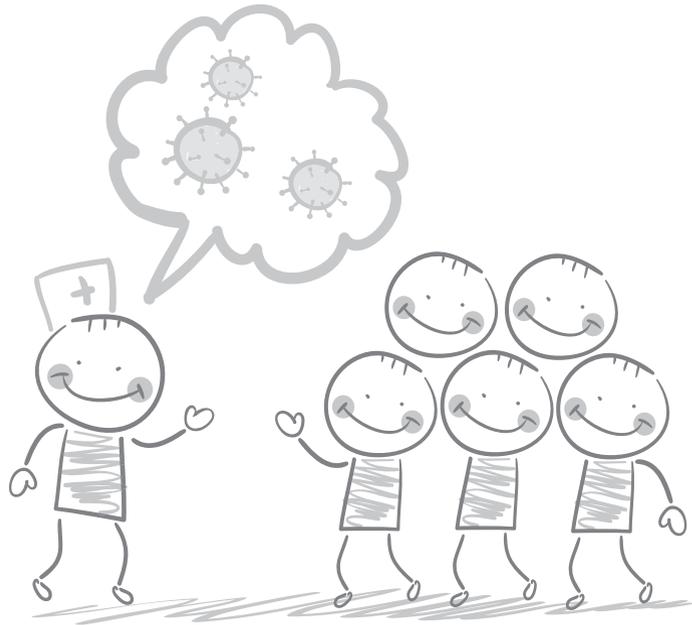


О.В. Шамшева



# ГРИПП И ОРВИ У ДЕТЕЙ



Москва  
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА  
«ГЭОТАР-Медиа»  
2017

## ГРИПП

---

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), более 10% населения планеты ежегодно болеют гриппом и 250 000–500 000 человек умирают от гриппа и его осложнений. Из трех серотипов вирусов гриппа человека (А, В и С) четкие закономерности распространения доказаны у первых двух. Наиболее массовые заболевания (эпидемии) связаны с вирусами гриппа типа А, широко распространенными в биосфере, инициирующими заболевания у людей, птиц, диких и домашних млекопитающих. Вирусы гриппа типа В выделены только от человека и вызывают преимущественно локальные вспышки и умеренные эпидемические подъемы заболевания.

Эпидемии гриппа возникают практически ежегодно и обусловлены появлением новых штаммов вируса (в основном типа А, реже В) вследствие накопления точечных мутаций в гене (антигенный дрейф), связанных с эволюцией и иммуноселекционным прессингом в пределах подтипа, позволяющих измененному антигенному варианту вируса уходить от популяционного иммунитета.

Пандемии гриппа обусловлены появлением в циркуляции практически новых вирусов в связи с более значительной (антигенный шифт) изменчивостью [рекомбинация рибонуклеиновой кислоты (РНК), смена гемагглютиниона (НА) и/или нейраминидазы (НА)] в результате реассортации генов (обмен фрагментами генома между разными вирусами при коинфекции чувствительного хозяина). Предполагается, что НА вируса гриппа, вызвавшего «испанку» 1918 г., возник в результате рекомбинации между генами НА вирусов гриппа человека и птиц, а вирус гриппа А(Н1N1)рdm09 имеет тройное происхождение и несет в себе гены вирусов гриппа свиней, птиц и человека [3]. Возможно, все вирусы гриппа млекопитающих произошли от вирусов, циркулирующих среди водоплавающих птиц, особенно речных уток, крачек, чаек, которые являются природным резервуаром вирусов гриппа А.

Первое описание эпидемии гриппа на территории Италии, Германии и Англии упоминается в летописи 1173 г. Однако еще в 412 г. до н.э. древнегреческий медик Гиппократ (460–377 гг. до н.э.) описал это заболевание как «перинфский кашель». В IX–XVIII вв. грипп был известен под названием «крестьянская лихорадка», для лечения которой рекомендовались теплые ванны для ног и подогретое красное вино с пряностями. В XVII в. в Европе были зафиксированы пять

и в XVIII в. — три крупные эпидемии. Во время эпидемии 1675 г. известный английский врач Томас Сиденгам (1624—1689) предположил инфекционную природу у «английской потницы», описав разновидность этого заболевания с развитием симптомов со стороны центральной нервной системы и дав ему название «*febris comatosa*». В 1889—1892 гг. произошла первая документированная пандемия гриппа А(Н2N2).

Пандемия «испанского гриппа» (H1N1) (1918—1919 гг.) привела к заболеванию 600 млн и гибели более 30 млн человек. При этом болели и погибали главным образом молодые люди. Много жертв было среди солдат и матросов — участников Первой мировой войны, исход которой был предопределен пандемией. Жертвами этого заболевания стали Софья Ковалевская, Вера Холодная, Дмитрий Менделеев и первый президент Соединенных Штатов Америки Джордж Вашингтон. Столь значительное влияние на исход событий мирового масштаба сделало грипп одной из центральных проблем современного общества, а восстановление вируса 1918 г. и детальное исследование его происхождения и свойств, включая детерминанты патогенности, сделали этот изолят эталоном пандемического гриппа. Пандемия «азиатского гриппа» (H2N2) (1957—1959 гг.) стала причиной гибели более 1 млн, «гонконгского гриппа» (1968—1970 гг.) — около 1 млн, «русского гриппа» (H1N1) (1976—1978 гг.) — около 300 тыс. человек [4]. В последующем (в течение 30 лет до пандемии 2009 г.) число тяжелых и летальных случаев инфекции уменьшилось, что было связано в первую очередь с появлением противогриппозных вакцин, штаммовый состав которых ежегодно определяется ВОЗ на основании данных Глобальной программы по мониторингу гриппа (действующей с 1947 г.), введением в практику этиотропных противовирусных препаратов амантадина и римантадина (1963 г.) в России, а также антибиотиков (с 1941 г.) для терапии вторичных пневмоний.

Первая пандемия XXI в. была вызвана вирусом гриппа А(H1N1)pdm09, отличающегося уникальностью происхождения (тройной реассортант, включающий гены вирусов человека, птиц и свиней). Первые случаи заболевания были зафиксированы в марте 2009 г. в Мексике, а через месяц вирус распространился на все континенты земного шара, что послужило причиной объявления 12 июня 2009 г. ВОЗ новой пандемии гриппа. В течение года от гриппа А(H1N1)pdm09 умерли более 20 тыс. человек. У заболевших регистрировалось статистически значимо более высокое, чем до 2009 г., число тяжелых и осложненных форм заболевания, нуждающихся в госпитализации

в отделение интенсивной терапии. Данная тенденция сохраняется в течение всех последних 7 лет.

Имеются также примеры инфицирования людей вирусами гриппа животных или птиц. Значительные вспышки такого рода зарегистрированы в Нью-Джерси (1976) и Гонконге (1997). Первая была вызвана вирусом гриппа свиней A(HswN1) среди военнослужащих-новобранцев, вторая (с летальными исходами) — вирусом гриппа птиц A(H5N1) среди жителей Гонконга. В настоящее время высокопатогенный вирус гриппа A(H5N1) продолжает распространяться в странах Юго-Восточной Азии и, кроме опустошительных эпизоотий среди диких и домашних птиц, нередко вызывает чрезвычайно тяжелую форму заболевания с летальностью до 50–60% у людей. Всего с 2003 г. зарегистрировано 777 случаев лабораторно подтвержденного гриппа A(H5N1) у людей, из которых, по данным ВОЗ, умерли 428 человек (55%). За период между 18 января и 7 февраля 2015 г. в Египте было зарегистрировано 76 вспышек гриппа A(H5N1) среди домашних птиц, 108 человек заболели, 15 — умерли. К счастью, отсутствие передачи возбудителя от человека к человеку ограничивает его распространение.

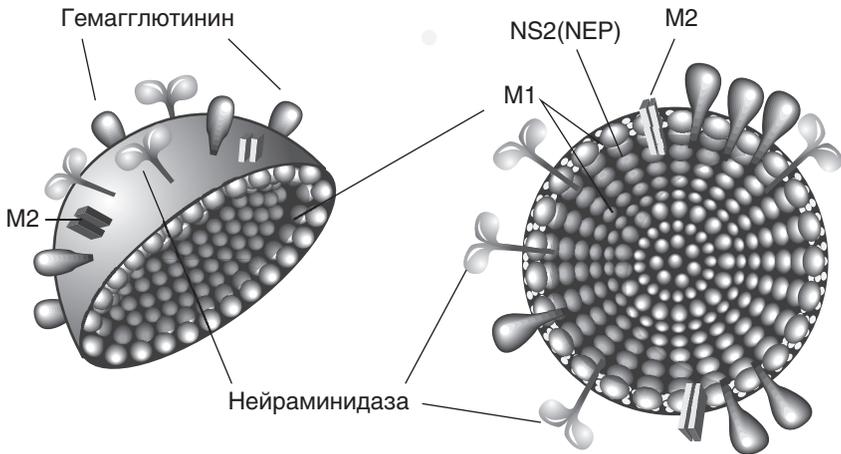
В Китае среди людей были зафиксированы 602 случая тяжелого гриппа птиц A(H7N9), 227 — с летальными исходами. Вирус способен преодолевать межвидовой барьер, адаптироваться к новым хозяевам и длительное время циркулировать в их популяциях. Грипп птиц A(H10N8), A(H10N7), H7N7, H5N3, H5N6, H5N8 и H9N2 зарегистрирован у жителей Китая, Египта и Австралии. Тем не менее вирусы подтипов, которые были переданы от птиц человеку, не смогли распространиться среди популяции людей. В этих и в других случаях заражения людей вирусами гриппа птиц и животных передача возбудителя от человека к человеку либо отсутствовала, либо имела abortивный характер. Полагают, что реассортация генов может осуществляться в организме их общих хозяев, в частности свиней.

**Этиология.** Грипп — острое респираторное вирусное заболевание, возбудителями которого являются представители трех родов — *Influenza A virus* (вирусы гриппа А), *Influenza B virus* (вирусы гриппа В) и *Influenza C virus* (вирусы гриппа С) — из семейства *Orthomyxoviridae*.

Первоначальное название гриппа «инфлюэнца» (от ит. *influenza di freddo* — влияние холода) встречается в медицинской хронике во время пандемии 1732–1738 гг. Немногом позднее, во время следующей пандемии 1742–1743 гг., появляется само название «грипп» (от фр. *la Grippe*), по названию насекомого, с которым отождествляли инфекцию. На этот счет есть и другая версия, которая связывает его

с немецким словом «greifen» или французским «agripper», что означает «жадно хватать, схватывать».

Возбудители гриппа — РНК-содержащие вирусы из семейства ортомиксовирусов, типичным представителем которых является вирус гриппа А. Вирусы были открыты в 1930–1940 гг.: первым в 1930 г. был открыт вирус гриппа А американским вирусологом Ричардом Шоупом, изолировавшим его от свиней; тремя годами позже группа английских ученых выделила вирус от человека. В 1940 г. был открыт вирус гриппа В (Francis T.) и в 1947 г. — вирус гриппа С (Taylor R.) [5]. Диаметр вирионов гриппа достигает 80–120 нм, они состоят из нуклеокапсида и липопротеиновой оболочки, представляющей собой двойной липидный слой, окруженный белками. Два гликопротеина: гемагглютинин и нейраминидаза образуют наружный белковый слой вириона, они входят в состав пепломеров (рис. 1).



**Рис. 1.** Структура вириона вируса гриппа А (*Orthomyxoviridae, Influenza A virus*)

С помощью гемагглютинина вирион прикрепляется к поверхности клетки-мишени путем связывания с сиалосодержащими рецепторами; нейраминидаза разрушает клеточный рецептор, что необходимо при почковании дочерних вирионов, а также для исправления ошибок при неправильном связывании с рецептором.

Матриксный белок тесно примыкает к двойному слою липидов и связан с рибонуклеопротеиновой сердцевиной вируса. Вирусы гриппа различаются по антигенности нуклеокапсидных и матриксных белков. Вирусы гриппа А подразделяются на субтипы на основе антигенной

структуры и гликопротеинов HA и NA в их составе. Эти антигены чрезвычайно изменчивы, сегодня у вирусов гриппа А известно 16 вариантов антигена HA и 9 вариантов антигена NA. Число возможных вариантов этих двух антигенов может достигать 135 [5]. Вариабельность HA вируса гриппа А значительно выше вариабельности HA вируса гриппа В. Вирусы гриппа А, В и С различаются природным хозяйным спектром. Так, вирусы гриппа А широко распространены среди птиц, людей и ряда других видов млекопитающих, включая свиней. Вирусы гриппа В инфицируют только людей. Вирусы гриппа С выделяются от людей, реже — от свиней и не вызывают серьезных нарушений, что связано с отсутствием у них нейраминидазной активности и содержанием не 2, а одного гликопротеина — белка слияния.

**Иммунитет.** HA является основным специфическим антигеном, вызывающим образование антител, нейтрализующих инфекционность вируса (протективный иммунитет). Антитела к белку NA имеют вспомогательное значение в защите и нейтрализуют вирус лишь при высоком титре антител. NA разрушает клеточные рецепторы, освобождая таким образом вирусное потомство с поверхности клетки, и препятствует самоагрегации вирионов, облегчая прохождение вируса сквозь муцин при естественной инфекции. Нуклеопротеин вируса гриппа — основной антиген, узнаваемый цитотоксическими Т-лимфоцитами, и аминокислотные последовательности 260–283 нуклеопротеина вируса гриппа А являются индукторами Т-клеточного ответа.

**Эпидемиология.** Грипп — повсеместно распространенная инфекция с эпидемической и пандемической заболеваемостью. В межэпидемический период заболеваемость поддерживается спорадическими случаями и локальными вспышками. В процессе эпидемии/пандемии происходят естественная иммунизация большинства населения и уменьшение восприимчивой популяции, что приводит к быстрому снижению заболеваемости. Наиболее массовые заболевания связаны с вирусом типа А, вирус типа В обычно вызывает локальные вспышки, а вирус типа С — спорадические случаи. Эпидемии гриппа возникают практически ежегодно и обусловлены появлением новых штаммов вируса вследствие антигенного дрейфа. Пандемии гриппа наблюдаются относительно редко, с интервалом в 10–20 лет и более, и связаны со сменой подтипа вируса вследствие антигенного шифта.

Источник инфекции при гриппе — больной человек, выделяющий вирус во внешнюю среду с окончания инкубационного периода и весь лихорадочный период. При кашле, чихании, разговоре из носоглотки больного или вирусоносителя выделяется огромное

количество вирусосодержащих частиц слюны, слизи, мокроты, образующих на короткий период вокруг больного зону с максимальной концентрацией аэрозольных частиц. Частицы размером более 100 мкм (крупнокапельная фаза, составляющая 80% частиц) быстро оседают. Дальность их рассеивания не превышает 2–3 м, таким образом, они эпидемически значимы для лиц, находящихся в близком контакте. Частицы с меньшими размерами способны проникать в верхние дыхательные пути и вызывать заражение. Так, частицы более 30 мкм оседают на слизистой оболочке носа, гортани, трахеи; 3–10 мкм — проникают в бронхиолы; 0,3–1 мкм — могут достигать альвеол.

Жизнеспособность и вирулентность вирусов гриппа сохраняются в воздухе помещений в течение 2–9 ч, на бумаге, картоне, тканях — 8–12 ч, на коже рук — 8–15 ч, на металлических предметах и пластмассе — 24–48 ч, на поверхности стекла — до 10 дней. Со снижением относительной влажности воздуха срок выживания вируса увеличивается, а при повышении температуры воздуха до 32 °С — сокращается до 1 ч [2]. Несмотря на продолжительность сохранения вируса гриппа во внешней среде, лишь непосредственный контакт с источником инфекции имеет ведущее значение в передаче вируса от человека к человеку, причем имеют значение как близость к источнику, так и продолжительность контакта. Именно поэтому заболеваемость гриппом наиболее высока в крупных коллективах интернатного типа.

После 5–7-го дня болезни концентрация вируса в выдыхаемом воздухе резко снижается, и больной практически не представляет опасности для окружающих. Значительную эпидемиологическую опасность представляют больные со стертыми и субклиническими формами болезни, которые продолжают вести активный образ жизни и могут инфицировать большое число людей. Вирусы гриппа чувствительны к действию высоких температур, высушиванию, инсоляции. Они также быстро погибают под действием дезинфицирующих растворов.

В отличие от вирусов гриппа человека, источником которых может быть только человек, птичий грипп в настоящее время рассматривается как типичная зоонозная инфекция. Люди являются биологическим тупиком для этого вируса, передача вируса от человека к человеку не происходит. Источником инфекции для человека являются больные домашние птицы: куры, утки, которые, в свою очередь, заражаются от диких водоплавающих и околводных птиц. При этом наибольшую опасность представляют птицы, у которых заболевание протекает бессимптомно.

Заболевание у птиц сопровождается необычным поведением, движением по кругу, кручением головы, искривлением шеи, отсутствием реакции на внешние раздражители, отказом от корма и воды, угнетенным состоянием. Наиболее опасны внутренности больных птиц. В замороженном инфицированном мясе, в яйцах вирус сохраняется до года. Высокпатогенные вирусы могут выживать в окружающей среде в течение длительного времени, особенно при низких температурах. Так, например, высокпатогенный вирус H5N1 может выживать в птичьей помете по меньшей мере 35 дней при низкой температуре (4 °С). Термическая обработка легко убивает вирус.

Передача инфекции осуществляется воздушно-капельным путем, в редких случаях — через предметы обихода (соски, игрушки, белье, посуду и пр.). Более разнообразны пути заражения при птичьей grippe, куда входят: 1) контактный путь — при разделке тушек больных птиц и контаминации слизистых оболочек грязными руками; 2) пищевой путь — употребление в пищу мяса больных птиц с недостаточной термической обработкой или без нее; 3) водный путь — при купании в водоемах, загрязненных фекалиями больных птиц; 4) воздушно-пылевой и воздушно-капельный пути инфицирования возможны, но не играют ведущей роли, так как у птиц грипп является типичной кишечной инфекцией [4].

Восприимчивость к гриппу всеобщая. Дети первых месяцев жизни относительно устойчивы к гриппу, что связано с пассивным иммунитетом, полученным от матери (при отсутствии у матери защитных антител могут болеть даже новорожденные). После перенесенного гриппа формируется стойкий типоспецифический иммунитет, в какой-то мере предохраняющий человека и от других вариантов вирусов, в том числе новых, что объясняется формированием иммунного ответа ко всем белкам вируса гриппа, в том числе к консервативным внутренним (общим для одного серотипа вируса).

**Патогенез.** В патогенезе гриппа ведущее значение имеют эпителиотропное и общетоксическое действия вируса. Попадая воздушно-пылевым/капельным путем с мелкими аэрозольными частицами на слизистые оболочки верхних дыхательных путей, вирус проникает в реснитчатые эпителиальные клетки, где происходит его репродукция. Размножение вируса в эпителиальных клетках приводит к их дистрофии, некрозу и десквамации. Помимо реснитчатого эпителия, вирус гриппа может поражать альвеолярные макрофаги, бокаловидные клетки и альвеолоциты. Через поврежденные эпителиальные барьеры вирус

и продукты распада тканей проникают в кровоток, оказывая общетоксическое действие.

Вирусемия сопровождается множественными поражениями эндотелия капилляров с повышением их проницаемости. Вследствие нарушения микроциркуляции возникают гемодинамические расстройства в различных органах и системах, что является ведущим звеном в патогенезе тяжелых форм гриппа у детей. Выраженные циркуляторные нарушения в центральной нервной системе (ЦНС) приводят к явлениям энцефалопатии, в легких — к сегментарному или распространенному геморрагическому отеку, в брыжейке — к абдоминальному синдрому и др.

Общетоксическое действие вируса гриппа подавляет как клеточное, так и гуморальное звено иммунитета, что наряду с нарушением защитной функции реснитчатого эпителия способствует активации бактериальной инфекции, сапрофитирующей в дыхательных путях, с развитием поражений гортани, трахеи, бронхов, легких, а также других осложнений (отиты, синуситы, пиелонефриты и др.).

Считается, что в патогенезе некоторых осложнений гриппа имеют значение процессы сенсибилизации вирусными и бактериальными антигенами, продуктами распада эпителиальных клеток. В случаях предшествующей сенсибилизации это может привести к аллергическим реакциям, которые предрасполагают к возникновению гриппозного энцефалита, полирадикулоневрита и др.

Вирус гриппа, как и любой другой респираторный вирус, располагающий механизмом фиксации к рецепторам эпителиального слоя альвеолоцитов, может выступать в качестве возбудителя пневмонии. Заражение при вирусной пневмонии происходит путем попадания респираторного патогена в дыхательные пути и адгезии вируса к эпителиальному слою альвеолоцитов.

Известно, что вслед за прикреплением последует внедрение вируса в клетку, сбрасывание капсида, транскрипция с обязательным посттранскрипционным образованием мРНК с трансляцией вирусных белков, репликацией вирусного генома, внутриклеточным накоплением вирусных частиц (до уровня пороговой концентрации) и выходом их во внеклеточное пространство. В конечном итоге паразитирование вируса в эпителиальных клетках альвеолоцитов заканчивается частичной или полной гибелью клетки, что ведет к клиническим симптомам с полным или частичным нарушением структуры и функции альвеолоцитов. По характеру поражения эту пневмонию можно назвать «катаральной», по морфологическому субстрату формируется

бронхопневмония. В случае адекватного иммунного ответа при инфицировании легочной ткани происходит ограничение распространения воспалительного процесса, в связи с чем пневмония в большинстве случаев имеет одностороннюю локализацию и не выходит за рамки пораженного легкого. В случаях тяжелой пневмонии воспалительный ответ выходит за пределы пораженного легкого, приобретая системный характер.

Таким образом, в патогенезе развития вирусной пневмонии можно выделить три этапа:

- I — прикрепление респираторного вируса к эпителиальному слою альвеолоцитов;
- II — формирование морфологического субстрата — инфильтрата в легких за счет дистрофии и некробиоза в клетках эпителиального слоя альвеолоцитов;
- III — высокий риск присоединения бактериальной инфекции.

Элиминацию вируса гриппа из организма, которая наступает на 2–5-е сутки от начала болезни, определяют механизмы клеточного иммунитета, воспалительные факторы неспецифической защиты (цитокины и др.) и интерфероны.

**Патоморфология.** Наибольшие морфологические изменения при гриппе обнаруживают в дыхательных путях, причем преимущественно поражаются гортань, трахея и крупные бронхи. Дистрофические изменения эпителиальных клеток слизистой оболочки дыхательных путей в последующем обуславливают их частичную десквамацию. В легочной ткани обнаруживают нарушения кровообращения в виде полнокровия, мелких кровоизлияний и серозной жидкости в отдельных альвеолах. Мелкие кровоизлияния могут быть и в плевре, под эпикардом и в других органах. Иногда, особенно у детей раннего возраста, в легких формируются очаги серозного воспаления с преимущественно макрофагальным экссудатом. Это специфические изменения в легких, вызванные вирусом гриппа. При наслоении бактериальной флоры в таких случаях может возникнуть вирусно-бактериальная геморрагическая или абсцедирующая пневмония. Выраженные микроциркуляторные гемодинамические нарушения, обусловленные повышенной проницаемостью капилляров, наблюдают и в других органах, в том числе в головном мозге, причем в тяжелых случаях могут развиваться его отек и набухание или даже сформироваться морфологический субстрат гриппозного энцефалита.

**Клиническая картина.** Продолжительность инкубационного периода составляет от нескольких часов до 2 сут при гриппе А и до 3–4 сут

при гриппе В (в среднем 18–72 ч). Заболевание начинается остро, с подъема температуры тела до высоких значений (39–40 °С), который сопровождается ознобом, общей слабостью, разбитостью, мышечными и суставными болями. Лихорадка достигает максимума к концу 1-х, реже на 2-е сутки болезни. К этому времени все симптомы гриппа выражены максимально. Дети жалуются на головную боль, обычно в области висков, лба, надбровных дуг, глазных яблок; у них исчезает аппетит, ухудшается сон, возможны тошнота, рвота, а в тяжелых случаях — бред и галлюцинации. Катаральные явления обычно выражены слабо и представлены покашливанием, заложенностью и скудными слизистыми выделениями из носа, болями в горле, особенно при глотании. В тяжелых случаях возможны носовые кровотечения, судороги, кратковременная потеря сознания, менингеальные симптомы (ригидность затылочных мышц, слабopоложительный симптом Кернига).

При объективном обследовании выявляют легкую гиперемию лица, выраженную инъекцию сосудов склер, умеренную гиперемию и отечность нёбных миндалин и дужек. Возможны точечные кровоизлияния или мелкая пятнисто-папулезная энантема и мелкая зернистость на мягком нёбе, зернистость задней стенки глотки. Кожный покров бледный, иногда обнаруживают единичные петехиальные высыпания на лице (чаще в области скуловых дуг, щек) и груди, повышенную потливость. Возможны боли в животе, кратковременные расстройства стула; печень и селезенка не увеличены. Типичны лабильность пульса и незначительное снижение артериального давления. У части больных отмечают одышку и крепитацию, которые отражают специфические вирусные изменения в легких (полнокровие, мелкие кровоизлияния, серозно-геморрагический экссудат в альвеолах), обусловленные повышенной проницаемостью капилляров. По мере исчезновения гриппозной интоксикации они проходят, но возможно присоединение вторичной бактериальной микрофлоры с развитием вирусно-бактериальной пневмонии. Типичное проявление гриппа — так называемый сегментарный отек легких, развивающийся в результате циркуляторных расстройств в пределах одного сегмента или доли легкого. Клинически сегментарный отек может никак не проявляться, и его диагностируют при рентгенологическом исследовании. В неосложненных случаях происходит быстрое (в течение 3–5 сут) бесследное рассасывание очага поражения. При гипертоксической форме гриппа возможен геморрагический отек легких, который заканчивается, как правило, геморрагической пневмонией в результате присоединения вторичной бактериальной микрофлоры.

В 1-й день болезни в анализах крови может быть нейтрофильный лейкоцитоз с небольшим сдвигом влево, со 2–3-го дня выявляют лейкопению, эозинофилию, лимфоцитоз. Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) нормальная, показатели красной крови не изменены.

Течение гриппа острое. Продолжительность лихорадочного периода обычно составляет 3–5 сут. После снижения температуры тела состояние детей улучшается. Повторное появление лихорадки обычно обусловлено наслоением бактериальной инфекции или развитием другой ОРВИ. Общая продолжительность болезни (при отсутствии осложнений) обычно составляет 7–10 дней. После перенесенного гриппа в течение 2–3 нед могут сохраняться явления постинфекционной астении (повышенная утомляемость, слабость, головная боль, раздражительность, бессонница).

**Классификация.** Выделяют типичные случаи гриппа, среди которых по выраженности симптоматики различают легкую, среднетяжелую и тяжелую формы, и атипичные, включающие гипертоксическую, стертую и инаппарантную формы. Тяжесть заболевания определяется выраженностью синдрома интоксикации (гипертермия), неврологических симптомов (головная боль, потеря сознания, судороги, менингеальные симптомы), геморрагического синдрома, нарушений сердечно-сосудистой деятельности.

- При легкой форме гриппа температура тела субфебрильная или нормальная, симптомы интоксикации выражены слабо. У ребенка могут быть только небольшие катаральные явления.
- При среднетяжелой форме выражены признаки гриппозной интоксикации (озноб, головная боль, мышечные и суставные боли), температура тела поднимается до 39,5 °С, возможно развитие синдрома крупа, абдоминального синдрома.
- Тяжелую форму сопровождают выраженная интоксикация (помрачение сознания, бред, галлюцинации, кратковременные тонико-клонические судороги), повышение температуры тела до 40–40,5 °С, нарушения сердечно-сосудистой деятельности и др.
- Гипертоксическая форма характеризуется молниеносным течением, менингоэнцефалитическим, геморрагическим и гипертермическим синдромами. Эта форма, как правило, заканчивается летально.
- Стертые формы гриппа протекают при нормальной температуре тела без каких-либо симптомов интоксикации.
- При инаппарантной форме гриппа ребенок остается практически здоровым, но у него отмечают нарастание титра антител к вирусу гриппа.

Эту форму можно диагностировать только при лабораторном обследовании детей, имевших контакт с больным гриппом. Осложнения у детей раннего возраста обычно связаны с присоединением бактериальной инфекции (катаральные или гнойные отиты, синуситы, гнойный ларинготрахеобронхит, очаговая или сегментарная пневмония). При развитии пневмонии состояние ребенка резко ухудшается — усиливаются симптомы интоксикации, повышается температура тела. Учащается кашель, который становится глубоким и влажным, появляются симптомы дыхательной недостаточности (одышка, цианоз). При физикальном исследовании выявляют укорочение перкуторного звука и влажные хрипы над очагами поражения. При рентгенографии органов грудной клетки обнаруживают очаговые затемнения, чаще в нижних и средних долях легких. В периферической крови отмечают нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево, токсическую зернистость лейкоцитов, повышение СОЭ.

При гриппе могут быть неврологические осложнения: менингиты, менингоэнцефалиты и энцефалиты, реже невриты и полирадикулоневриты. Осложнения со стороны ЦНС обычно возникают на высоте гриппозной интоксикации, чаще у детей раннего возраста. Клинически они проявляются тяжелым общим состоянием, общемозговой и очаговой неврологической симптоматикой. Неврологические осложнения гриппа следует отличать от так называемых общемозговых реакций по типу кратковременного энцефалитического и менингеального синдромов, обусловленных циркуляторными нарушениями в головном мозге на фоне гипертермии.

**Грипп у новорожденных и детей 1-го года жизни.** Заболевание обычно начинается постепенно, с незначительного подъема температуры тела, симптомы гриппозной интоксикации отсутствуют или выражены не ярко. Новорожденные отказываются от груди, у них снижается масса тела. Могут быть слабо выраженные катаральные явления в виде кашля, заложенности носа, «сопения», часто бывает повторная рвота. Синдром крупа у детей 1-го полугодия жизни развивается редко; сегментарное поражение легких не характерно. Несмотря на слабо выраженные начальные клинические проявления, течение гриппа у детей 1-го года жизни значительно более тяжелое в связи с частым присоединением бактериальной инфекции и возникновением гнойных осложнений (отит, пневмония и др.). Летальность в 3 раза выше, чем у детей старшего возраста.

**Грипп у детей в возрасте от 1 года до 3 лет.** В этом возрасте грипп протекает особенно тяжело — с выраженной интоксикацией, поражением

ЦНС, развитием менингоэнцефалитического синдрома. Катаральные явления выражены слабо. Часто наблюдают сегментарное поражение легких, синдром крупа и астматический синдром. Из осложнений возможны гнойный отит, синусит, очаговая пневмония.

Особенности птичьего гриппа. Заболевание, вызываемое вирусами птичьего гриппа (H5N1, H7N7 и др.), отличается тяжелым течением как у взрослых, так и у детей вследствие развития на ранних стадиях первичной вирусной (интерстициальной) пневмонии, осложненной респираторным дистресс-синдромом взрослых. Выраженный синдром интоксикации связан с поражением печени и почек вследствие пантропизма вируса, отмечаются лейко- и лимфопения. В странах Юго-Восточной Азии, где впервые был выявлен птичий грипп, заболевание в 70% случаев заканчивалось летально.

**Диагностика.** Клинически грипп диагностируют в случае выявления у больных типичной формы болезни в условиях эпидемического подъема заболеваемости.

Для лабораторного подтверждения используют экспресс-метод, который базируется на выявлении вирусных антигенов (вирусы гриппа А различных субтипов, гриппа В, респираторно-синцитиальный вирус, аденовирусы, вирусы парагриппа 1–4 типов, коронавирусы, ротавирусы и вирусы герпеса, *Mycoplasma pneumoniae*) в эпителии слизистой оболочки верхних дыхательных путей с помощью реакции иммунофлюоресценции. В основе метода лежит специфическая индикация вирусных антигенов с помощью специфических антител, меченных флюоресцеинизотиоцианатом. Образующийся при этом комплекс антиген-антитело обнаруживается по характерной ярко-зеленой флюоресценции в сине-фиолетовых лучах люминесцентного микроскопа. Специфичность этого иммунологического метода сочетается с высокой чувствительностью люминесцентного анализа. Результат можно получить через 3 ч, что позволяет рекомендовать данный метод для обследования больных на ранних (первые 3 дня) стадиях заболевания в целях своевременного назначения специфической противовирусной терапии и проведения соответствующих профилактических мероприятий.

Серологическая диагностика основана на обнаружении нарастания титра антител в 4 раза и более в парных сыворотках, взятых в начале болезни и в период реконвалесценции. В практической работе наиболее широко используют реакцию связывания комплемента и реакцию торможения гемагглютинации. В последние годы чаще применяют иммуноферментный анализ с отдельным определением специфических антител классов иммуноглобулинов М и иммуноглобулинов G

в носоглоточных смывах и других материалах. Метод основан на применении антител, чаще моноклональных, меченных каким-либо ферментом (преимущественно пероксидазой хрена), являющимся катализатором образования видимых продуктов после соединения антител с гомологичным антигеном.

Молекулярно-генетические методы [обычно полимеразная цепная реакция (ПЦР)] наиболее чувствительны и специфичны. В соответствии с рекомендациями ВОЗ для выявления вирусов гриппа А и В ставят реакцию обратной транскрипции с последующей ПЦР (РОТ-ПЦР) в режиме реального времени. Данный метод позволяет определить тип вируса гриппа, субтип вируса гриппа А (H1, H3, H1pdm09 и др.) и генетическую линию вируса гриппа В. Принципиальной особенностью данного метода является условно количественный анализ накопления продуктов в процессе ПЦР, автоматическая регистрация и интерпретация полученных результатов. В России сертифицирован и рекомендован Минздравом к применению набор для выявления возбудителей ОРВИ человека (респираторно-синцитиального вируса, метапневмовируса, вирусов парагриппа 1, 2, 3 и 4 типов, коронавирусов, риновирусов, аденовирусов групп В, С и Е и бокавируса) в клиническом материале методом ПЦР с гибридизационно-флюоресцентной детекцией. Применение данного набора позволяет установить этиологию ОРВИ в 75% случаев.

Вирусологические исследования с выделением и идентификацией вируса проводят при возникновении новой эпидемии или вспышки гриппа. Для выделения вируса используют куриные эмбрионы, а также культуры клеток эмбриона человека (почек и легких). Материалом для вирусологической диагностики служат: отделяемое из носоглотки и конъюнктивы глаза, мазок или смыв со слизистой оболочки носовых ходов, небных миндалин, дужек, мокрота, трахеобронхиальные смывы, кровь, а также секционный материал. Значимое для диагностики содержание вируса в материалах из носоглотки возможно только в первые 3–7 дней болезни при строгом соблюдении правил забора материала, его транспортировки и хранения.

Для быстрой качественной или полуколичественной диагностики используют иммунохроматографический метод (стрип-диагностику): в тест-полоску (бумажный носитель), представляющую собой хроматографический сорбент, внедрен набор диагностических моно- или поликлональных антител, конъюгированных с частицами коллоидного золота, и антител, обеспечивающих образование четкого окрашивания в тестовой зоне стрип-теста. В зоне аппликации наносят 1–2 капли

исследуемого материала и через несколько минут визуально оценивают изменение цвета в тестовой зоне, интенсивность окрашивания которой пропорциональна концентрации соответствующих антигенов.

Из нанотехнологий большой интерес вызывают биочипы — миниатюрные аналитические системы в области секвенирования, отличающиеся повышенной точностью, снижением расходных материалов и времени проведения анализа. Наиболее часто используются дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК)-чипы, действие которых основано на нанесении на слайд ДНК химически синтезированных олигонуклеотидов или ферментативно наработанных ПЦР-продуктов, что позволяет проводить одновременные детекцию и типирование сотен вирусов в рамках одного исследования.

**Лечение.** Лечение детей, больных гриппом, проводят преимущественно в домашних условиях. Госпитализацию осуществляют по клиническим, эпидемиологическим и социальным показаниям.

- Клинические показания:
  - тяжелые и гипертоксические формы гриппа;
  - осложненное течение гриппа (менингит, энцефалит, пневмония и др.);
  - период новорожденности независимо от тяжести болезни; также целесообразна госпитализация детей грудного возраста.
- Эпидемиологические показания:
  - пребывание ребенка в закрытом учреждении или в организованном коллективе (детский дом, дом ребенка, оздоровительный лагерь и т.п.).
- Социальные показания:
  - отсутствие возможности организовать лечение и адекватный уход в амбулаторных условиях по социальным, техническим или иным причинам;
  - отсутствие возможности организовать «стационар на дому» при необходимости в нем;
  - асоциальная семья (родители-наркоманы и т.д.);
  - беспризорные и безнадзорные дети. Больных гриппом необходимо госпитализировать в боксированное или полубоксированное отделение.

Всем больным гриппом назначают так называемую базисную терапию.

- Лечебно-охранительный режим (постельный — в период лихорадки и интоксикации с дальнейшим переходом на полупостельный, который соблюдают до выздоровления).

- Молочно-растительная диета, обогащенная витаминами, обильное питье в виде горячего чая, клюквенного или брусничного морса, щелочных минеральных вод (минеральная вода «боржоми» с молоком и др.).
- Противовоспалительные и жаропонижающие средства [ибупрофен (Нурофен<sup>®</sup>) для детей, парацетамол] в возрастной дозе при температуре тела 38 °С и выше (если нет показаний для назначения антипиретиков при более низкой температуре — фебрильных судорог в анамнезе, эпилепсии и др.). Ибупрофен (Нурофен<sup>®</sup>) для детей обладает выраженным жаропонижающим, анальгезирующим, противовоспалительным действием за счет подавления синтеза простагландинов как в ЦНС, так и в очаге воспаления. Это позволяет эффективно использовать ибупрофен (Нурофен<sup>®</sup>) для детей при гипертермии, слабой и умеренной боли в горле, острых средних отитах, часто сопровождающих ОРВИ.
- Физические методы охлаждения (обтирание спиртом пополам с водой) при «красной лихорадке».
- Интенсивная терапия при «бледной лихорадке», как правило, указывающей на инфекционно-токсический шок.
- Категорический запрет применения ацетилсалициловой кислоты из-за риска развития синдрома Рейе с очень высокой летальностью.
- Патогенетическая терапия — фенспирид (Эреспал сироп<sup>®</sup>) (2 мл/кг/сут), обладающий тропностью к слизистой респираторного тракта, уменьшающий отек, регулирующий объем и вязкость образующейся мокроты.
- Муколитические средства (ацетилцистеин, карбоцистеин) при густой и вязкой мокроте, также муколитики с отхаркивающим эффектом — бромгексин, амброксол.
- Отхаркивающие средства (ликорин, алтея лекарственного экстракт, Термопсиса экстракт<sup>®</sup> и пр.) кашляющим больным с плохо отходящей мокротой.
- Местная терапия:
  - при рините интраназально 0,9% раствор хлорида натрия, сосудосуживающие капли (оксиметазолин, ксилометазолин); при затяжном рините с выраженной заложенностью носа — дополнительно топические антигистаминные препараты [цетиризин (Зиртек<sup>®</sup>) с 6 мес, лоратадин (Кларотадин<sup>®</sup>) с 2 лет], а при аллергическом компоненте — интраназальный спрей с топическим глюкокортикоидом;

- при фарингите, тонзиллите 2% раствор серебра протеината или серебра коллоидного (Колларгол<sup>▲</sup>); у детей старшего возраста — бикарминт, хлоргексидин + тетракаин + аскорбиновая кислота (Анти-Ангин), амилметакрезол + дихлорбензиловый спирт + аскорбиновая кислота (Стрепсилс<sup>▲</sup>) в лекарственной форме таблетки для рассасывания, пастилки для рассасывания — дихлорбензиловый спирт + амилметакрезол (Астрасепт<sup>▲</sup>) и т.п.;
- при ларингите, трахеите, ларинготрахеите детям старше 2 лет для улучшения дренажа паровые ингаляции (с настоем ромашки, календулы, мяты, шалфея, зверобоя, 1–2% раствором натрия бикарбоната); при обструктивном ларингите/ларинготрахеите (синдроме крупа) в стационаре используют пароингаляционные камеры с применением бронхолитиков (аминофиллин и др.), глюкокортикоидов, натрия бикарбоната.
- Витамины: аскорбиновая кислота, витамины группы В, поливитамины.
- Антигистаминные препараты (цетиризин, клемастин, хлоропирамин, лоратадин, фексофенадин и пр.) детям с аллергическими болезнями в стадии обострения (атопический дерматит, респираторные аллергозы и т.д.).

## ЭТИОТРОПНАЯ ПРОТИВОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ

Природная изменчивость вируса гриппа является камнем преткновения на пути создания высокоэффективных этиотропных средств, к которым, в первую очередь, относятся противовирусные препараты. В настоящее время количество специфических противогриппозных и других противовирусных средств, разрешенных к применению в педиатрии, ограничено, поэтому приветствуется появление каждого нового препарата, обладающего противовирусной активностью. Основное действие противовирусных препаратов состоит в создании препятствия к репродукции вирусов, снижении вирусной нагрузки на организм. Кроме того, противовирусная терапия облегчает течение болезни, снижает вероятность развития осложнений и уменьшает опасность инфицирования окружающих больного лиц. Существует и другая причина, по которой осложняется создание эффективных противовирусных средств, а именно формирование резистентности к ним вирусов. Примером является появление штаммов вируса, резистентных к препаратам адамантанового ряда.

Механизм действия современных противовирусных препаратов заключается в точечном воздействии химического средства на разные этапы жизненного цикла вирусов. Так, основным механизмом действия препаратов адамантанового ряда [римантадин (Орвирем<sup>★</sup>, Ремантадин<sup>★</sup>)] является повышение рН клеточных эндосом и блок ионных каналов синтезирующихся вирусных белков, особенно М2, играющего ключевые функции в репродукции вируса и процесса его репликации (размножения); ингибиторов нейраминидазы (осельтамивир, занамивир) — блокирование ключевого фермента репликации вирусов гриппа А и В — нейраминидазы, контролирующей процессы инфицирования клеток хозяина и выхода из них вирионов.

Римантадин — производное адамантана, подавляет репродукцию всех штаммов вирусов гриппа типа А, повышая рН клеточных эндосом и блокируя ионные каналы синтезирующихся вирусных белков, особенно М2, играющего ключевую роль в репродукции вируса. Препарат предотвращает передачу вирусного генетического материала в цитоплазму клетки хозяина и угнетает выход вирусных частиц из клетки. Ингибирует репродукцию респираторно-синцитиального и парагриппозных вирусов.

Римантадин (Орвирем<sup>★</sup>) — полимерная форма римантадина. Входящий в состав препарата низкомолекулярный модифицированный альгинат натрия обладает адсорбирующими и детоксикационными свойствами, что способствует усилению его антитоксической активности и расширению спектра применения препарата (не только при гриппе, но и при других ОРВИ). Римантадин (Орвирем<sup>★</sup>) — один из немногих патогенетических препаратов, который обладает прямым противовирусным действием (блокирует ионные каналы М2 вируса), кроме этого индуцирует продукцию интерферона. Многочисленные клинические исследования доказали, что препарат римантадин (Орвирем<sup>★</sup>) нормализует температуру тела у детей уже на 1-е сутки лечения, на 2-е сутки устраняет интоксикацию и на 3-и сутки снижает катаральные симптомы у детей. Прием препарата римантадина (Орвирем<sup>★</sup>) повышает уровень неспецифической защиты (иммуноглобулин А), что обеспечивает профилактику развития осложнений при гриппе и ОРВИ. Римантадин (Орвирем<sup>★</sup>) применяется для лечения и профилактики гриппа у детей старше 1 года.

В период гриппа и ОРВИ римантадин (Орвирем<sup>★</sup>) целесообразно применять со средством Долфин<sup>★</sup> в качестве ирригационной терапии.

Долфин<sup>★</sup> — минерально-растительный комплекс на основе экологически чистых кристаллов природных хлоридов, смешанных

в строго определенном соотношении. Минеральная композиция органично дополнена экстрактами шиповника и солодки, собранных в экологически чистых районах Горного Алтая. Ирригационная терапия минерально-растительным средством Долфин<sup>▲</sup> позволяет комфортно промывать нос по всей длине носовых ходов, полностью устраняя вирусы за счет уникальной системы промывания, а также снимать воспаление и отек слизистой носа. Доказано, что у детей промывание носа минерально-растительным комплексом Долфин<sup>▲</sup> в 4 раза уменьшает риск повторных заболеваний гриппом и ОРВИ. Комбинация противовирусного препарата римантадина (Орвирем<sup>▲</sup>) с ирригационной терапией средством Долфин<sup>▲</sup> рекомендована к применению при гриппе и ОРВИ у детей младшего школьного возраста.

Умифеновир (Арбидол<sup>▲</sup>) — производное индолкарбоновой кислоты, действует на ранней стадии вирусной репродукции, в том числе и вируса гриппа. Препарат специфически подавляет вирусы гриппа А и В (в том числе высокопатогенные А(Н1N1)pdm09 и А(Н5N1), адено-, корона-, риновирус, респираторно-синцитиальный вирус и вирус парагриппа. Отмечена высокая терапевтическая эффективность препарата у взрослых и детей в возрасте 3 лет и старше при гриппе и ОРВИ, в том числе с признаками поражения кишечника тракта. Эффективность препарата проявляется достоверным сокращением лихорадочного периода, интоксикации, продолжительности катаральных симптомов в носоглотке, симптомов острого стенозирующего ларинготрахеита (ОСЛТ) и всего заболевания в целом, а также снижением частоты осложнений. Кроме того, показано, что применение препарата приводит к более быстрой элиминации вируса. Среди побочных эффектов отмечены только редкие аллергические реакции. Умифеновир (Арбидол<sup>▲</sup>) не оказывает отрицательного влияния на систему клеточного и гуморального иммунитета, на динамику гематологических и биохимических показателей. Отмечено стимулирующее действие препарата на функциональную активность иммунокомпетентных клеток (ИКК), в частности интерферонпродуцирующую активность, а также на клеточные и гуморальные реакции иммунитета. Умифеновир (Арбидол<sup>▲</sup>) разрешен для лечения и профилактики гриппа во время беременности (кроме I триместра) в том случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода (оценка соотношения польза/риск должна проводиться лечащим врачом).

Осельтамивир (Тамифлю<sup>▲</sup>) — ингибитор нейраминидазы. Применяется только при гриппе А и В. Снижает выраженность и продолжительность основных симптомов заболевания, его продолжительность, а также частоту осложнений, требующих применения антибиотиков

(синусита, среднего отита, бронхита, пневмонии). Сокращает продолжительность выделения вируса. По назначению врача разрешен для применения во время беременности, но в том случае, если польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Разрешен для лечения детей в возрасте старше 1 года. При отсутствии препарата в форме суспензии возможно ее приготовление из порошка, помещенного в капсулу.

Занамивир (Реленза<sup>®</sup>) — ингибитор нейраминидазы. Его применение, как и осельтамивира, эффективно при всех вариантах гриппа, но бесполезно при ОРИ другой этиологии. Разрешен для лечения детей с 5-летнего возраста. Применяется в виде ингаляции через дискхалер. Взрослым и детям старше 5 лет рекомендуется назначать по 2 ингаляции (2×5 мг) 2 р/сут в течение 5 дней. Суточная доза — 20 мг. Средняя продолжительность заболевания среди получавших занамивир сокращалась вдвое по сравнению с контрольной группой. Препарат следует назначать с осторожностью при заболеваниях дыхательных путей, сопровождающихся бронхоспазмом (в том числе в анамнезе). Возможно развитие аллергических реакций, включая отек лица и гортани, очень редко — бронхоспазм, затруднение дыхания, сыпь, крапивницу, тяжелые кожные реакции, включая полиморфную эритему, синдром Стивенса—Джонсона, токсический эпидермальный некролиз. Предпочтителен для применения у беременных в связи со слабой системной абсорбцией.

Имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты (Ингавирин<sup>®</sup>) — блокатор сборки ранних вирусных белков. Доказана его активность по отношению к вирусам гриппа А и В, в том числе к А(Н1N1)pdm09, и аденовирусам. Действие препарата обусловлено не прямым действием на вирус, а активацией внутриклеточных механизмов противовирусной защиты. Имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты (Ингавирин<sup>®</sup>) стимулирует факторы врожденного иммунитета, подавляемые вирусными белками, и повышает плотность интерфероновых рецепторов на поверхности эпителиальных и иммунокомпетентных клеток. Кроме того, он оказывает противовоспалительное действие и способствует сокращению продолжительности болезни.

Инозин пранобекс (Изопринозин<sup>®</sup>) — синтетическое комплексное производное пурина, обладающее неспецифическим противовирусным действием и иммуностимулирующей активностью. Изменяя стереохимическую структуру рибосом, подавляет синтез вирусных белков, тем самым тормозит репликацию вирусов и блокирует их репродукцию путем повреждения генетического аппарата. На клеточных культурах обнаружено наличие у препарата умеренной противовирусной

активности в отношении вирусов гриппа, респираторно-синцитиального, адено- и парагриппозного вирусов, а также показана его способность защищать животных от летальной гриппозной инфекции. В клинических наблюдениях над 2503 детьми с ОРВИ доказано, что препарат обладает статистически значимой лечебно-профилактической эффективностью, в том числе при наличии осложненного преморбидного фона (у часто болеющих, с наличием аллергозов, хронических инфекций ЛОР-органов и респираторного тракта и т.д.). Разрешен к применению у детей в возрасте 3 лет и старше. Выпускается в таблетках по 500 мг. Рекомендуемая суточная доза для детей в возрасте 3 лет и старше (с массой тела от 15–20 кг) составляет 50 мг/кг массы тела в 3–4 приема (для детей — по ½ таблетки на 5 кг массы тела/сут).

**Интерфероны.** Исходя из преимущественно вирусной этиологии ОРЗ, определенное значение приобретает система интерферона (ИФН) как основного фактора противовирусной защиты человеческого организма. Система ИФН является естественной защитной системой организма, ее основная роль — ингибирование репликации вирусов. Сывороточный ИФН представляет собой один из первых барьеров, препятствующих вирусной экспансии. Супрессия выработки собственного ИФН сопровождается риском высокой частоты заболеваемости острых респираторных вирусных инфекций, осложненным течением инфекции. Среди причин снижения синтеза ИФН выделяют генетические факторы, стресс, недостаток витаминов и микроэлементов. Нарушение синтеза ИФН особенно характерно для лиц с вторичными иммунодефицитными состояниями — часто болеющих детей, беременных женщин, пожилых людей. Выделяют три основных типа ИФН — ИФН- $\alpha$ , ИФН- $\beta$  и ИФН- $\gamma$ , при этом наиболее выраженным противовирусным эффектом обладает ИФН- $\alpha$ , в то время как для ИФН- $\gamma$  более характерны иммуномодулирующие свойства. Противовирусный эффект ИФН- $\alpha$  опосредован активацией ряда внутриклеточных ферментов, ингибирующих репликацию вирусов. Иммуномодулирующее действие проявляется, в первую очередь, усилением клеточно-опосредованных реакций иммунной системы, что повышает эффективность иммунного ответа в отношении вирусов и внутриклеточных паразитов. ИФН- $\alpha$  активирует натуральные киллеры, которые лизируют пораженные вирусом клетки. Помимо этого, под действием ИФН- $\alpha$  повышается активность Т-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов. ИФН- $\alpha$  стимулирует дифференцировку В-лимфоцитов и продукцию ими антител, активирует моноцитарно-макрофагальную систему и фагоцитоз.

В клинической практике для лечения и профилактики гриппа широко используются препараты ИФН, в основном отечественные [интерферон альфа-2b (Виферон<sup>★</sup>, Гриппферон<sup>★</sup>), интерферон альфа-2b + таурин (Генферон лайт<sup>★</sup>), интерферон альфа-2a (Реаферон-ЕС-Липинт<sup>★</sup>)]. Препараты ИФН используются в различных лекарственных формах: капли, мази, гели, ингаляции, свечи, инъекции. Продолжительность лечения, дозы и лекарственная форма определяются и зависят от цели применения и тяжести заболевания.

В клинической практике в последнее время редко используют препараты, приготовленные из донорской крови, чаще — синтезированные методом генной инженерии. Эффективность применения препаратов ИФН увеличивается при их включении в комплексную терапию в ранние сроки заболевания, причем активность этих препаратов усиливают антиоксиданты, входящие в их состав.

Интерферон альфа-2b (Виферон<sup>★</sup>) (ООО «Ферон», Россия) — комбинированный препарат для лечения гриппа и ОРВИ у детей с рождения. Включает в себя рекомбинантный ИФН- $\alpha$ 2b и антиоксиданты (токоферола ацетат и/или аскорбиновую кислоту, бензойную или лимонную кислоту, а также метионин), за счет которых обладает не только противовирусным, но и антипролиферативным и иммуномодулирующим действием. Установлено, что в ходе развития инфекционного процесса вне зависимости от вида возбудителя значительно снижается антиокислительная активность плазмы крови, что приводит к усилению перекисного окисления липидов и повреждению клеточных мембран. Наличие в составе препарата интерферона альфа-2b (Виферон<sup>★</sup>) мембраностабилизирующих компонентов-антиоксидантов — витамина Е и аскорбиновой кислоты (витамин С<sup>★</sup>) оказывает нормализующий эффект на соотношение «перекисное окисление липидов : антиокислительная активность в плазме крови» и препятствует ускоренной инактивации и катаболизму ИФН, тем самым повышая в 10–14 раз противовирусную активность входящего в состав интерферона альфа-2b (Виферон<sup>★</sup>) рекомбинантного ИФН- $\alpha$ 2. Кроме того, достигается усиление иммуномодулирующего действия ИФН на Т- и В-лимфоциты, нормализуется уровень иммуноглобулинов Е, полностью исключаются побочные эффекты, характерные для парентерально вводимых ИФН- $\alpha$ 2. Включение препарата интерферона альфа-2b (Виферон<sup>★</sup>), ректальные суппозитории, в терапию гриппа и других ОРВИ у детей способствует статистически значимому повышению содержания иммуноглобулинов А в носовых секретах, повышению индуцированной продукции интерферона и снижению содержания провоспалительных

цитокинов: интерлейкина-1 $\beta$ , интерлейкина-8, фактора некроза опухоли- $\alpha$ , быстрой ликвидации дисбаланса в системе перекисное окисление липидов — антиокислительная активность, уменьшению выраженности и продолжительности основных симптомов заболевания, сокращению продолжительности выделения возбудителей заболевания. Формы выпуска: свечи (суппозитории) 150 000 МЕ, 500 000 МЕ, 1 000 000 МЕ, 3 000 000 МЕ; мазь для местного и наружного использования; гель для наружного и местного использования. Рекомендуемое количество курсов интерферона альфа-2b (Виферон<sup>®</sup>) при различных инфекционно-воспалительных заболеваниях у детей, в том числе новорожденных и недоношенных: грипп, ОРВИ, в том числе осложненные бактериальной инфекцией, — 1–2 курса; пневмония (бактериальная, вирусная, хламидийная) — 1–2 курса. Перерыв между курсами составляет 5 сут. По клиническим показаниям терапия может быть продолжена.

Интерферон альфа-2b (Гриппферон<sup>®</sup>) (капли в нос) — препарат для профилактики и лечения гриппа и ОРИ другой этиологии. Основная активная субстанция интерферона альфа-2b (Гриппферон<sup>®</sup>) — ИФН- $\alpha$ 2b (не менее 10 000 МЕ/мл) действует во входных воротах инфекции — эпителиальных клетках слизистой оболочки носа, а полимерные соединения (поливинилпирролидон и полиэтиленоксид) способствуют фиксации препарата на слизистой оболочке и восстановлению проходимости носовых ходов. Доказан вирусингибирующий эффект в различных клеточных культурах на модели аденовирусной, коронавирусной и гриппозной инфекций, в том числе типа A(H1N1) pdm09, а также гриппа птиц типа A(H5N1 и H5N2). Эффективен при включении его в комплексную терапию гриппа и ОРИ другой этиологии у детей любого возраста, в том числе и новорожденных, а также у беременных женщин и кормящих матерей. Терапевтический эффект начинается уже на 2-е сутки лечения, проявляясь снижением температуры тела, улучшением общего состояния заболевших и исчезновением катаральных симптомов. При первых признаках заболевания интерферон альфа-2b (Гриппферон<sup>®</sup>) применяют в течение 5 дней:

- в возрасте от 0 до 1 года — по 1 капле в каждый носовой ход 5 раз в день (разовая доза 1000 МЕ, суточная доза 5000 МЕ);
- в возрасте от 1 до 3 лет — по 2 капли в каждый носовой ход 3–4 раза в день (разовая доза 2000 МЕ, суточная доза 6000–8000 МЕ);
- в возрасте от 3 до 14 лет — по 2 капли в каждый носовой ход 4–5 раз в день (разовая доза 2000 МЕ, суточная доза 8000–10000 МЕ).

Интерферон альфа-2b + таурин (Генферон лайт<sup>®</sup>) — комбинированный препарат рекомбинантного человеческого интерферона альфа-2b

и антиоксиданта таурина. С лечебной целью используются все 3 лекарственных формы: суппозитории (125 000/250 000 МЕ интерферона альфа-2b + 5 мг таурина), спрей назальный (50 000 МЕ интерферона альфа-2b + 1 мг таурина в 1 дозе) и капли (10 000 МЕ/мл интерферона альфа-2b + 0,8 мг/мл таурина). Благодаря сочетанию двух активных компонентов препарат обладает широким спектром действия: иммуномодулирующим, противомикробным, противовирусным, регенерирующим и репаративным, противовоспалительным, мембранопротективным и антиоксидантным действиями. В клинических исследованиях показано, что интерферон альфа-2b + таурин (Генферон лайт<sup>®</sup>) при использовании в любой из лекарственных форм способствовал статистически значимому сокращению сроков купирования основных симптомов ОРВИ, повышению частоты элиминации основных возбудителей ОРВИ, в том числе вируса гриппа, препятствовал развитию осложнений и уменьшал потребность в назначении симптоматической и антибактериальной терапии. Применение препарата интерферон альфа-2b + таурин (Генферон лайт<sup>®</sup>) (капли) разрешено при лечении детей с 29-дневного возраста; суппозитории — у беременных и у детей с 6 мес и старше, а назального спрея — с 14 лет.

Интерферон альфа (Интерферон человеческий лейкоцитарный<sup>®</sup>) вводится детям любого возраста интраназально или аэрозольно, а также в виде аппликаций на слизистую рта или эрозированную поверхность кожи при герпетических стоматитах или высыпаниях на коже, а при конъюнктивитах любой этиологии — в виде частых инстилляций (6–8 р/сут) в конъюнктивальный мешок.

Интерферон альфа-2a (Реаферон-ЕС-Липинт<sup>®</sup>) — в его состав входит лиофильно высушенный интерферон альфа, заключенный в липосомы. Разрешен для детей с 3-летнего возраста (Р № 000821/01). Выпускается во флаконах по 250, 500 тыс. и 1 млн МЕ и в виде геля (Инфагель<sup>®</sup>), 1 г которого содержит 10 000 МЕ ИФН. Введение препаратов интерферона наиболее эффективно у детей с низкой интерферогенной активностью, при тенденции к затяжному течению настоящего заболевания и/или указания на это в прошлом.

**Индукторы интерферонов.** Альтернативой механизму действия экзогенных интерферонов может служить индукция образования в организме собственных интерферонов в ответ на действие специальных препаратов — индукторов интерферона. Интерферон-индуцирующие свойства обнаружены у различных природных и синтетических, высоко- и низкомолекулярных веществ. Применение индукторов интерферонов является более физиологичным процессом, чем повторное введение

экзогенных интерферонов, не приводит к развитию побочных эффектов, возникающих на введение ИФН.

Для комплексного лечения и массовой профилактики гриппа и ОРВИ используется большая группа индукторов ИФН, как синтетических, так и природных. Группа синтетических препаратов представлена низкомолекулярными соединениями (ароматические углеводороды): Флуореноны [тилорон (Амиксин<sup>®</sup>) и Акриданоны [меглюмина акридонacetат (Циклоферон<sup>®</sup>), оксодигидроакридинилацетат натрия (Неовир<sup>®</sup>)], а также иммуномодулятором альфа-глутамил-триптофан + аскорбиновая кислота + бендазол (Цитовир-3<sup>®</sup>), состоящим из 3 компонентов (аскорбиновая кислота; бендазол (Дибазол<sup>®</sup>); альфа-глутамил-триптофана (Тимоген натрий<sup>®</sup>). В группу природных соединений входят: Кагоцел (низкомолекулярный полифенол), натрия дезоксирибонуклеат (Деринат<sup>®</sup>) — отечественный низкополимерный нативный иммуномодулятор и репарат; эхинацеи пурпурной травы сок (Иммунал<sup>®</sup>) — иммунокорректирующий препарат на основе эхинацеи. Индукторы интерферонов могут сочетаться с противовирусными химиопрепаратами и препаратами рекомбинантного интерферона альфа-2b (см. главу Иммунореабилитация).

**Кагоцел** (международного непатентованного наименования нет) — индуктор эндогенных интерферонов. В противоположность большинству индукторов интерферонов Кагоцел стимулирует в организме длительную продукцию интерферонов, которые (в ответ на однократное введение) циркулируют в кровотоке на терапевтическом уровне до 4–5 суток. Оказывает широкое противовирусное действие, активен не только в отношении вирусов гриппа разных типов, но и других возбудителей острых респираторных вирусных инфекций. Применяется у детей в возрасте от 3 лет для лечения и профилактики гриппа и других ОРВИ. Выпускается в таблетках.

**Тилорон (Амиксин<sup>®</sup>)** — химическое название — дигидрохлорид 2,7-бис-(диэтиламиноэтокси)-флуоренона-9. Обладает высокой антивирусной активностью, хорошей переносимостью, не токсичен в терапевтических дозах. В основе механизма действия препарата лежит стимуляция выработки в организме эндогенных интерферонов  $\alpha$ - (альфа),  $\beta$ - (бета),  $\gamma$ - (гамма) и  $\lambda$ - (лямбда). После приема внутрь максимум продукции интерферона отмечается уже через 4–24 ч, в последовательности кишечник — печень — кровь. За счет интерферониндуцирующего действия тилорон оказывает клинически значимый эффект

при различных вирусных инфекциях — гриппе и других ОРВИ. Терапевтическая эффективность при ОРВИ выражается в более быстром, по сравнению с группой плацебо, исчезновении основных симптомов заболевания, укорочении продолжительности заболевания, снижении частоты развития осложнений. Тилорон (Амиксин<sup>▲</sup>) может применяться и эффективен у детей старше 7 лет как с осложненными, так и с неосложненными формами ОРВИ.

**Анаферон детский<sup>▲</sup>.** Действующее вещество — антитела к ИФН- $\gamma$ , аффинно очищенные в релиз-активной форме. Эти антитела оказывают специфическое модифицирующее действие, вызывая конформационные (пространственные) изменения в молекуле ИФН- $\gamma$ . Кроме того, релиз-активная форма антитела к ИФН- $\gamma$  усиливает взаимодействие ИФН- $\gamma$  с его рецептором (количество ИФН- $\gamma$  связавшегося с рецептором) и изменяют аффинность взаимодействия ИФН- $\gamma$  с антителами к ИФН- $\gamma$ . Индукция ИФН- $\gamma$  является ключевым механизмом действия препарата. Так же, как и другие индукторы интерферонов, Анаферон детский<sup>▲</sup> способствует выработке эндогенных интерферонов. Однако, в отличие от классических индукторов, Анаферон детский<sup>▲</sup> оказывает избирательное влияние на продукцию эндогенных ИФН- $\alpha$  и - $\gamma$  в зависимости от присутствия вируса в организме. Избирательность действия препарата проявляется тем, что в острый период вирусной инфекции он повышает все виды продукции интерферонов (спонтанная и стимулированная/индуцированная продукция), что приводит к повышению сывороточной концентрации ИФН- $\alpha$  и - $\gamma$  до уровня, достаточного для борьбы с инфекцией. По мере элиминации вируса и в периоде реконвалесценции прямое стимулирующее влияние препарата Анаферон детский<sup>▲</sup> на интерфероногенез постепенно перестает проявляться. Это приводит к тому, что уже к моменту окончания его приема (лечебная схема предусматривает прием препарата в течение 5–7 дней) отмечается снижение содержания интерферонов в сыворотке до нормального уровня без развития состояния гипореактивности. В этот период его действие проявляется более высокими (по сравнению с плацебо) уровнями индуцированной продукции ИФН- $\alpha$  и - $\gamma$ , отражающими функциональные возможности системы ИФН в случае развития повторной инфекции. Аналогичное влияние Анаферон детский<sup>▲</sup> оказывает при его профилактическом применении. Таким образом, в зависимости от того, имеется ли контакт с вирусами, Анаферон детский<sup>▲</sup> действует по-разному. Во время инфекции препарат активно стимулирует

продукцию интерферонов, увеличивает экспрессию и связывающую способность рецепторов ИФН- $\gamma$ . Вне контакта с вирусами препарат повышает функциональные резервы системы интерферонов и поддерживает организм ребенка в состоянии высокой готовности к защите от вирусов. Вышеописанные свойства позволяют применять Анаферон детский\* повторными лечебными и профилактическими курсами без излишней стимуляции ИФН, а следовательно, без риска истощения иммунной системы и развития стадии гипореактивности, что возможно при использовании других индукторов ИФН. Этим же обусловлена и возможность применения данного препарата у пациентов из групп риска, иммунная система которых нуждается в более сбалансированном влиянии. Целесообразно включение его в программу ведения часто болеющих детей с патологией лимфоузлов, детей, страдающих атопическими заболеваниями. Длительные профилактические курсы (в течение 3 мес) в этих группах детей в 2,5 раза снижают заболеваемость ОРВИ. При этом отмечается элиминация микроорганизмов со слизистой оболочки носоглотки и достоверное повышение активности лизоцима, увеличение уровня иммуноглобулинов А и sIgА в носовом секрете. Под влиянием препарата в 2 раза сокращается частота вирус-индуцированных обострений аллергических заболеваний. В настоящее время существует несколько форм выпуска препарата: таблетки и жидкая форма (капли).

Новый препарат **Эргоферон\***, созданный также на основе релиз-активных антител, кроме антител к ИФН $\gamma$ , имеет антитела к CD4+ и гистамину. Трехкомпонентный состав Эргоферона\* позволяет воздействовать на различные механизмы инфекционно-воспалительного процесса и формировать полноценный противовирусный ответ широкого спектра, препарат обладает усиленным противовирусным действием, противовоспалительной и антигистаминной активностью. Антитела к CD4+ регулируют функциональную активность CD4 рецептора, что приводит к повышению функциональной активности CD4+ лимфоцитов, нормализации иммунорегуляторного индекса CD4/CD8, а также субпопуляционного состава иммунокомпетентных клеток (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD20+). Антитела к гистамину модифицируют гистамин-зависимую активацию периферических и центральных H1-рецепторов и таким образом, снижают тонус гладкой мускулатуры бронхов, уменьшают проницаемость капилляров, что приводит к сокращению длительности и выраженности ринореи, отека слизистой оболочки носа, кашля и чихания, а также уменьшению

выраженности сопутствующих инфекционному процессу аллергических реакций за счет подавления высвобождения гистамина из тучных клеток и базофилов, продукции лейкотриенов, синтеза молекул адгезии, снижения хемотаксиса эозинофилов и агрегации тромбоцитов в реакциях на контакт с аллергеном. Эргоферон<sup>▲</sup> обладает противовирусным действием в отношении вирусов гриппа А и В, парагриппа, аденовирусов, респираторно-синцитиальных вирусов, коронавируса, герпес-вирусов (лабиальный герпес, офтальмогерпес, генитальный герпес, опоясывающий герпес, ветряная оспа, инфекционный мононуклеоз) и др. Спектр фармакологической активности Эргоферона<sup>▲</sup> включает в себя противовирусную, иммуномодулирующую, антигистаминную, противовоспалительную.

**Антибиотикотерапия.** При гриппе, как и при других ОРВИ, необходимости в назначении антибиотиков нет, они целесообразны только при подозрении на бактериальную природу воспалительного процесса в дыхательных путях. Антибиотики при гриппе назначаются по строгим показаниям:

- бактериальные осложнения (острый обструктивный гнойно-некротический ларинготрахеит/ларингит — независимо от степени крупа, синдром крупа II–IV степени, пневмония, отит, синусит, стрептококковый или другой бактериальный тонзиллит/фарингит; лимфаденит, особенно с флюктуацией, бронхит с гнойной мокротой, пневмония и др.);
- подозрение на бактериальную инфекцию у больного гриппом (когда трудно исключить развитие бактериальных инфекций — тяжелый токсикоз, температура тела 38 °С и выше в течение 3 дней и более, сильная боль в горле, налеты на миндалинах, боль в ухе, одышка без признаков бронхиальной обструкции, асимметрия хрипов при аускультации легких, лейкоцитоз в крови более  $12\text{--}15 \times 10^9/\text{л}$ ; необходимо раннее назначение антибиотиков при подозрении на бактериальные осложнения у детей в возрасте до 3 лет; однако если при последующем наблюдении и обследовании подозрение на бактериальную инфекцию не подтверждается, антибиотик следует отменить);
- тяжелые и осложненные формы гриппа;
- хронические очаги бактериальной инфекции и особенно их обострение (рецидивирующий отит, хронический гайморит, хронический пиелонефрит и др.);
- клинические признаки иммунодефицита.

**Профилактика.** Для предупреждения гриппа имеют значение организационные и противоэпидемические меры (экспозиционная профилактика):

- ранняя диагностика и изоляция больных сроком на 5 дней в отдельные комнаты, а в стационаре — в боксированные отделения;
- регулярное проветривание помещений;
- систематическая влажная уборка с 1% раствором Хлорамина<sup>▲</sup>;
- обслуживание ребенка только в марлевой маске;
- лечение больных (в условиях срочной изоляции) преимущественно в домашних условиях до полного восстановления здоровья;
- медицинское обслуживание часто болеющих детей в период эпидемии гриппа на дому с ограничением посещения поликлиники.

В период эпидемического подъема заболеваемости гриппом в детских дошкольных учреждениях новые дети в коллектив не принимаются, исключают перевод детей из группы в группу; проводят ежедневный утренний осмотр и термометрию, при малейших признаках заболевания детей в организованный коллектив не допускают. Обеспечивают тщательную изоляцию групп, отменяют общие мероприятия, по возможности уменьшают численность групп.

Ведущую роль в профилактике гриппа играет вакцинация (см. Вакцинопрофилактика гриппа). В России разрешены следующие вакцины против гриппа:

- вакцина для профилактики гриппа [инактивированная] + азоксимера бромид (Гриппол<sup>▲</sup>, Гриппол плюс<sup>▲</sup>) (гриппозная полимер-субъединичная, Россия);
- вакцина для профилактики гриппа [инактивированная] (Ультрикс<sup>▲</sup>) (расщепленная, Россия);
- вакцина для профилактики гриппа [инактивированная] (Инфлювак<sup>▲</sup>) (субъединичная, Нидерланды);
- вакцина для профилактики гриппа [инактивированная] (Ваксигрип<sup>▲</sup>) (сплит-вакцина, Франция);
- вакцина для профилактики гриппа [инактивированная] (Флюарикс<sup>▲</sup>) (сплит-вакцина, Бельгия);
- вакцина для профилактики гриппа [инактивированная] (Бегривак<sup>▲</sup>) (сплит-вакцина, Германия);
- вакцина для профилактики гриппа [инактивированная] (Агриппал S1<sup>▲</sup>) (субъединичная, Германия).

Плановую вакцинацию проводят в течение года, лучше осенью. Вакцину должны получить все группы населения начиная с 6-месячного возраста. В первую очередь вакцинацию проводят детям из групп

риска (с хроническими легочными заболеваниями, с болезнями сердца, получающим иммуносупрессивную терапию, с сахарным диабетом, с иммунодефицитом, включая инфекцию вируса иммунодефицита человека, из организованных коллективов); взрослым, ухаживающим за новорожденными и детьми до 6 мес; медицинским работникам; работникам детских дошкольных учреждений, сферы обслуживания, транспорта. Типоспецифический иммунитет вырабатывается через 7–14 сут после вакцинации и сохраняется в течение 6–12 мес. Преимуществом обладают субъединичные вакцины ввиду их более низкой реактогенности. Вакцинацию против гриппа лучше проводить ежегодно с учетом изменчивости вирусов гриппа.

Используются также следующие противовирусные и иммуномодулирующие препараты:

- интерфероны: рекомбинантный или лейкоцитарный интерферон альфа — детям с 1 года жизни по 2–5 капель в каждый носовой ход 2–4 р/сут в течение 7–10 дней;
- иммуномодуляторы: азоксимера бромид (Полиоксидоний<sup>®</sup>) — детям с 6 мес 0,1–0,15 мг/кг в сутки через день внутримышечно в течение 5–7 дней или интраназально из расчета 0,15 мг/кг в сутки в течение 5–7 дней по 1–3 капли в один носовой ход через 2–3 ч (не менее 3–4 р/сут); детям с 3 до 10 лет по ½ таблетки; после 10 лет 2 раза в день курсом 7 дней;
- римантадин — детям старше 7 лет (1–2 таблетки в день в течение 20 дней);
- лизатов бактерий смеси (*Streptococcus pneumoniae*, type I + *Streptococcus pneumoniae*, type II + *Streptococcus pneumoniae*, type III + *Streptococcus pneumoniae*, type V + *Streptococcus pneumoniae*, type VIII + *Streptococcus pneumoniae*, type XII + *Haemophilus*) (ИРС 19<sup>®</sup>) для профилактики бактериальных осложнений со стороны носоглотки: детям с 3 мес и взрослым — по 1 дозе препарата в каждый носовой ход 2 р/сут в течение 2 нед;
- лизаты микроорганизмов (*Candida albicans* + *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* + *Enterococcus faecalis* + *Enterococcus faecium* + *Fusobacterium nucleatum subsp*) (Имудон<sup>®</sup>) для профилактики осложнений со стороны ротоглотки: детям с 3 лет — по 6 таблеток для рассасывания в день, профилактический курс до 20 дней;
- Афлубин<sup>®</sup>: детям до 1 года по 1 капле, от 1 года до 12 лет по 3–5 капель 2 раза в день в течение 3 дней (экстренная профилактика) или 3 нед (плановая профилактика);
- Анаферон детский<sup>®</sup> (по 1 таблетке в день в течение не менее 3 мес).