

Т.М. Юдина, врач-педиатр, канд. мед. наук, ДГКБ им. З.А. Башляевой, г. Москва

# ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ

**Ключевые слова:** респираторные вирусные инфекции, цитокины, иммунный ответ, интерфероны, индукторы интерферонов, лечение ОРВИ, дети, Циклоферон®

**Keywords:** respiratory viral infections, cytokines, immune response, interferons, interferon inducers, ARVI treatment, children, Cycloferon®

**Резюме.** В статье представлена эпидемиология острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) у детей, описаны вопросы их дифференциальной диагностики. Освещены общие принципы терапии респираторных инфекций, показания для госпитализации пациентов. Представлен механизм действия раннего индуктора интерферона 1-го и 2-го типов – Циклоферона, описаны его интерферониндуцирующее, иммуностропное, противовирусное действия. Охарактеризовано влияние Циклоферона на продукцию цитокинов. Описаны фармакокинетика препарата, его переносимость, безопасность, режимы дозирования, возможность применения совместно с другими препаратами. Описаны роль Циклоферона в повышении неспецифической резистентности организма, а также возможность его применения для экстренной профилактики острых респираторных вирусных инфекций.

**Summary.** The article presents the epidemiology of respiratory viral infections (ARVI) in children, describes the issues of their differential diagnosis. General principles of treatment of respiratory infections, indications for hospitalization of patients are highlighted. The mechanism of action of an early inducer of interferon types 1 and 2 – Cycloferon® is presented. Its interferon-inducing, immunotropic, and antiviral effects are described. The effect of Cycloferon® on cytokine production is characterized. The pharmacokinetics of the drug, its tolerability, safety, dosage regimens, and the possibility of using it in conjunction with other drugs are described. The role of Cycloferon® in increasing non-specific resistance of the body is described, as well as the possibility of its use for emergency prevention of acute respiratory viral infections.

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) – это группа инфекционных заболеваний, которые вызываются респираторными вирусами, передающимися воздушно-капельным путем, и протекают с поражением дыхательной системы.

Распространение ОРВИ определяется социально-экономической и миграционной ситуацией, экологической обстановкой. Особо активному распространению вирусных инфекций у детей способствуют пребывание в тесных организованных коллективах (детские сады, школы), отсутствие навыков личной гигиены, затруднение в интерпретации ребенком собственного состояния, а также чрезвычайная сложность распознавания инфекционного процесса в инкубационном и продромальном периодах.

Острые респираторные инфекции неизменно занимают ведущее место в структуре инфекционной патологии среди детей. В Российской Федерации ежегод-

но регистрируется примерно 70–80 тыс. заболеваний на 100 тыс. населения данного возраста (примерно в 3,3 раза выше, чем у взрослых) без тенденции к снижению, при этом встречаемость гриппа во время сезонного подъема заболеваемости наблюдается не всегда чаще, а иногда и реже, чем ОРВИ другой этиологии в сумме, что объяснимо повышением охвата детского населения вакцинопрофилактикой гриппа [1, 2].

ОРВИ протекают с разной степенью тяжести и обусловлены более 150 вирусами, принадлежащими как минимум к 7 семействам: ортомиксовирусы (род инфлюэнцавирусов – грипп типа А, В, С), парамиксовирусы (корь, эпидемический паротит, парагрипп, респираторно-синцитиальный вирус человека, респировирусы, рубулавирусы – парагрипп), пикорнавирусы (энтеровирусы, риновирусы), коронавирусы (альфа- и бета-коронавирусы), реовирусы (ротавирусы А–Е, орторевовирусы), парвовирусы, аденовирусы [1, 2].

**Таблица.** Дифференциальная диагностика ОРВИ различной этиологии

ПРИЗНАКИ	Группы вирусов					
	Грипп	Парагрипп	РСВ	Аденовирус	Корона-вирус	Реовирус
Преимущественный сезон	Зима	Осень-зима	Зима-весна	Осень-зима-весна	Осень-зима-весна	Круглый год
Наиболее восприимчивый возраст	Школьный	2–3 года	Новорожденные, дети до 2 лет	Любой	Любой	6 мес.–3 года
Выраженность и длительность интоксикации, дни	++++/+++	++/+ 2–5	+ 2–5	+++/ 5–12	+++/ 2–5	+ 2–5
Температура тела, °С	≥39,0	37,0–38,0	<37,5	≥38,0	≥38,0	<38,0
Катаральные проявления	Кашель, умеренный ринит, фарингит, трахеит	Выраженный ринит, ларинготрахеит	Умеренный фарингит, >50% – бронхит, бронхолит, пневмония	Выраженный ринит, тонзиллит, ларингит, трахеит, конъюнктивит	Ринит, фарингит, бронхит, в 30% – пневмония	Ринит, фарингит
Желудочно-кишечные нарушения	+/-	–	–	+/-	+/-	+
ОСТРОТА ТЕЧЕНИЯ	Острое	Острое	Острое и затяжное	Затяжное, волнообразное	Острое	Острое

Спектр возбудителей острых респираторных инфекций обусловлен сезоном и возрастом детей и взрослых. Так, в отделениях новорожденных чаще циркулируют респираторно-синцитиальный вирус (РСВ) и риновирусы, гемофильная палочка, в детских дошкольных коллективах – аденовирусы, РСВ и вирусы парагриппа, среди школьников – аденовирусы, микоплазма пневмонии. Вирус гриппа доминирует у пациентов любого возраста во время эпидемического подъема заболеваемости гриппом. Примерно в 25–30% случаев, особенно во вновь созданных коллективах (группа детского дошкольного учреждения, первый класс школы, палата стационара), имеет место одновременное участие в инфекционном процессе нескольких возбудителей, обусловленное эффектом «перемешивания». У 31% детей респираторные инфекции протекают с клиникой обструктивного бронхита, принимая в 30–50% случаев затяжное или рецидивирующее течение [2].

Несмотря на общие входные ворота при ОРВИ любой этиологии (слизистая оболочка носовых ходов и носоглотки) с обязательным развитием локального воспаления (ринит, фарингит), эти инфекции отличаются значительным полиморфизмом клинической симптоматики и отсутствием, кроме вирусов гриппа, чувствительности к противогриппозным препаратам (ингибиторам нейраминидазы) (таблица). Доказано, что выраженность и быстрота развития клинических проявлений, а также тяжесть течения ОРВИ и частота развития осложнений обусловлены как патогенностью возбудителя, так и активностью факторов защиты пациента.

Дети с легкими и среднетяжелыми формами ОРВИ лечатся в основном амбулаторно. Госпитализации подлежат больные с тяжелыми и осложненными формами заболевания, новорожденные и дети первых лет жизни со среднетяжелыми формами болезни, но с осложненным течением, обострением сопутствующих за-

болеваный, а также пациенты из закрытых учебных заведений или проживающие в неблагоприятных бытовых условиях. При подозрении на тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС), если пациент прибыл из стран Восточной, Юго-Восточной Азии, Ближнего Востока, независимо от тяжести процесса он должен быть госпитализирован в бокс [3, 7].

Диета ребенка, больного ОРВИ, должна быть полноценной, богатой витаминами, содержать достаточное количество жидкости (вода, чай с лимоном, соки, отвары плодов и ягод: шиповника, малины, черной смородины, земляники, клюквы, брусники). Желательно, чтобы пища была легкоусвояемой.

Лечение легких форм респираторных инфекций у детей, как правило, симптоматическое: обильное теплое питье, промывание слизистых оболочек носа и ротоглотки. Однако при выраженной клинической симптоматике, наличии осложнений и сопутствующей коморбидной патологии могут быть использованы различные группы лекарственных средств.

Препаратов, обладающих специфической противовирусной активностью по отношению к возбудителям ОРВИ, немного. Это блокаторы ионных каналов: римантадин, его полимерное производное римантадин + альгинат натрия; ингибиторы нейраминидазы – осельтамивир и занамивир, ингибитор слияния – умифеновир, аналоги нуклеозидов широкого спектра действия (рибавирин и инозин пранобекс). Их применение в детском возрасте ограничено несколькими факторами: в настоящее время регистрируется резистентность вирусов к римантадину, прием осельтамивира при гриппе эффективен только при условии применения в первые 48 ч заболевания, неэффективен в случае ОРВИ другой этиологии, а также имеет высокую стоимость. Занамивир применяется в виде ингаляций, эффективен только при гриппе, а также противопоказан детям до 5 лет, лицам с бронхиальной астмой и при наличии бронхообструкции, так как у лиц с осложненным преморбидным фоном может сам провоцировать ее развитие [2, 5, 9–10].

Ведущая роль в противовирусной защите на первых этапах заболевания принадлежит системе интерферонов (IFN) – естественных цитокинов, обладающих универсальным антивирусным свойством – подавлением репликации множества РНК- и ДНК-содержащих вирусов благодаря ингибированию процессов транскрипции и трансляции вирусных матриц. Кроме того, IFN, как и другие цитокины, оказывают влияние на функциональную активность практически всех органов и систем организма, участвующих в регуляции гомеостаза. Они обладают гормоноподобными свойствами, регулируют процессы перекисного окисления липидов на клеточных мембранах и оказывают иммуномодулирующее действие. Любой дисбаланс в продукции IFN может привести к нарушению иммунорендокринных взаимодействий. Наиболее детально изучены IFN- $\alpha$ , - $\gamma$  и - $\beta$ , из которых в состав препаратов, используемых для лечения ОРВИ, чаще других

входит рекомбинантный IFN- $\alpha 2\beta$  (в моноварианте или с добавлением антиоксидантов). Их эффективность увеличивается при условии применения с момента появления первых симптомов заболевания [4, 5, 8–9].

В настоящее время помимо IFN в клинической практике активно применяются индукторы IFN. После выявления серьезных побочных эффектов IFN при их длительном применении и достоинств индукторов интерес к ним заметно вырос. Сообщается о неблагоприятном воздействии IFN на нервную, эндокринную и другие системы организма. Индукторы IFN – семейство высоко- и низкомолекулярных природных и синтетических соединений, их можно рассматривать как самостоятельный класс препаратов, способных «включать» систему IFN, вызывая в клетках организма синтез собственных (эндогенных) IFN. Индукция IFN возможна различными клетками, участие которых в синтезе IFN определяется их чувствительностью к индукторам IFN и способом его введения в организм. При индукции образуется смесь IFN ( $\alpha$ ,  $\gamma$  и  $\beta$ ), обладающих противовирусным действием, регулирующих синтез цитокинов. К основным преимуществам индукторов IFN относятся отсутствие антигенности (как известно, при длительном применении IFN формируются антиинтерфероновые антитела, значительно снижая терапевтический эффект); синтез эндогенного IFN при введении индукторов сбалансирован и контролируется организмом, предотвращая побочные эффекты, наблюдаемые при передозировках IFN; однократное введение индуктора приводит к длительной продукции IFN в терапевтических дозах, тогда как для достижения подобных концентраций с помощью экзогенных IFN требуется многократное их введение, поскольку срок их полужизни измеряется минутами. Индукторы IFN обладают уникальной способностью «включать» синтез IFN в определенных популяциях клеток и органах, что в ряде случаев имеет преимущества перед поликлональной стимуляцией иммуноцитов интерферонами [5, 10–13].

Один из детально изученных индукторов IFN – мелгломина акридонатацетат (Циклоферон®). Основным его достоинством является полифункциональность – сочетание широкого спектра фармакологических эффектов, что позволяет рассматривать препарат в качестве средства профилактики и лечения больных с различными респираторными инфекциями, лиц со «сниженным» иммунитетом и сопутствующей хронической соматической патологией, а также детей различных групп риска [11–13].

Продукция эндогенного IFN под воздействием Циклоферона® обусловлена наличием чувствительных клеточных систем, способных синтезировать IFN в ответ на индуктор, и возможностью клеток-продуцентов «встретиться» с индуктором. Под влиянием соли акридонуксусной кислоты иммунокомпетентные клетки (моноциты, лимфоциты, макрофаги, купферовские клетки печени) способны индуцировать IFN. Циклоферон® индуцирует ранний интерферон 1-го и 2-го типов, при его

действию и различных вирусных агентов индуцируется целый каскад сигналов, которые задействуют «цитокинную сеть» организма.

Один из важных направлений формирования полноценного иммунного ответа – регуляция синтеза IFN- $\gamma$  Т-хелперами. Циклоферон® является ранним индуктором смешанного Th1 и Th-2 типа иммунного ответа. Индукторы IFN часто применяются как корректоры сдвига иммунного ответа. Введение Циклоферона® приводит к существенным изменениям в составе субпопуляций лимфоцитов (повышается относительное и абсолютное число исходно сниженных общих Т-лимфоцитов (CD3+), Т-хелперов (CD4+), иммунорегуляторного индекса и естественных киллеров (CD16+); снижается количество CD8+ и CD72+-лимфоцитов). Повышается уровень иммуноглобулина А (IgA) при одновременном снижении концентрации иммуноглобулина Е (IgE). Циклоферон® увеличивает провоспалительный потенциал нейтрофилов периферической крови, а также функциональную активность фагоцитирующих клеток за счет генерации активных форм кислорода, обеспечивая бактерицидность клеток.

Циклоферон® занимает достойное место при лечении заболеваний дыхательных путей у детей (ОРВИ, грипп, бронхит), уменьшая интоксикацию, катаральные симптомы, нормализуя температуру тела без применения антибактериальных препаратов, оказывая местный цитопротекторный эффект [11–13].

Препарат быстро проникает в кровь, а также через гематоэнцефалический барьер. С альбуминами плазмы крови молекулы Циклоферона® почти не связываются, печени не метаболизируются, и в течение 24 ч 99% введенной дозы препарата выводится почками в неизменном виде. При этом индукция эндогенного IFN организмом начинается уже через 2–3 ч после введения. Через 4 ч после однократного введения наблюдается пик концентрации эндогенного IFN в крови, а его терапевтические концентрации могут сохраняться до 72 ч. Циклоферон® отличается широким спектром профилактического и терапевтического действия при ОРВИ, поскольку проявляет интерферониндуцирующее, противовоспалительное и иммуномодулирующее свойства. Кроме того, он действует не только на возбудителей гриппа и ОРВИ, но и на цитомегаловирус, а также на вирус простого герпеса, тем самым препятствуя обострению хронических латентных инфекций. При этом препарат не отличается аллергенностью, не дает мутагенный, тератогенный, канцерогенный, эмбриотоксический эффекты. Циклоферон® является препаратом с высокой безопасностью, его можно применять у детей и комбинировать с абсолютным большинством традиционных лекарственных препаратов [11–13].

В последние годы в Российской Федерации наблюдается рост числа осложненных форм гриппа и ОРВИ, по всей видимости, обусловленный недостаточно широким охватом вакцинацией от гриппа, пневмококковой, гемофильной инфекции, вирулентными свойствами

возбудителей, а также сопутствующей инфицированностью вирусами герпетической группы. В случае осложненного течения респираторных инфекций назначаются антибактериальные препараты, а также индукторы IFN. Циклоферон® можно применять одновременно с антибиотиками, витаминами, что снижает риск развития устойчивости микроорганизмов к препаратам. Комплексное лечение основного заболевания поможет быстрее выздороветь, избежать развития неприятных осложнений.

В исследованиях доказано, что прием Циклоферона® в 94,8% случаев не сопровождался появлением каких-либо нежелательных реакций. В 4,4% случаев симптомы имели транзиторный характер и исчезали самопроизвольно, без отмены препарата. И лишь в 0,8% случаев выявленные реакции на препарат можно расценивать как непредвиденные [11].

Препарат обладает высокой комплаентностью, поскольку удобен в применении – всего однократный прием в сутки. При лечении гриппа и ОРВИ детям от 4 лет назначают по 1 таблетке на 1-е, 2-е, 4-е, 6-е, 8-е, 11-е, 14-е, 17-е, 20-е, 23-е сутки. Курс лечения составляет в среднем от 5 до 10 приемов, тем самым ограничивается всего одной упаковкой препарата из 10 таблеток. Разовая доза для детей 7–11 лет – 2–3 таблетки, старше 12 лет – 3–4 таблетки Циклоферона® [13, 14].

Поскольку специфическая профилактика от большинства респираторных вирусов не разработана, перспективным следует считать повышение неспецифической резистентности организма с помощью иммуномодуляторов, обладающих противовирусным действием, через вторичную интерферониндуцирующую активность, что обеспечит активацию естественного иммунитета. Циклоферон® может также применяться для экстренной неспецифической профилактики ОРВИ (при непосредственном контакте с больным). В таком случае препарат следует принимать на 1-е, 2-е, 4-е, 6-е, 8-е сутки. Далее делают перерыв на 3 суток (72 часа) и продолжают курс на 11-е, 14-е, 17-е, 20-е, 23-и сутки. Общий курс составляет всего от 5 до 10 приемов [13, 14].

#### Литература

1. Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях (форма 1) за январь–декабрь 2015 г. в Российской Федерации // Эпидемиология и инфекционные заболевания. 2016; 1:75–77.
2. Осидак Л.В., Дондурей Е.А., Образцова Е.В. и др. Структура заболеваемости и современные подходы к терапии ОРВИ у детей // РМЖ «Медицинское обозрение». 2019. № 3. С. 33–38.
3. Ведение бессимптомных пациентов с положительным результатом ОТ-ПЦР тестирования на коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (БВРС-КоВ). Временные рекомендации. Июль 2015. WHJ/MES/PC/15.2. [https://www.who.int/csr/disease/coronavirus\\_infections/management\\_of\\_asymptomatic\\_patients/ru/](https://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/management_of_asymptomatic_patients/ru/)

4. Феклисова Л.В., Горелов А.В., Дриневский В.П. Роль препаратов интерферона в терапии ОРВИ у детей грудного и раннего детского возраста (результаты многоцентрового сравнительного рандомизированного клинического исследования) // Педиатрическая фармакология. 2011. № 8 (5). С. 33–37.
5. Острые респираторные инфекции у детей и подростков: Практическое руководство для врачей / Под ред. Л.В. Осидак, В.П. Дриневского, Л.М. Цыбаловой. СПб., 2014.
6. Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция у детей: клинико-эпидемиологические аспекты, современные возможности лечения и профилактики: Медицинское пособие / Под ред. Ю.В. Лобзина. СПб., 2012.
7. Щелканов М.Ю., Колобухина Л.В., Львов Д.К. Коронавирусы человека (Nidovirales, Coronaviridae): возросший уровень эпидемической опасности // Лечащий врач. 2013. № 10. С. 49–54.
8. Галкина С.Н., Осидак Л.В., Волощук Л.В. и др. Ранние поражения легких при гриппе // Детские инфекции. 2017. № 16 (2). С. 13–22.
9. Краснов В.В. Эффективность рекомбинантного интерферона-альфа в лечении и профилактике ОРВИ // Вопросы практической педиатрии. 2016. № 11 (4). С. 44–52.
10. Зверева Н.Н. Лечение гриппа и ОРВИ у детей // РМЖ. Мать и дитя. 2015. № 14. С. 848.
11. Романцов М.Г., Мельникова И.Ю., Смагина А.Н., Шульдяков А.А. Эффективность Циклоферона® и оценка его безопасности при респираторных вирусных инфекциях у детей // Фундаментальные исследования. 2012. № 2. С. 208–214. 2017; 89(11): 84-92
12. Мазина Н.К., Шешунов И.В., Мазина П.В. и др. Клиническая эффективность иммуномодулятора Циклоферона® (таблетки) при вирусных инфекциях органов дыхания: результаты систематического обзора и метаанализа // Терапевтический архив. 2017. № 11. 2017;89(11): 84-92.
13. Ляликов С.А., Романцов М.Г., Бедин П.Г., Ермак С.Ю. Мониторинг побочных реакций и оценка эффективности препарата Циклоферон® у часто и длительно болеющих детей // Антибиотики и химиотерапия. 2012, 57; 11-12; 26-32.
14. Циклоферон®. Инструкция по применению препарата // РЛС. Доступ: [https://www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_5723.htm](https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_5723.htm) (дата обращения: 31.01.2020).