

О.Л. Чугунова, д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии им. акад. В.А. Таболина педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

# ПРОТИВОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ

**Ключевые слова:** острые респираторные заболевания, ОРВИ, меглюмина акридонат, дети

**Keywords:** acute diseases of respiratory tract, AVRI, meglumini acridonacetat, children

**Резюме.** В структуре заболеваемости детей 1-е место, по данным Всемирной организации здравоохранения, занимают болезни органов дыхания. Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) сейчас являются самым распространенным респираторным заболеванием. ОРВИ передаются преимущественно воздушно-капельным путем, чаще всего им подвержены дети с ослабленной иммунной системой. Изменение классической клинической картины острых респираторных инфекций в зависимости от возбудителя, а также увеличение с каждым годом доли микст-инфекций (вирусно-бактериальных и вирусно-вирусных) диктуют необходимость «этиологической расшифровки» случаев острых респираторных заболеваний у детей. В статье описаны основные методы диагностики ОРВИ. На современном этапе актуальной проблемой считается частое сочетание у детей респираторно-вирусной и герпесвирусной инфекций. Клиническая картина острых состояний, вызванных герпесвирусной инфекцией, у детей не всегда специфична и часто схожа с проявлениями ОРВИ. Особенности взаимодействия герпесвирусов с клетками детского организма, длительное течение инфекционного процесса и изменение вследствие этого иммунной реактивности определяют целесообразность назначения противовирусной терапии пациентам с клиническими проявлениями ОРВИ и активными формами герпесвирусных инфекций. В статье рассматриваются также проблемы терапии ОРВИ. Против целого ряда респираторных вирусов, герпесвирусов, вирусов гепатитов активен меглюмина акридонат. За время исследования препарата было неоднократно доказано, что свой лечебный эффект он оказывает благодаря прямому противовирусному действию – формированию дефектных вирусных частиц в присутствии препарата, не способных к дальнейшему заражению клеток хозяина, и индукции образования интерферона- $\alpha$  с первых часов приема. Комплексное лечение острых респираторных заболеваний у детей с применением препаратов, обладающих прямым действием в отношении как респираторных вирусов, так и герпесвирусов, способствует более быстрому выздоровлению, позволяет снизить частоту тяжелых форм инфекции и препятствует развитию осложнений.

**Summary.** According to World Health Organization, respiratory diseases occupy the first place in the structure of child morbidity. Acute viral respiratory infections (AVRI) are most frequent current diseases of respiratory tract. AVRI are thought to spread mainly through airborne transmission, and immunocompromised children are primarily predisposed to these infections. The change in the classical clinical presentations of acute respiratory infections in dependence on the type of pathogen, as well as the increasing proportion of mixed infections (viral-bacterial and viral-viral associations) dictates the need for etiological interpretation of pediatric AVRI. Main methods of AVRI etiological diagnosis are presented. Actual current problem is frequent association of AVRI and Herpes infection. Clinical presentation of acute pediatric Herpes infection is nonspecific and similar to AVRI manifestation. Features of the interaction of Herpes viruses with host cells, the long course of the infectious process and changes in immunological reactivity as a result determine the feasibility of antiviral therapy to patients with clinical manifestations of AVRI and active forms of herpesvirus infections. Article discusses actual problems of AVRI treatment. Meglumini acridonacetat has antiviral activity against a number of respiratory viruses, herpesviruses, and hepatitis viruses. Its studies proved that its antiviral activity is mediated by both direct antiviral effect – formation of defective viral particles in the presence of the preparation that are not capable of further invasion of host cells, and by induction of interferon- $\alpha$  production starting from the first hours of taking the drug. Complex treatment of pediatric acute respiratory infections including preparations with direct antiviral effect against both respiratory viruses and herpesviruses contributes to faster recovery, reduces the number of severe forms of infection and prevents the development of complications.

**ВВЕДЕНИЕ**

Наряду со снижением частоты отдельных нозологических форм инфекционных заболеваний в 2019 г. по сравнению с показателем 2018 г. отмечен рост заболеваемости корью – в 1,8 раза, коклюшем – на 38,2%, энтеровирусной инфекцией (за исключением полиовирусной) – на 28,5%, генерализованными формами менингококковой инфекции – на 13,5%, впервые выявленным бруцеллезом – на 35%. По ориентировочным расчетам экономический ущерб только от 36 инфекционных болезней превысил 646 млрд рублей. В целом абсолютные стоимостные показатели экономического ущерба, нанесенного инфекционной патологией, в 2019 г. по сравнению с предыдущим годом возросли на 1,4% [1].

По данным Всемирной организации здравоохранения, в структуре заболеваемости детей 1-е место занимают болезни органов дыхания. Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) являются самым распространенным респираторным заболеванием [2]. В периоды пика заболеваемости ОРВИ диагностируют у 30% населения планеты, а частота респираторных вирусных инфекций в разы превосходит частоту остальных инфекционных заболеваний. Как и в предыдущие годы, в 2019 г. наибольшую экономическую значимость имели ОРВИ, туберкулез, острые кишечные инфекции, ветряная оспа, ВИЧ-инфекция. В 2019 г. на долю ОРВИ приходилось более 90% случаев всех инфекционных и паразитарных болезней, причем большинство из них (71,6%) зарегистрированы у пациентов младше 17 лет. Заболевают, как и в предыдущие годы, преимущественно дети в возрасте 1–2 лет (107 116,71 случая на 100 тыс. человек) и дети 3–6 лет (103 765,01 случая на 100 тыс.) [1]. По статистике, каждый ребенок болеет ОРВИ от 6 до 12 раз в год.

ОРВИ вызываются разнообразными вирусами, относящимися к различным родам и семействам. Их объединяет выраженное сродство к клеткам эпителия, выстилающего дыхательные пути. Возбудителей ОРВИ в настоящее время известно более 200 [3]. Инфекция, вызванная вирусами парагриппа, респираторно-синцитиальным вирусом, рино-, адено-, коронавирусами, бока- и метапневмовирусом человека, протекают с однотипными клиническими проявлениями, в первую очередь с воспалением верхних дыхательных путей. Сходные симптомы имеет грипп (табл. 1). Основной вид передачи этих инфекций – воздушно-капельный, хотя они могут передаваться и контактным путем – через загрязненные выделениями руки. Мытье рук, как и масочный режим, предупреждает развитие инфекции [4].

Заболеваемость гриппом детского населения составила 95,92 случая на 100 тыс. человек, детей в возрасте 1–2 лет – 176,64 случая на 100 тыс., детей 3–6 лет – 131,28 случая на 100 тыс. В эпидемический сезон 2018/2019 г. одновременно циркулировали вирусы гриппа А(H1N1)pdm09, А(H3N2) и, в значительно меньшей степени, вирус гриппа В. В 2019 г. зарегистрировано 166 летальных исходов гриппа, из них 15 случаев – среди детей младше 17 лет. В этиологической структуре летальных случаев, как и в предшествующие годы, преобладал грипп, вызванный вирусом А(H1N1)pdm09 [1].

Особенности циркуляции вирусов гриппа в эпидемическом сезоне 2019/2020 г.:

1. Развитие эпидемии в 2019/2020 г. происходит аналогично развитию в сезоне 2018/2019 г., но с широким вовлечением детей дошкольного возраста.
2. В текущем сезоне в России отмечена высокая активность вируса гриппа В (штаммов линии В/Виктория-подобных) и вируса гриппа А(H1N1)pdm09,

**Таблица 1.** Клинические проявления основных острых респираторных вирусных инфекций

ВОЗБУДИТЕЛЬ	ТИП, ПОДТИП, АНТИГЕННЫЙ ВАРИАНТ	ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ
Аденовирусы человека	1–7, 14, 21	Поражение нижних отделов дыхательных путей, фарингит, конъюнктивит
Вирус гриппа человека	А (H1N1, H3N2), В, С	Трахеобронхит
Вирусы парагриппа	1–4	Ларингит, фарингит, бронхит, ларинготрахеобронхит (ложный круп)
Респираторно-синцитиальный вирус	1–3	Заболевания нижних дыхательных путей
Респираторные коронавирусы	1–4	Поражение верхних дыхательных путей с сильным насморком
Риновирусы	1–113	Ринит, синусит, бронхит

который, возможно, приобретет к концу сезона более широкое распространение.

3. Сохраняется высокая чувствительность эпидемических штаммов к препаратам с антинейраминидазной активностью.
4. Крайне редко в последние годы регистрируются случаи инфицирования людей вирусом гриппа птиц [5].

ОРВИ передается преимущественно воздушно-капельным путем, чаще всего заболеванию подвержены дети с ослабленной иммунной системой.

### ИММУННЫЙ ОТВЕТ У ДЕТЕЙ

Иммунный ответ бывает 2 типов: 1) **врожденный** – неспецифичный: вырабатываются интерфероны, фагоциты, цитокины, 2) **адаптивный** – высокоспецифичный.

По мере накопления вируса в тканях нарастает индукция интерферона, и врожденный неспецифический иммунный ответ организма на клеточном уровне сдерживает репликацию вируса на ранней стадии, позволяет выиграть время и в сжатые сроки активировать адаптивный иммунный ответ, необходимый для элиминации инфекции. В результате этих процессов либо произойдет быстрая элиминация вирусного агента, либо (при «сбое» в иммунном ответе) разовьются опасные для жизни осложнения [6].

Сниженные показатели иммунного ответа у детей грудного возраста являются приспособительным механизмом, защищающим организм от слишком бурных цитокиновых реакций. Часть пассивной защиты обеспечивает материнский иммунитет, а именно иммуноглобулины грудного молока, но этого все равно бывает недостаточно.

Иммунная система развивается на протяжении всего периода детства. В процессе развития иммунной системы ребенка выделяют критические периоды, т.е. периоды максимального риска развития инфекционных заболеваний, связанного с недостаточностью функций иммунной системы [7].

Первый критический период – это период новорожденности (первые 28 дней жизни), когда организм ребенка защищен почти исключительно материнскими антителами, полученными через плаценту и с грудным молоком. Чувствительность новорожденного к бактериальным и вирусным инфекциям в этот период очень высока. Группу повышенного риска развития инфекций составляют недоношенные новорожденные.

Второй критический период (с 4-го по 6-й месяц жизни) характеризуется утратой полученных от матери антител. Способность к продукции собственных антител в этот период ограничивается слабым синтезом только иммуноглобулинов М. Недостаточ-

ность местной защиты слизистых оболочек связана с более поздним накоплением секреторного иммуноглобулина А. Вследствие этого восприимчивость ребенка ко многим воздушно-капельным и кишечным инфекциям в данный период также высока.

Следовательно, у детей раннего возраста резко ослаблены все основные механизмы неспецифической защиты организма от патогенных бактерий и вирусов, чем объясняется повышенная заболеваемость новорожденных (особенно недоношенных и с задержкой внутриутробного развития) и детей 1-го года жизни бактериальными и вирусными инфекциями.

Третий критический период приходится на 2-й год жизни из-за массивной встречи с антигенами: значительно расширяются контакты ребенка с внешним миром и возбудителями инфекций. Реакция иммунной системы ребенка на инфекционные антигены остается неполноценной. Местная защита слизистых оболочек продолжает быть несовершенной из-за низкого уровня секреторного иммуноглобулина А. Чувствительность ребенка к респираторным и кишечным инфекциям все еще высока.

Четвертый критический период наступает на 6–7-м году жизни из-за снижения уровня секреторного иммуноглобулина А и повышения содержания иммуноглобулина Е, способствующего развитию аллергических реакций, а также в крови ребенка уменьшается абсолютное и относительное количество лимфоцитов. В этот период уровень иммуноглобулинов М и G в крови ребенка приближается к уровню взрослых, но содержание иммуноглобулина А все еще остается более низким, чем обусловлена слабая местная защита слизистых оболочек. Содержание иммуноглобулина Е, напротив, достигает максимального значения в связи с высокой частотой глистных инвазий. Дети данного возраста также склонны к инфекционным заболеваниям.

Пятый критический период – подростковый возраст (у девочек с 12–13 лет, у мальчиков с 14–15 лет), когда скачок роста сочетается с относительным уменьшением массы лимфоидных органов, а начавшаяся секреция половых гормонов угнетает клеточное звено иммунитета. В этом возрасте резко возрастают внешние, часто неблагоприятные, воздействия на иммунную систему. Дети этого возраста характеризуются высокой чувствительностью к вирусным инфекциям [7, 8].

### ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ И ПАТОГЕНЕЗ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Респираторные вирусы, включая вирусы гриппа, становятся причиной острых респираторных инфекций в 50–90% случаев, при этом частота сочетанных респираторных инфекций варьирует от 20 до 80% [9].

Механизм взаимодействия респираторных РНК-содержащих вирусов с клетками хозяина в большинстве случаев носит цитолитический характер. Процесс заканчивается гибелью эпителиальной клетки, в результате чего инфекционный процесс носит саморазрешающийся и самоограничивающийся характер. При данном сценарии развития событий этапы взаимодействия вируса с клеткой будут следующими [10]:

- 1) адсорбция вируса на поверхности клетки: взаимодействие гликопротеиновых комплексов вируса с поверхностными рецепторами клеток;
- 2) пенетрация вируса: депротенинизация вируса и «раздевание» нуклеотида;
- 3) внутриклеточный синтез вирусспецифических компонентов (транскрипция вирусных нуклеиновых кислот, трансляция вирусных белков, синтез ферментов);
- 4) выход дочерних вирионов (нарушение макромолекулярного биосинтеза клеток, подавляющее синтез РНК и ДНК; гибель инфицированных клеток хозяина).

В данном случае терапия острой респираторной инфекции может быть только симптоматической и ирригационной. Применение противовирусных средств целесообразно при среднетяжелом и тяжелом течении этих инфекций, в том числе гриппа, при развитии осложнений.

Вместе с тем ДНК-содержащие вирусы, как респираторные (аденовирус, бокавирус), так и герпес-вирусы, могут длительно сохраняться в клетках после перенесенной инфекции, приводя к формированию лимфопролиферативного синдрома. Происходит персистенция инфекции, т. е. облигатный внутриклеточный паразитизм вирусов в лейкоцитах, мононуклеарных фагоцитах, клетках эндотелия сосудов, которые после заражения вирусом продолжают выполнять собственные функции. Увеличение числа зараженных клеток способствует нарастанию общей популяции возбудителя в организме [11]. В данном случае противовирусная терапия необходима уже начиная с первых дней заболевания с целью элиминации вирусного генома из клеток хозяина.

Необходимо отметить, что более 90% случаев неосложненного острого бронхита имеют вирусную этиологию. Наиболее вероятные возбудители инфекции нижних дыхательных путей – вирусы гриппа А и В, респираторно-синцитиальный вирус, человеческий метапневмовирус, вирус парагриппа. Бактериальная инфекция (в основном возбудители атипичных пневмоний *Mycoplasma* и *Chlamydia pneumoniae*) играет менее важную роль [12].

В научной литературе обсуждается вопрос о влиянии активных герпесвирусных инфекций на развитие внебольничных пневмоний. Показано, что

внебольничные пневмонии, протекающие на фоне активных герпесвирусных инфекций, характеризуются выраженным синдромом интоксикации, длительным субфебрилитетом и полисегментарным поражением легких [13].

Доля пациентов детского возраста в структуре заболевших внебольничными пневмониями в 2019 г., как и в 2018 г., составила 38%. Максимальная заболеваемость внебольничными пневмониями наблюдалась в возрасте 1–2 лет (1622 на 100 тыс.) [1]. В работе С.Б. Яцышиной и соавт. (2016) продемонстрирована широкая распространенность вирусов (58,4% случаев) у детей при внебольничных пневмониях средней тяжести [14]. Вирусы преобладали у детей младшего возраста (80,0%) и часто обнаруживались у пациентов в возрасте от 2 до 6 лет (68,0%). Доказана этиологическая роль в развитии внебольничной пневмонии у детей респираторно-синцитиального вируса, метапневмовируса, бокавируса, вируса гриппа А, аденовируса. Не исключено также участие вируса гриппа В и вируса парагриппа 3-го типа.

### ДИАГНОСТИКА

Общие черты ОРВИ: относительно кратковременный (около недели) инкубационный период, острое начало, лихорадка, интоксикация и катаральная симптоматика.

Этиологию поражения дыхательных путей можно предположить, исходя из клинической картины. Однако в последние годы появились данные об изменении классических проявлений различных вирусных инфекций (табл. 2) [15].

Таким образом, в большинстве случаев точная идентификация возбудителя на основании только клинической картины заболевания затруднена, в том числе вследствие большой доли микст-инфекций: вирусно-бактериальных и вирусно-вирусных.

Следовательно, возникает необходимость этиологической расшифровки случаев острых респираторных заболеваний у детей. ОРВИ-скрин – метод этиологической диагностики ОРВИ, заключающийся в идентификации вирусов, наиболее часто вызывающих инфекции верхних и нижних дыхательных путей. Метод основан на выявлении в исследуемом образце генетического материала возбудителя с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени.

Наиболее быстрым тестом (позволяющим получить результат в течение нескольких часов), который обладает высокой чувствительностью и специфичностью, является обнаружение специфических фрагментов нуклеиновых кислот респираторных вирусов (РНК человеческого респираторно-синцитиального

**Таблица 2.** Клинические формы респираторных вирусных инфекций у детей в зависимости от этиологии по данным полимеразной цепной реакции [15]

Диагноз	Число обследованных детей, абс. (%)	Преобладающие типы вирусов*
Острая респираторная вирусная инфекция	145 (85,9%)	Риновирусы (30,8%)
		Аденовирусы (21,2%)
		Вирусы парагриппа (20,5%)
		Респираторно-синцитиальный вирус (13%)
Ринофарингит	44 (25,9%)	Риновирусы (36,4%)
		Аденовирусы (22,7%)
Фарингит	26 (15,3%)	Риновирусы (15,4%)
		Аденовирусы (22,1%)
Ларинготрахеит или ларинготрахеобронхит со стенозом гортани I или II степени	26 (15,3%)	Вирусы парагриппа (40%)
		Риновирусы (34,4%)
		Коронавирусы (25,7%)
		Аденовирусы (25,7%)
Ларинготрахеит или ларинготрахеобронхит без стеноза гортани	10 (5,9%)	Риновирусы (30,5%)
		Респираторно-синцитиальный вирус (40%)
Простой бронхит	16 (9,4%)	Риновирусы (31,2%)
		Метапневмовирусы (25,0%)
		Аденовирусы (25,0%)
Обструктивный бронхит	14 (8,2%)	Риновирусы (35,7%)
		Респираторно-синцитиальный вирус (35,7%)

\* В скобках указана частота выявления.

вируса, вирусов парагриппа 1–4-го типов, человеческих коронавирусов, человеческого метапневмовируса, человеческих риновирусов, а также ДНК человеческих аденовирусов групп В, С, Е и бокавирусов) и бактериальных возбудителей в мазке из ротоглотки в первые 48 ч от начала заболевания при помощи наборов реагентов «АмплиСенс<sup>®</sup>», разработанных в ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора.

Ранняя диагностика ОРВИ крайне актуальна в связи с необходимостью выбора этиотропной противовирусной терапии, а также в связи с тем, что время для принятия решения ограничено ввиду высокой скорости развития симптомов и возможных осложнений [16].

При любом выбранном подходе к вирусной диагностике одним из важнейших факторов является качество исследуемого материала, который должен

быть получен в самом начале заболевания (не позднее 48 ч), а объем образца должен быть достаточен для проведения прямого исследования.

Основные подходы в лабораторной диагностике вирусных инфекций:

1. Непосредственное исследование материала на наличие вирусного антигена или нуклеиновых кислот (прямые методы диагностики).
2. Изоляция и идентификация вируса из клинического материала.
3. Серологическая диагностика, основанная на установлении значительного прироста вирусных антител ( $\geq 4$  раз) в течение болезни [17].

Современные методы верификации вирусной этиологии заболевания имеют свои достоинства и недостатки (табл. 3) [17].

Прямые методы: а) выделение чистых культур микроорганизмов (изоляция и идентификация ми-



кроорганизмов – вирусологическое и бактериологическое исследование); б) обнаружение нуклеиновых кислот (ДНК/РНК) – ПЦР; в) обнаружение антигенов возбудителя – метод иммунохроматографии и прямой иммунофлюоресценции.

Непрямые (косвенные) методы – обнаружение специфических антител в парных образцах сыворотки крови [18].

Сегодня выделение вируса с последующей его идентификацией с помощью иммуноферментного анализа с моноклональными антителами или ПЦР является наиболее достоверным методом диагностики – «золотым» стандартом [16].

### ПРОБЛЕМЫ ТЕРАПИИ

На современном этапе актуальной проблемой острых респираторных заболеваний у детей считается частое сочетание респираторно-вирусной и герпесвирусной инфекций. Клиническая картина острых состояний, вызванных герпесвирусными инфекциями, в детской практике не всегда специфична и часто схожа с проявлениями ОРВИ. Однако особенности взаимодействия герпесвирусов с клетками хозяина, длительное течение инфекционного процесса и изменение иммунной реактивности вследствие этого свидетельствуют о целесообразности назначения противовирусной терапии пациентам с клиническими проявлениями ОРВИ и активными формами герпесвирусных инфекций [11, 19].

Проблемные вопросы терапии ОРВИ [20]:

- 1) изменчивость вирусов гриппа и герпеса;
- 2) полиэтиологичность ОРВИ;

- 3) осложнения респираторно-вирусной инфекции – бронхит, пневмония, поражение лор-органов и др.;
- 4) частое сочетание вирусных инфекций (вызванных респираторными РНК- и ДНК-вирусами, например вирусом гриппа и аденовирусом, вирусом гриппа и герпесвирусом);
- 5) позднее обращение к врачу, самолечение;
- 6) формирование резистентности к противовирусным препаратам;
- 7) вторичная иммунологическая недостаточность, которая усугубляет течение и исход ОРВИ, способствует рецидивам герпеса;
- 8) развитие синдрома постлевирусной астении у 40–65% больных в течение 4–6 нед от начала инфекции.

Синдром постлевирусной астении встречается в практике педиатра достаточно часто. Дети чувствуют себя усталыми, вялыми, некоторые из них после выздоровления продолжают длительно покашливать. В данной ситуации может быть рекомендован 30%-ный раствор L-карнитина (препарат Элькар®), который обладает энергетической, анаболической активностью, а также дезинтоксикационными и антиоксидантными свойствами, что способствует восстановлению ребенка и повышению качества жизни [21]. Длительность перорального применения L-карнитина составляет около 6 нед. Доза варьирует от 30 до 50 мг/кг в сутки (делится на 2 приема).

ОРВИ могут осложняться в любом периоде заболевания. Осложнения могут быть вызваны собственно вирусной инфекцией, но могут и возникать в результате присоединения бактериальной инфекции. Иммуитет после острой респираторной вирусной

**Таблица 3.** Сравнение различных подходов к диагностике острых респираторных вирусных инфекций [17]

Методы диагностики	Время	Преимущества	Недостатки
Культура клеток	Дни – недели	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Высокая специфичность и чувствительность;</li> <li>• возможность дальнейшей работы с выделенным вирусом</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Необходимость в специальном оборудовании;</li> <li>• длительность</li> </ul>
Прямые (электронная микроскопия, иммуноферментный анализ, реакция иммунофлюоресценции, радиоиммунологический анализ, молекулярные (полимеразная цепная реакция) и цитологические методы)	Часы – 1 день	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Быстрота;</li> <li>• применимость для вирусов, которые сложно культивировать</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Риск получения ложноположительных и ложноотрицательных результатов;</li> <li>• сложность одновременного проведения большого количества исследований</li> </ul>
Серологические (реакция связывания комплемента, реакция пассивной гемагглютинации, реакция непрямой гемагглютинации, реакция торможения гемагглютинации, моноклональные антитела)	Недели	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Определение иммунного ответа на вирус;</li> <li>• применимость для вирусов, которые сложно культивировать</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Возможность перекрестных реакций;</li> <li>• во многих случаях необходимы парные сыворотки крови</li> </ul>

**Таблица 4.** Препараты с противовирусным действием, применяемые у детей с острыми респираторными инфекциями

Механизм действия	Препарат	Рекомендованный возраст применения
Прямой противовирусный эффект	Осельтамивир	С 1 года
	Ацикловир	С 3 лет
	Занамивир	С 5 лет
Прямой противовирусный+ непрямой противовирусный	Римантадин + альгинат натрия	С 1 года
	Умифеновир	С 2 лет
	Инозин пранобекс	С 3 лет
	Меглюмина акридонацетат (Циклоферон®)	С 4 лет
<b>Непрямой противовирусный эффект</b>		
Рекомбинантные интерфероны	Рекомбинантный интерферон $\alpha 2-\beta$	С рождения
Препараты релиз-активных антител	Анаферон	С 1 и 6 мес
	Эргоферон	
Интерфероноиндукторы	Кагоцел	С 3 лет
	Тилорон	С 7 лет
Модулятор рецепторов к интерферонам	Имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты	С 7 лет

инфекции возникает неустойчивый, что означает возможность повторного заболевания практически сразу после выздоровления. Высокая частота выявления микст-инфекции у пациентов с ОРВИ, в том числе герпесвирусов, частое формирование осложнений, а также обострение хронических соматических заболеваний диктуют необходимость противовирусной терапии острых респираторных инфекций у некоторых групп детей. Рациональный подбор противовирусной терапии должен быть основан в первую очередь на учете тяжести течения заболевания, возраста пациента и, по возможности, этиологии инфекционного процесса. В табл. 4 представлены препараты с противовирусным эффектом [22].

Лечение ОРВИ должно быть комплексным и включать этиотропную, патогенетическую и симптоматическую терапию [17].

Единичные лекарственные средства одновременно рекомендованы к применению при ОРВИ и герпесвирусных инфекциях у детей. Препараты рекомбинантных интерферонов  $\alpha 2-\beta$  (с рождения), инозин пранобекс (с 3 лет), меглюмина акридонаце-

тат (Циклоферон®, с 4 лет) и тилорон (с 7 лет) характеризуются доказанной активностью против респираторных вирусов и герпесвирусов.

Меглюмина акридонацетат является разработкой отечественных ученых, и его противовирусная активность в отношении целого ряда респираторных вирусов, герпесвирусов, вирусов гепатитов изучается с 1992 г. За время исследования препарата было доказано, что свой лечебный эффект он осуществляет за счет прямого противовирусного действия – формирования дефектных вирусных частиц в присутствии препарата, не способных к дальнейшему заражению клеток хозяина, и индукции образования интерферона- $\alpha$  с первых часов приема [23]. В 2004 г. за разработку этого препарата компания была награждена премией правительства РФ.

Циклоферон® – низкомолекулярный индуктор эндогенного интерферона, по химической структуре относящийся к классу акридонов. Индуцирует синтез всех типов интерферона ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\lambda$ ) [24–27]. Препарат быстро проникает в кровь, а также через гематоэнцефалический барьер. В течение 24 ч 99%

введенной дозы препарата выводится почками в неизменном виде; с альбуминами плазмы крови молекулы меглюмина акридонацетата практически не связываются, печенью не метаболизируются. При этом индукция эндогенного интерферона организмом и противовирусное действие препарата регистрируются уже через 2–3 ч после введения.

В 2017 г. Н.К. Мазина и соавт. опубликовали метаанализ данных 531 клинического исследования, посвященного эффективности лечения вирусных инфекций у детей и взрослых с использованием препарата Циклоферон® [28]. Независимые контролируемые клинические исследования Циклоферона были проведены в период с 2000 по 2015 г. с участием 23 693 детей и взрослых. Результаты метаанализа свидетельствуют о том, что применение Циклоферона в качестве профилактического и лечебного средства при острых респираторных заболеваниях, ОРВИ и гриппе у детей и взрослых более чем в 5 раз повышает шансы предотвратить развитие заболевания или перенести его в более легкой форме.

Циклоферон® отличается широким спектром профилактического и терапевтического действия при ОРВИ, поскольку прямо действует на репликацию вирусов, а также имеет интерферониндуцирующее, противовоспалительное и иммуномодулирующее свойства. Циклоферон® препятствует обострению хронических латентных инфекций, так как действует не только на возбудителей гриппа и заболеваний верхних дыхательных путей, но и на цитомегаловирус, а также на вирус простого герпеса. Препарат не является аллергенным, не оказывает тератогенный, канцерогенный, эмбриотоксический эффекты, отличается высоким профилем безопасности. Циклоферон® можно комбинировать с абсолютным большинством традиционных лекарственных препаратов. Он разрешен к применению в педиатрической практике с 4-летнего возраста (в связи с несовершенством акта глотания у детей более младшего возраста) [28].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комплексная терапия острых респираторных заболеваний у детей с применением препаратов, обладающих прямым действием как на респираторные вирусы, так и на герпесвирусы, способствует более быстрому выздоровлению, позволяет снизить частоту тяжелых форм инфекции и препятствует развитию осложнений. ■

## Литература

1. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году». [https://www.rospotrebnadzor.ru/bitrix/redirect.php?event1=file&event2=download&event3=osdoklad-za-2019\\_seb\\_29\\_05.pdf&goto=/upload/iblock/8e4/gosdoklad-za-2019\\_seb\\_29\\_05.pdf](https://www.rospotrebnadzor.ru/bitrix/redirect.php?event1=file&event2=download&event3=osdoklad-za-2019_seb_29_05.pdf&goto=/upload/iblock/8e4/gosdoklad-za-2019_seb_29_05.pdf)
2. Инфекционные болезни. Национальное руководство / Под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 1104 с.
3. Денисова А.Р., Максимов М.Л. Острые респираторные вирусные инфекции: этиология, диагностика, современный взгляд на лечение // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2018. № 1 (II). С. 99–103.
4. Малахов А.Б., Ртищев А.Ю., Колосова Н.Г. Грипп и острые респираторные вирусные инфекции у детей: стратегия выбора этиотропной терапии // Практическая пульмонология. 2018. № 2. С. 34–38.
5. Бурцева Е.И. Развитие эпидемии гриппа в сезоне 2019–2020 года. Предварительные итоги. // Научно-практический семинар ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора «Острые респираторные инфекции и грипп: новые горизонты диагностики, терапии и профилактики», Москва, 5 февраля 2020 г. <https://www.cmd-online.ru/vracham/nauchnye-dostizheniya/documents/05-02-2020/3.pdf>
6. Сологуб Т.В., Ледванов М.Ю., Малый В.П. и др. Иммунный ответ при вирусных инфекциях // Успехи современного естествознания. 2009. № 12. С. 29–33.



7. Стефани Д.В., Вельтищев Ю.Е. Клиническая иммунология и иммунопатология детского возраста. М.: Медицина, 1996. 384 с.
8. Фрейдлин И.С. Особенности иммунитета у детей разного возраста. <https://www.baby.ru/blogs/post/417564764-2191705/>
9. Викулов Г.Х. Новые и возвращающиеся респираторные вирусные инфекции: алгоритмы диагностики и терапии // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2018. № 8 (I). С. 5–11.
10. Романцов М.Г., Горячева Л.Г., Коваленко А.Л. Противовирусные и иммуностропные препараты в детской практике. Руководство для врачей. Санкт-Петербург, 2008. 123 с.
11. Каражас Н.В., Рыбалкина Т.Н., Калугина М.Ю. и др. Герпесвирусные инфекции у детей (эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика): методические рекомендации. М.: Спецкнига, 2017. 155 с.
12. Gonzales R., Bartlett J.G., Besser R.E. et al. Principles of appropriate antibiotic use for treatment of uncomplicated acuted bronchitis: background // *Annals of the Internal Medicine*. 2001. Vol. 134. No. 6. P. 521–529.
13. Бортникова Ю.Ю., Горелов А.В. Клинико-иммунологическое обоснование применения индуктора интерферона в комплексной терапии острой внебольничной пневмонии у детей // *Вопросы практической педиатрии*. 2015. Т. 10. № 1. С. 49–56.
14. Яцышина С.Б., Спичак Т.В., Ким С.С. и др. Выявление респираторных вирусов и атипичных бактерий у больных пневмонией и здоровых детей за десятилетний период наблюдения // *Педиатрия*. 2016. № 2. С. 43–50.
15. Бутакова Л.В., Гладких Р.А., Троценко О.Е. и др. Структура острых респираторных вирусных инфекций среди госпитализированных детей города Хабаровска в эпидемический сезон 2015–2016 гг. // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2016. № 62. С. 22–26.
16. Перцева Т.А., Киреева Т.В., Черкасова А.В., Братусь Е.В. Острые респираторные вирусные инфекции: современная диагностика, подходы к выбору терапии // *Український медичний часопис*. 2012. № 5. С. 67–70. [http://nbuv.gov.ua/UJRN/UMCh\\_2012\\_5\\_22](http://nbuv.gov.ua/UJRN/UMCh_2012_5_22).
17. Якимова С.С. Рациональная фармакотерапия и профилактика гриппа // *Consilium Medicum*. 2011. № 11. С. 46–50.
18. Яцышина С.Б. Этиология и этиологическая диагностика острых респираторных инфекций. <https://www.cmd-online.ru/vracham/nauchnye-dostizheniya/documents/05-02-2020/4.pdf>
19. Боковой А.Г., Егоров А.И. Герпесвирусные инфекции у детей и их родителей. Учебное пособие для врачей-педиатров, инфекционистов, иммунологов. М.: Центр стратегической конъюнктуры, 2014. 256 с.
20. Лусс Л.В. Комплексный подход к терапии гриппа и ОРВИ // *Медицинский совет*. 2017. № 5. С. 168–173.
21. Брин И.Л. Элькар® в педиатрической практике // *Педиатрия*. 2006. № 3. С. 51–55.
22. РЛС. Справочник лекарств – 2019. <https://www.rlsnet.ru/>
23. Романцов М.Г., Горячева Л.Г., Бехтера М.К. и др. Эффективность циклоферона при вирусных и бактериальных заболеваниях у детей (клинический обзор) // *Антибиотики и химиотерапия*. 2010. № 5. С. 11–12.
24. Исаков В.А., Исаков Д.В. Иммуномодуляторы в терапии респираторных инфекций // *Антибиотики и химиотерапия*. 2014. № 11–12. С. 27–34.
25. Петрова А.Г. Лечение острых респираторных заболеваний и гриппа. Профилактика возникновения астении в осенне-зимний период // *Поликлиника*. 2012. № 5. С. 58–59.
26. Григорян С.С., Романцов М.Г., Петров А.Ю. и др. Интерферониндуктивная активность и продукция интерферонов под влиянием солей акридонуксусной кислоты // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2014. Т. 77. № 11. С. 16–19.
27. Сологуб Т.В., Шульдяков А.А., Романцов М.Г. и др. Циклоферон как средство лечения и экстренной профилактики гриппа и ОРВИ (многоцентровое рандомизированное контрольно-сравнительное исследование) // *Антибиотики и химиотерапия*. 2009. № 7–8. С. 30–36.
28. Мазина Н.К., Шешунов И.В., Мазин П.В. и др. Клиническая эффективность иммуномодулятора циклоферона (таблетки) при вирусных инфекциях органов дыхания: результаты систематического обзора и метаанализа // *Терапевтический архив*. 2017. Т. 89. № 11. С. 84–92.