3-и сутки приема препарата (против 56% детей, находящихся на симптоматической терапии). Действие препарата было особенно выраженным в случаях отсутствия поражения бронхов, когда продолжительность острого периода инфекционного процесса оказалась достоверно короче, чем у пациентов контрольной группы (4,7 и 6,0 дней соответственно), при этом наблюдалась тенденция и к сокращению продолжительности некоторых катаральных симптомов в носоглотке. Терапевтическая активность препарата при гриппе с явлениями стенозирующего ларинготрахеита или бронхита была выражена в меньшей степени, но влияние на продолжительность лихорадочного периода и интоксикационного синдрома проявлялось и в этих случаях. Общая же длительность острого периода этого варианта заболевания у детей сравниваемых групп (основной и контрольной) существенно не различалась, так как в отношении катарального синдрома при осложнённых формах гриппа препарат оказался малоэффективным.

Аналогичные результаты были получены на кафедре инфекционных болезней у детей Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, где также было проведено исследование по изучению эффективности и безопасности препарата у 67 детей в возрасте от 1 года до 16 лет с ОРВИ, в том числе осложнившихся синдромом крупа I–II степени у 80,5% детей в возрасте до 5 лет. Результаты исследования показали, что сроки купирования клинических симптомов ОРВИ, таких как гипертермия, гиперемия слизистой ротоглотки, кашель, выслушивание хрипов в легких при аускультации, были достоверно ( $p < 0,05$ ) короче в основной группе по сравнению с группой контроля (дети, не получавшие препарат). При этом препарат был одинаково эффективен у детей с осложненной и неосложненной ОРВИ. Следует отметить, что лечение препаратом Орвирем® приводило к сокращению в 2 раза числа регистрируемых осложнений после ОРВИ и в соответствии с этим длительности приема антибиотиков также в 2 раза, пребывания в стационаре в среднем на 1 день по сравнению с группой контроля [5].

Таким образом, включение препарата Орвирем® в комплексную терапию гриппа и других ОРВИ на ранних сроках заболевания способствует более быстрой ликвидации основных симптомов острого поражения респираторного тракта (повышенной температуры тела, других проявлений интоксикации и в меньшей — катарального

синдрома) и, таким образом, сокращает сроки выздоровления детей. Лечебная эффективность препарата оценивается, в основном, как хорошая. Эти результаты обусловлены, вероятно, наличием у препарата противовирусной и интерферониндуцирующей активности, что способствует стимуляции основных защитных факторов детского организма (сохранению активности sIgA в назальных секретах, сохранению или повышению функциональной активности иммунокомпетентных клеток, повышению индукции всех типов интерферонов). Исследование иммунного статуса на фоне приема препарата выявило нормализацию иммунорегуляторного индекса за счет уменьшения относительного содержания CD4-клеток с 43 до 40% и увеличения уровня CD8-лимфоцитов с 24 до 27% у детей, имевших в начале заболевания повышенное процентное содержание Т-хелперов (CD4+) или уменьшенное содержание цитотоксических лимфоцитов (CD8+). У большинства детей, получавших только симптоматическое лечение, иммунорегуляторный индекс к моменту выписки оставался выше нормы, хотя и снизился с 2,1 до 1,9 [6].

Профилактическая эффективность препарата была доказана при его применении в качестве средства экстренной профилактики во время вспышек ОРВИ различной этиологии в Домах ребенка. В целом индекс эффективности препарата составил 2,6, а коэффициент эффективности (показатель защищенности) — 61,7%. За весь период наблюдения ни разу не заболели 71% детей, получавших Орвирем®, против 26% детей его не получавших. Дети, заболевшие ОРВИ и гриппом на фоне профилактического применения препарата переносили инфекцию существенно легче, чем его не получавшие. Профилактическая эффективность препарата у детей с сопутствующей патологией была оценена исследователями как отличная (72%), удовлетворительная (12%) и неудовлетворительная (17%). Не было выявлено каких-либо побочных эффектов или обострений сопутствующих заболеваний.

Таким образом, исследования показали, что апробированный препарат может назначаться как детям с неосложненным преморбидным фоном, так и страдающим различными фоновыми заболеваниями (дермато- и респираторным аллергозом, хроническими очагами инфекции и пр.), т.е. с нарушенным иммунным статусом, результатом чего являются частые острые респираторные заболевания.

Вторичная иммунологическая недостаточность, способствующая персистенции респираторных вирусов, имеет место у детей с врожденными пороками сердца (ВПС) и вызывает развитие миокардита, тонзиллогенных заболеваний сердца, эндотелиальной дисфункции и других осложнений, включая риск раннего атерогенеза. По данным Д.Ю. Овсянникова для детей с ВПС особенно опасен острый бронхолит, летальность от которого достигает 18% [7].

Очень важно не допустить развития т.н. «инфекционно-го сердца», обратимого, транзиторного (не более 2–4 су-



ток), коронарогенного расширения границ сердца с явлениями недостаточности кровообращения, наблюдаемого в активной фазе острых инфекций, чаще при гипертермии, утяжеляющего заболевание и особо опасного у лиц с врожденными пороками сердца, имеющих предрасположенность к его возникновению. Развитие инфекционного эндокардита возможно и на фоне обострения хронической инфекции у детей с ОРВИ с пороками сердца. Проведенные исследования показали, что у детей с кардиальной патологией Орвирем® достаточно эффективен для монотерапии и комплексной терапии катарального и интоксикационного синдромов ОРВИ, для профилактики осложнений, ускорения реконвалесценции, сокращения сроков пребывания в стационаре [8]. При этом эффективность препарата была доказана не только для гриппа А, но и для РС-вирусной, микоплазменной и аденовирусной инфекций, а также для гриппа В и для смешанной вирусно-бактериальной этиологии респираторных инфекций. Позже в работе А.Я. Мурадяна было показано, что Орвирем® (наряду с арбидолом) также эффективен при короновиральной инфекции (КВИ) у детей в возрасте от 1 мес. до 14 лет, в т.ч. с сопутствующей патологией, а также взрослых. Сопутствующая патология была представлена, в основном, различными проявлениями дермато- или респираторного аллергоза, энцефалопатией, патологией ЛОР-органов, частыми ОРЗ в анамнезе и др. Все нозологические формы КВИ (ОРЗ без поражения гортани и бронхов, ОРЗ с проявлениями острого стенозирующего ларинготрахеита — ОСЛТ и бронхита, а также ОРЗ с кишечным синдромом) диагностировались примерно в равных соотношениях во всех сравниваемых группах. Оказалось, что лечебный эффект обоих препаратов у детей с КВИ был примерно таким же, как при гриппе, и проявлялся сокращением длительности лихорадочного периода, симптомов интоксикации, катаральных симптомов в носоглотке, и, как следствие, продолжительности заболевания в целом, по сравнению с соответствующими показателями у детей контрольных групп. Введение альгирема сопровождалось, кроме того, положительной динамикой показателей иммунного статуса детей, представленного в данных исследованиях содержанием сывороточного иммуноглобулина (Ig) Е и секреторного IgА (sIgА) в содержимом носа [9].

Орвирем® может использоваться не только как монопрепарат, но и в комбинации с другими лекарственными средствами, что делает терапевтический эффект более выраженным. Воздействие на этиологический фактор и подавление его репликации на уровне тропного органа (носоглотки) играет основную роль в лечении респираторных инфекций, но все же для достижения более быстрого терапевтического эффекта, наряду с этиотропными химиопрепаратами, нередко требуется применение противовоспалительных средств местного действия. В связи с неэффективностью препарата Орвирем® для лечения катарального синдрома проводились исследования в направлении усовершенствования терапии ОРВИ с использованием противовирусного препарата в комплексе с

безвредным, удобным для введения в носовые ходы детям, препаратом «Пиносол», производства Slowacofarma, (Словакия), представляющего собой смесь различных растительных эфирных масел с добавлением витаминов Е и натуральных растительных веществ, и обладающего противовоспалительным и антисептическим эффектами. Была предложена рациональная схема лечения ОРВИ у детей, основанная на сочетанном применении этих двух препаратов. Использование препарата Альгирем (Орвирем®) в ранние сроки заболевания (1—2 дня) в большей степени способствовало ликвидации температурной реакции и интоксикации и в меньшей — катарального синдрома. Пиносол, наоборот, был более эффективен в отношении катаральных явлений, а существенного дезинтоксикационного действия в сравнении с противовирусным препаратом не оказывал. Показано, что введение названных препаратов было эффективным как у лиц с благоприятным, так и с неблагоприятным преморбидным фоном в том числе ЧБД, с наличием ЛОР-патологии и проявлениями дерматоаллергоза в анамнезе [10].

Тот факт, что препарат Орвирем® оказался эффективным при гриппе и ОРВИ у детей как с благоприятным, так и с неблагоприятным преморбидным фоном при условии применения с первых дней заболевания, послужило поводом для дальнейшей разработки схем и методов лечения затяжных форм ОРВИ у детей, используя этиотропные противовирусные препараты в комплексе с известными и новыми противовоспалительными средствами местного применения. Была изучена эффективность одновременного введения римантадина и вазодилататора но-шпы (при пероральной или парентеральной аппликации). Показано, что уже через 2 дня после применения этого комплекса препаратов повышенная температура тела и интоксикация сохранялись лишь в единичных случаях, чего не наблюдалось при введении одного только римантадина. Введение этого комплекса было особенно эффективным в остром периоде заболевания у детей с выраженной интоксикацией и гипертермией на фоне ангиоспазма (бледность с серым колоритом кожи, мраморность, холодные конечности, судорожная готовность). Сочетание противовирусной активности римантадина и сосудорасширяющего действия но-шпы способствовало ликвидации спазма лимфатических и кровеносных сосудов и, соответственно, улучшению трофики тканей.

## Заключение

Таким образом, проблема выбора лекарственного препарата и определение схемы лечения гриппа и ОРВИ у детей раннего возраста остается актуальной, что связано с возрастными ограничениями большинства противовирусных средств (с 3-х лет). Препарат Орвирем®, представляющий собой комбинацию римантадина с альгинатом натрия, в последние годы не рекомендованный к применению в связи с устойчивостью к нему штаммов вируса H1N1pdm2009, в настоящее время приобрел новое звучание, что связано с доминированием подтипа А(H3N2). Препарат обладает доказанной активностью в

отношении вирусов гриппа А и В, коронавируса, а также других часто встречающихся возбудителей респираторных вирусных инфекций (риновирусов, респираторно-синцитиального вируса, аденовируса и др.). Безопасность и отсутствие побочных реакций позволяют широко использовать Орвирем® у детей с 1-го года жизни, в т.ч. с хроническими заболеваниями (дермато- и респираторным аллергозом, ЛОР-патологией, врожденными пороками сердца и др.). Комбинация противовирусного препарата с симптоматическими средствами, устраняющими основные проявления респираторной инфекции (пиносол, нош-па и др.), значительно повышают эффективность лечения.

## Литература/References:

1. Шамшева О.В., Зарубаев В.В. Этиопатогенетическое лечение гриппа у детей младшего возраста. ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ. Эпидемиология и инфекции. 2016, 2(44). [Shamsheva O.V., Zarubayev V.V. Etiopathogenetic treatment of influenza in young children. *EFFECTIVE PHARMACOTHERAPY*. Epidemiology and infections. 2016, 2(44). (In Russ.).]
2. <http://www.pravda.ru/accidents/factor/14-04-2011/1073624-remantadin-0/>
3. Отчет о результатах клинического изучения лечебной эффективности препарата «АЛБГИРЕМ» у детей с гриппом и ОРВИ. СПб.: Всесоюзный НИИ гриппа, 2003:9. [Report on the results of the clinical study of the therapeutic effectiveness of the drug ALGIREM in children with influenza and acute respiratory viral infection. St. Petersburg: All-Union Research Institute of Influenza, 2003: 9. (In Russ.).]
4. Отчет о результатах клинического изучения лечебной эффективности препарата «АЛБГИРЕМ» у детей с гриппом и ОРВИ. СПб.: Всесоюзный НИИ гриппа, 2004:17. [Report on the results of the clinical study of the therapeutic effectiveness of the drug ALGIREM in children with influenza and acute respiratory viral infection. St. Petersburg: All-Union Research Institute of Influenza, 2004:17. (In Russ.).]
5. Бойцов В.П., Шамшева О.В., Фомичева Е.А., Зверева Н.Н., Зоненшайн Т.П., Ртищев А.Ю., Коновалов И.В. Опыт применения препарата Орвирем при острых респираторных вирусных инфекциях у детей. Детские инфекции. 2009; 3: 44–48. [Boysov V.P., Shamsheva O.V., Fomicheva E.A., Zvereva N.N., Zonenshain T.P., Rtishchev A.Yu., Kononov I.V. Experience of application of the drug by Orvirem in acute respiratory viral infections in children. *Det'skie Infektsii=Children's infections*. 2009; 3: 44–48. (In Russ.).]
6. Мазанкова Л.Н., Чебуркин А.А. Тактика и стратегия этиотропной терапии ОРВИ и гриппа у детей. Вопросы современной педиатрии. 2009; 8(16):126–130. [Mazankova L.N., Cheburkin A.A. Tactics and strategy of etiotropic therapy for acute respiratory viral infection and influenza in children. *Questions of Modern Pediatrics*. 2009; 8(16): 26–130. (In Russ.).]
7. Овсянников Д.Ю. Бронхолегочная дисплазия: естественное развитие, исходы и контроль. Педиатрия. 2011, 90(1):141–150. [Ovsyannikov D.Yu. Bronchopulmonary dysplasia: natural development, outcomes and control. *Pediatrics*. 2011, 90 (1): 141–150. (In Russ.).]
8. Дегтярева Е.А., Овсянников Д.Ю., Жданова О.И., Лазарева С.И. Клиническая эффективность противовирусного препарата у детей «групп риска» тяжелого течения гриппа и острых респираторных заболеваний. Лечащий врач. 2010; 2. [www.lvrach.ru](http://www.lvrach.ru) [Degtyareva E.A., Ovsyannikov D.Yu., Zhdanova O.I., Lazareva S.I. Clinical efficacy of antiviral drug in children of «risk groups» of severe influenza and acute respiratory diseases. *The Attending Physician*. 2010; 2. [www.lvrach.ru](http://www.lvrach.ru) (In Russ.).]
9. Мурадян А.Я. Роль коронавирусной инфекции в острой патологии респираторного тракта: Автореф. ... к.м.н. СПб., 2005. [Muradyan A.Ya. The role of coronavirus infection in the acute pathology of the respiratory tract: Abstract of PhD Thesis (Medicine). St.-P., 2005. (In Russ.).]
10. Афанасьева О.И., Суховецкая В.Ф., Осидак Л.В., Милькинт К.К. и др. Клинико-лабораторная характеристика и терапия ОРВИ со стенозирующим ларинготрахеитом у детей. Детские инфекции. 2005; 4(1): 32–36. [Afanasyeva O.I., Suhovetskaya V.F., Osidak L.V., Milkint K.K. et al. Clinical and laboratory characteristics and therapy of acute respiratory viral infections with stenosing laryngotracheitis in children. *Det'skie Infektsii=Children's infections*. 2005; 4 (1): 32–36. (In Russ.).]

# К вопросу о расширении показаний применения иммуномодулирующего препарата в лечении и профилактике гриппа и острых респираторных инфекций у детей раннего возраста

В. Ф. Учайкин

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва

Обобщены данные о безопасности и эффективности применения отечественного иммуномодулирующего препарата Полиоксидоний® (азоксимера бромид (azoximer bromide) у детей. Полиоксидоний оказывает иммуномодулирующее (в том числе интерферониндуцирующее), детоксикационное и противовоспалительное действие, что позволяет быстро облегчать клиническое течение заболевания и модулировать естественный иммунный ответ. Доказана клиническая эффективность препарата при острых респираторных инфекциях (ОРИ) у детей, в том числе с отягощенным аллергоанамнезом. Последние исследования доказали эффективность 7-дневного курсового приема препарата Полиоксидоний® для лечения и профилактики ОРИ и гриппа у детей, начиная с 3-х летнего возраста, о чем свидетельствовала быстрая положительная динамика клинических симптомов и уменьшение частоты ОРИ в 2 раза по сравнению с группой плацебо через 6 мес. после окончания терапии.

**Ключевые слова:** острые респираторные инфекции (ОРИ), азоксимера бромид, Полиоксидоний®, иммуномодулятор, дети