

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ И ФАРМАЦЕВТОВ

Вестник

Ежеквартальное
издание

№ 2
2024

ФЕРОНА



*Как помочь ребенку оставаться здоровым.
Интерферон как стандарт профилактики
и лечения рецидивирующих респираторных инфекций*

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ¹

- Лечение гриппа и ОРВИ, в том числе осложненных бактериальными инфекциями
- Профилактика гриппа и ОРВИ²
- Лечение герпетической инфекции
- Лечение урогенитальных инфекций (хламидиоз, уреаплазмоз, трихомониаз, гарднереллез, бактериальный вагиноз, кандидоз, микоплазмоз, ЦМВИ, ПВИ)
- Лечение неонатальных инфекций (ЦМВИ, герпес и др.), сепсиса, пневмоний и менингитов, в том числе у недоношенных детей
- Лечение вирусных менингитов
- Лечение хронического бактериального простатита

для медицинских работников и фармацевтов



ВИФЕРОН® Суппозитории

¹ Инструкции по медицинскому применению Р N000017/01, Р N001142/02 и Р N001142/01.

² ВИФЕРОН® Гель.



Smart Pharma Awards 2021
1 место в номинации
«Противовирусный препарат №1
для лечения и профилактики гриппа
и ОРВИ у детей с первых дней жизни
и беременных женщин»



Russian Pharma Awards 2022
1 место в номинации
«Доверие профессионалов
в защите здоровья матери и
ребенка от вирусных инфекций»



Russian Pharma Awards 2023
1 место в номинации
«Препарат выбора для часто
и длительно болеющих детей»



Производится в соответствии
с международными стандартами
качества GMP³

³ Заключение Минпромторга России о соответствии производства международным стандартам качества GMP.



Уважаемые коллеги!

Наш номер посвящен одной из самых острых сегодня тем — лечению рецидивирующих респираторных инфекций (РРИ) у детей. Эта проблема не только медицинская, но и социальная: она затрагивает и детей, и их родителей. Разработка эффективных подходов к ведению маленьких пациентов, которые болеют чаще и дольше, чем их ровесники, — одна из важнейших задач современной педиатрии, помочь решить которую могут препараты интерферона.

Интерфероны — естественные белки, которые вырабатываются организмом в ответ на внедрение возбудителя и играют ключевую роль в противомикробном ответе. К сожалению, у детей, особенно у часто болеющих, наблюдается дефицит этих важнейших элементов иммунной системы, необходимых для защиты от вирусов. Поэто-

му заместительная терапия препаратами интерферона — патогенетически обоснованное решение данной проблемы. В нашем журнале мы собрали самые актуальные материалы на эту тему.

Исследования доказывают, что включение препаратов интерферона в комплексную терапию часто и длительно болеющих детей дает впечатляющие результаты. Для этих пациентов была разработана и тщательно протестирована модифицированная схема лечения ОРВИ. Статья, написанная группой авторов под руководством к. м. н. Е.Б. Павловой и д. м. н., профессором В.Н. Тимченко, основана на данных двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, которое проходило в течение 5 лет в 13 научно-медицинских центрах РФ. Она описывает эффекты нового режима дозирования препарата ВИФЕРОН® в терапии гриппа и других ОРВИ у детей разного возраста с повышенным риском формирования осложнений и длительного течения заболевания.

Одной из «невидимых» причин частых и длительных болезней является вирус герпеса. Статья д. м. н., профессора И.М. Османова освещает встречаемость герпесвирусных инфекций у часто болеющих респираторными инфекциями детей и раскрывает возможности, которые дает включение препаратов интерферона в комплексную терапию сочетанных вирусно-бактериальных инфекций.

В рубрике «Между коллегами» мы публикуем интервью с д. м. н. Асией Ильдусовной Сафиной. Она рассказала о данных собственной врачебной практики, основанной на научных и клинических исследованиях, об эффектах применения препаратов интерферона в системных и местных формах при лечении и профилактике вирусных инфекций у часто болеющих маленьких пациентов.

В рубрике «Персона» мы расскажем о легенде отечественной педиатрии. До второй половины XIX века в распоряжении врачей в России была только переводная литература по детским болезням. Человек, которого мы сегодня представляем, все изменил. Именно он создал первые отечественные учебники по педиатрии, и уже их стали переводить на многие европейские языки. Его именем названа самая известная в России детская клиника. Конечно, это Нил Федорович Филатов — врач, ученый и человек, который искренне любил детей.

С уважением,
главный редактор журнала «Вестник Ферона»,
научный руководитель компании «Ферон»,
доктор биологических наук, профессор,
заслуженный деятель науки РФ В.В. Малиновская



РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор –

В.В. Малиновская, доктор биологических наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, дважды лауреат Премии Правительства РФ, почетный доктор ДНКЦИБ ФМБФ России, заведующая лабораторией онтогенеза и коррекции системы интерферона ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи» МЗ РФ
Г.А. Галезов, доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории химиотерапии вирусов, председатель проблемной комиссии химиотерапии вирусов НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского МЗ РФ
И.Н. Захарова, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии Российской медицинской академии последипломного образования (РМАПО) МЗ РФ

М.В. Дегтярева, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой неонатологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

О.В. Зайцева, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии Московского государственного медико-стоматологического университета

Л.Н. Мазанкова, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней Российской медицинской академии последипломного образования (РМАПО) МЗ РФ, заслуженный врач РФ

Г.А. Самсыгина, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, председатель редакционного совета журнала «Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского»

Х.С. Ибишев, доктор медицинских наук, профессор кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

125424, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 73
Тел.: 8 (499) 193-07-03, e-mail: info@viferon.ru
сайт: http://www.viferon.ru
Издатель: ООО «Медиа-Сервис»,
11024, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Лефортово, ул. Авиамоторная, д. 50, стр. 2, помещ. 29/2
Тел.: +7 (495) 988-18-06 | vashagazeta.com
E-mail: ask@vashagazeta.com
Фото: Shutterstock/FOTODOM, РИА Новости
Фото на обложке: PeopleImages.com - Yuri A/Shutterstock/FOTODOM
Бесплатная тематическая рассылка по специалистам.

Зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).
Рег. номер: ПИ №ФС77-40988 от 16 июля 2010 г.

Тираж: 5000 экз.

Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.
Отпечатано в типографии ООО «Юнион Принт»: 603022, г. Нижний Новгород, ул. Окский Съезд, д. 2

Аудитория: 18+

ACTUALIZATIO / Актуально

Рецидивирующие респираторные инфекции (РРИ) у детей.....3
Recurrent respiratory infections in children

CONSILIUM / Консилиум

Эффективность нового режима дозирования препарата ВИФЕРОН® в терапии гриппа и других ОРВИ у детей разного возраста с нарушениями в состоянии здоровья
Е.Б. Павлова, В.Н. Тимченко, М.Д. Субботина, Н.В. Павлова, Т.М. Чернова, А.Н. Назарова, А.В. Фёдорова, Е.Н. Выжлова, А.Н. Шувалов, В.В. Малиновская.....6
VIFERON new dosage administration efficiency in influenza and ARVI treatment in children with health disorders in different ages
E.B. Pavlova, V.N. Timchenko, M.D. Subbotina, N.V. Pavlova, T.M. Chernova, A.N. Nazarova, A.V. Fyodorova, E.N. Vyzhlova, A.N. Shuvalov, V.V. Malinovskaya

ACTUALIZATIO / Актуально

К чему приводят частые и длительные болезни ребенка?.....18
What do frequent and chronic illnesses in children lead to?
Профилактика ОРВИ у часто и длительно болеющих детей.....19
ARVI prophylaxis in frequently and chronically ill children

CONSILIUM / Консилиум

Герпесвирусные инфекции у детей, часто болеющих острыми респираторными заболеваниями: возможности улучшения диагностики и терапии
И.М. Османов, Л.Н. Мазанкова, С.Н. Борзакова, А.В. Винокуров.....20
Herpes virus infections in children frequently ill with acute respiratory diseases: diagnosis and therapy improvement opportunities
I.M. Osmanov, L.N. Mazankova, S.N. Borzakova, A.V. Vinokurov

ACTUALIZATIO / Актуально

Микст-инфекции как причина затяжных и рецидивирующих инфекций у детей.....34
Mixed infections as a reason of frequent and chronic infections in children
Герпесвирусные инфекции как триггер рецидивирующих респираторных заболеваний у детей.....35
Herpes virus infections as a trigger of frequent respiratory diseases in children

INTER COLLEGAS / Между коллегами

Рецидивирующие респираторные инфекции: как минимизировать риски у часто болеющих детей
Интервью с Асией Ильдусовной Сафиной.....36
Frequent respiratory diseases: how to mitigate the risk in frequently ill children
Interview with Asia I. Safina

PERSONA / Персона

«Лечить не болезнь, а больного»: история Нила Федоровича Филатова.....40
«Treat a patient, not a disease»: the story of Neil F. Filatov



Рецидивирующие респираторные инфекции (РРИ) у детей

Критерии определения рецидивирующих (рекуррентных) инфекций у детей¹

 1–3 года	 3–6 лет	 6–12 лет
≥6 респираторных инфекций в год (одна из которых может быть пневмонией, в том числе тяжелой)	≥5 респираторных инфекций в год (одна из которых может быть пневмонией, в том числе тяжелой)	≥3 респираторных инфекций в год (одна из которых может быть пневмонией, в том числе тяжелой)
или	или	или
≥2 легких случаев пневмонии в год, подтвержденных клинически и/или рентгенологически	≥2 легких случаев пневмонии в год, подтвержденных клинически и/или рентгенологически	≥2 легких случаев пневмонии в год, подтвержденных клинически и/или рентгенологически

kastoluza/Shutterstock/FOTODOM

NB! Категория детей с РРИ в России получила название «часто болеющие дети» (ЧБД)²



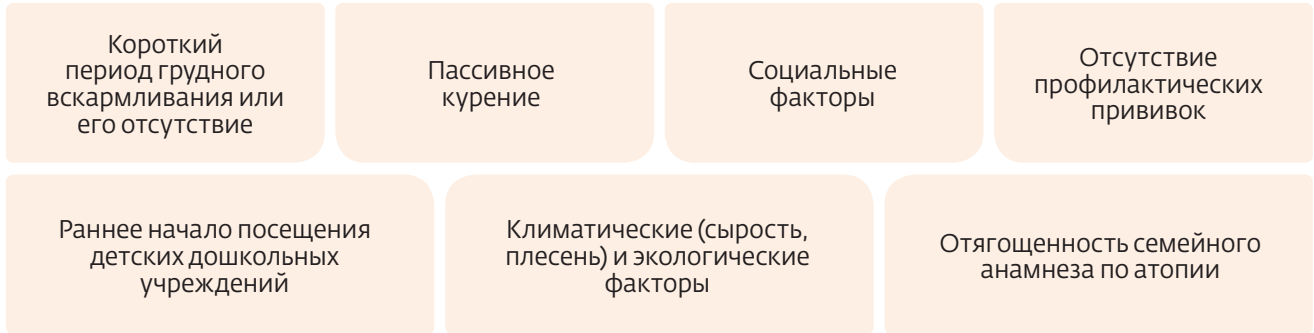
Количество респираторных инфекций увеличивается в **2–8 раз**, когда ребенок начинает посещать дошкольное учреждение³

¹ Prevention of recurrent respiratory infections / E. Chiappini, F. Santamaria, G.L. Marseglia, et al // Ital J Pediatr. 2021. 47. 211. DOI: 10.1186/s13052-021-01150-0.
² Мизгачева Н.Б. Персонализированный подход к ведению детей с рецидивирующими респираторными инфекциями: клинический опыт детского иммунолога // Эффективная фармакотерапия. – 2022. – №18 (12). – С. 44–50. DOI: 10.33978/2307-3586-2023-18-12-44-50.
³ Van Niekerk Andre & Esser M. A diagnostic approach to recurrent respiratory tract infections in childhood: Could it be primary immunodeficiency? 2015. 28. 308–312.

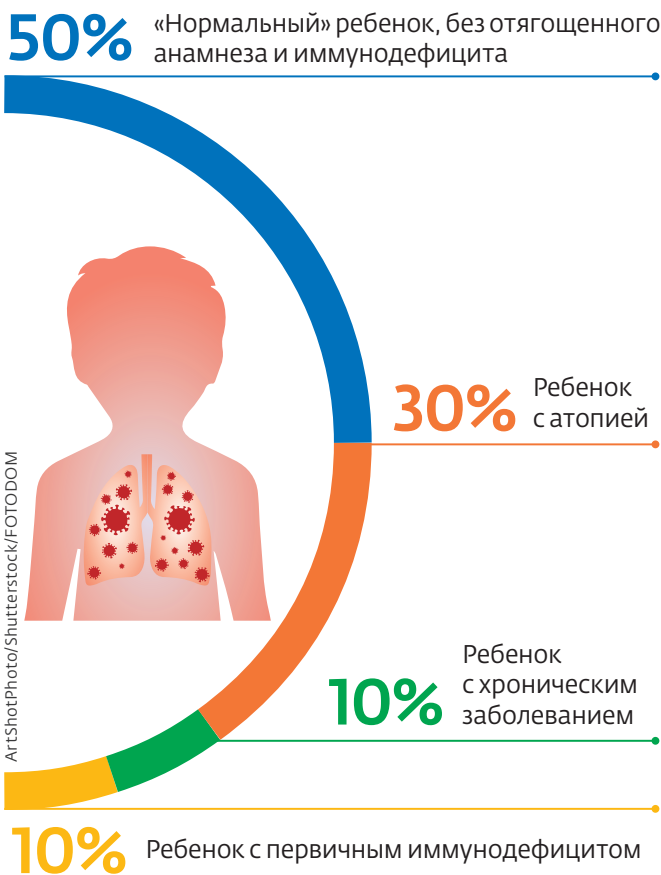


Причины РРИ у детей

Факторы риска¹



Дети с рецидивирующими инфекциями: структура пациентов (исходя из 100%)²



«Нормальный» ребенок с рецидивирующими респираторными инфекциями³

- В среднем переносит до 8 респираторных инфекций в год, преимущественно вирусных
- Средняя продолжительность симптомов составляет 8 дней, но может достигать 2 недель
- Имеет нормальный рост и развитие, быстро реагирует на лечение и полностью восстанавливается
- Обычно переносит не более 1 эпизода пневмонии или не более 2 эпизодов неосложненного среднего отита в первые 3 года жизни
- Имеет возрастные и конституциональные особенности иммунного реагирования

¹ Schaad U.B., Esposito S., Razi C.H. *Diagnosis and Management of Recurrent Respiratory Tract Infections in Children: A Practical Guide*. Arch Pediatr Infect Dis. 2016. 4 (1). e31039.

² Van Niekerk, Andre & Esser M. *A diagnostic approach to recurrent respiratory tract infections in childhood: Could it be primary immunodeficiency?* 2015. 28. 308–312.

³ Bush A. *Recurrent Respiratory Infections* // Pediatric Clinics of North America. 2009. 56 (1). 67–100. DOI: 10.1016/j.pcl.2008.10.004.

Факторы, способствующие возникновению РРИ у детей

Возрастные и конституциональные особенности иммунного реагирования у детей¹



Физические:

- малые размеры тела;
- ограниченность резервных возможностей;
- узость дыхательных путей.



Генетические:

- гены, контролирующие тип и степень иммунного ответа;
- гены, отвечающие за ограничение вирусной нагрузки.



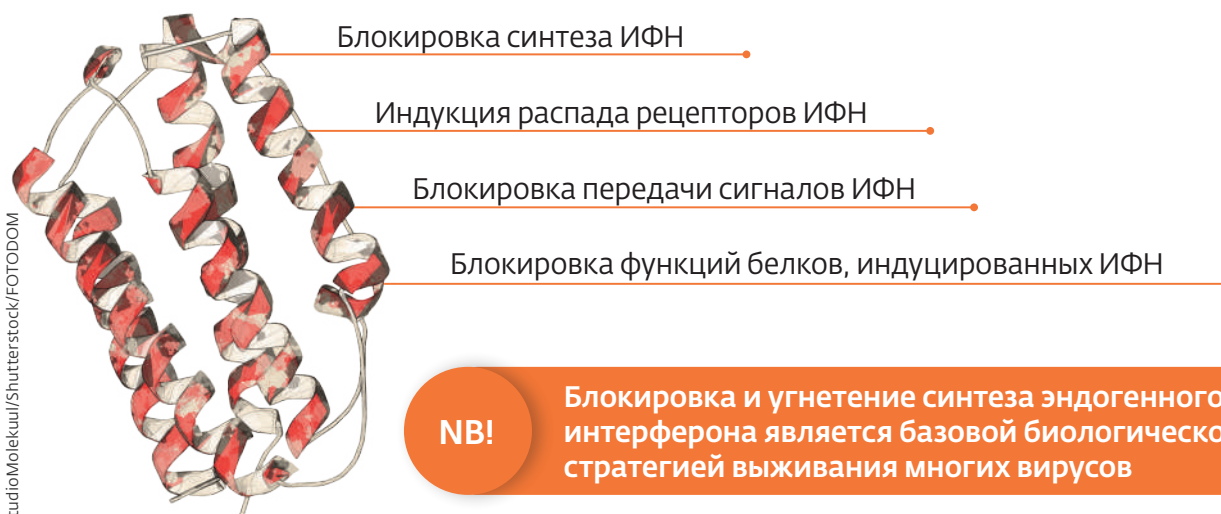
Иммунные:

- иммуносупрессия/ гипореактивность иммунной системы;
- отсутствие иммунной памяти;
- недостаточность врожденного и адаптивного иммунного ответа, **в первую очередь системы интерферона (ИФН).**

NB!

У детей в возрасте от 1 месяца до 1 года способность к продукции ИФН снижена в **9 раз**, от 1 года до 3 лет – в **6 раз** по сравнению со взрослыми²

Влияние инфекционного фактора на работу системы интерферона¹



NB!

Блокировка и угнетение синтеза эндогенного интерферона является базовой биологической стратегией выживания многих вирусов

¹ Tregoning J.S., & Schwarze J. Respiratory viral infections in infants: causes, clinical symptoms, virology, and immunology // *Clinical microbiology reviews*. 2010. 23 (1). 74–98. DOI: 10.1128/CMR.00032-09

² Малиновская В.В. Особенности системы интерферона в онтогенезе. Система интерферона в норме и при патологии. – М.: Медицина, 1996. – С. 117–134.



Эффективность нового режима дозирования препарата ВИФЕРОН® в терапии гриппа и других ОРВИ у детей разного возраста с нарушениями в состоянии здоровья

Е.Б. ПАВЛОВА¹, В.Н. ТИМЧЕНКО¹, М.Д. СУББОТИНА¹, Н.В. ПАВЛОВА¹, Т.М. ЧЕРНОВА¹, А.Н. НАЗАРОВА¹, А.В. ФЁДОРОВА¹, Е.Н. ВЫЖЛОВА², А.Н. ШУВАЛОВ², В.В. МАЛИНОВСКАЯ²

ЦЕЛЬ: изучение эффективности и безопасности нового режима дозирования препарата ВИФЕРОН®, суппозитории ректальные, в терапии гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) у детей от 1 месяца до 18 лет, имеющих отклонения в состоянии здоровья (относящихся к II–IV группам здоровья).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ. Проведено двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с участием 260 детей в возрасте от 1 месяца до 18 лет II–IV групп здоровья, больных гриппом и другими ОРВИ, которые были рандомизированы в 2 группы: 129 человек 1-й группы получали ВИФЕРОН®, суппозитории ректальные, 131 человек 2-й группы – плацебо по одной из трех схем терапии в соответствии с возрастом. Все пациенты получали стандартную терапию: жаропонижающие препараты, антиконгестанты, муколитики, при необходимости антигистаминные и антибактериальные препараты. Клинико-лабораторное наблюдение проводилось в течение 10 дней терапии и далее через 1, 3 и 6 месяцев после начала лечения. Статистическая обработка проводилась с помощью статистического программного обеспечения Statistica 13.0, нулевые гипотезы отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Включение препарата ВИФЕРОН®, суппозитории ректальные, в комплексную терапию гриппа и других ОРВИ у детей II–IV групп здоровья по сравнению с плацебо достоверно сокращает на 2,82 дня срок наступления улучшения состояния ($p = 0,0001$, тест Тьюки), на 2,85 дня – выздоровление ($p = 0,0001$, тест Тьюки), способствует уменьшению в 3,5 раза доли пациентов с осложнениями ($p < 0,001$), а также позволяет значительно снизить количество эпизодов гриппа и других ОРВИ в период последующего наблюдения через 1, 3 и 6 месяцев после терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Комплексная терапия гриппа и других ОРВИ у детей, имеющих функциональные и морфофункциональные отклонения в состоянии здоровья (II–IV группы здоровья), с использованием препарата ВИФЕРОН®, суппозитории ректальные, по модифицированной схеме с применением более высоких доз и с большей длительностью терапии позволяет сократить срок наступления улучшения и общего выздоровления пациентов, снизить количество осложнений гриппа и других ОРВИ, сократить количество повторных эпизодов заболевания в период последующего наблюдения через 1, 3 и 6 месяцев после проведенного лечения.

Ключевые слова: ВИФЕРОН®, дети, иммунитет, интерферон, грипп, острые респираторные вирусные инфекции

Библиографическая ссылка: Павлова Е.Б., Тимченко В.Н., Субботина М.Д., Павлова Н.В., Чернова Т.М., Назарова А.Н., Федорова А.В., Выжлова Е.Н., Шувалов А.Н., Малиновская В.В. Эффективность нового режима дозирования препарата ВИФЕРОН® в терапии гриппа и других ОРВИ у детей разного возраста с нарушениями в состоянии здоровья. Вопросы практической педиатрии. 2023; 18(4): 51–60. DOI: 10.20953/1817-7646-2023-4-51-60.

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет

² Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи, Москва

Грипп и другие острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) являются актуальной проблемой здравоохранения из-за высокого уровня заболеваемости, значительно превосходящего уровень других инфекционных заболеваний, а также опасности развития тяжелых форм, осложнений и возможности неблагоприятных исходов [1]. **Повышенному риску негладкого течения респираторных инфекций подвержены дети с отклонениями в состоянии здоровья.** Согласно официальной статистике и результатам исследований, на протяжении последних десятилетий наблюдаются стойкие тенденции ухудшения состояния здоровья детей и подростков. Имеются данные, что у 90–95% детей дошкольного возраста отмечаются функциональные отклонения и хронические заболевания и лишь 7–10% дошкольников являются абсолютно здоровыми (I группа здоровья), в дальнейшем у школьников с возрастом данный показатель еще снижается [2–6]. Клинико-иммунологические исследования показали, что состояние иммунной системы детей, в частности интерфероногенез, в настоящее время также значительно ухудшилось по сравнению с 1980–1990-ми годами [7]. В случае заболевания гриппом или другими ОРВИ имеющиеся нарушения в функционировании системы интерферона (ИФН) у детей с отклонениями в состоянии здоровья усугубляются: снижается способность к продукции иммунокомпетентными клетками ИФН-α, -γ, а также функциональная активность натуральных киллеров [8–11]. Клинически респираторная инфекция у детей II и выше групп здоровья характеризуется склонностью к затяжному течению, частыми осложнениями, присоединением вторичных инфекций, высокой вероятностью повторных эпизодов ОРВИ [6, 12, 13]. Приведенные данные свидетельствуют о том,

Halfpoint/Shutterstock/FOTODOM



В терапии респираторных вирусных инфекций в качестве этиотропного средства обоснованно широко используется препарат ВИФЕРОН®

что необходим дифференцированный подход к лечению респираторных инфекций у детей, принадлежащих к разным группам здоровья.

В терапии респираторных вирусных инфекций в качестве этиотропного средства обоснованно широко используется препарат ВИФЕРОН®, имеющий в составе комплекс интерферон альфа-2b человеческого рекомбинантного и высокоактивных антиоксидантов: α-токоферола ацетата (витамин E), витамина C (аскорбиновая кислота и ее соль аскорбат натрия). **Высокая эффективность и безопасность разных схем использования препарата ВИФЕРОН® доказана в ряде клинических исследований** [9, 11, 14–17]. В то же время существует необходимость подбора оптимального режима дозирования препарата детям разного возраста с нарушениями в состоянии здоровья в силу особенностей антропометрических показателей и системы интерфероногенеза.

Целью исследования явилось изучение эффективности и безопасности нового режима дозирования препарата ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные в терапии гриппа и других ОРВИ у детей от 1 месяца до 18 лет, имеющих отклонения в состоянии здоровья (II–IV группы здоровья).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Анализируемые данные получены в рамках рандомизированного двойного слепого многоцентрового плацебо-контролируемого исследования клинической эффективности и безопасности препарата ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные в терапии гриппа и других ОРВИ у детей, имеющих функциональные и морфофункциональные отклонения в состоянии здоровья (II–IV группы здоровья) [18].



№ п/п	Клинический признак	Степень выраженности	Балл
1	Гипертермия	>39,5 °С	5
		38,6°С–39,5 °С	3
		37,6°С–38,5 °С	2
		37,1°С–37,5 °С	1
2	Интоксикация	Сильно выражена	5
		Выражена умеренно	3
		Слабо выражена	2
		Отсутствует	0
3	Ринорея	Заложенность носа	4
		Значительное количество отделяемого	2
		Среднее количество отделяемого	1
		Отсутствие/малое количество отделяемого	0
4	Гиперемия ротоглотки и миндалин	Сильно выражена	2
		Выражена умеренно	1
		Отсутствует/слабо выражена	0
5	Кашель	Непродуктивный частый	2
		Непродуктивный редкий	1
		Продуктивный частый	3
		Продуктивный редкий	2
		Отсутствует	0
6	Дыхательная недостаточность	I степень	1
		II степень	4
		Отсутствует	0
7	Бронхообструктивный синдром	Выражен	5
		Отсутствует	0
8	Стенозирующий ларинготрахеит/ ларинготрахеобронхит	I степень	1
		II степень	3
		Отсутствует	0
Максимальное количество баллов в сутки 5			31

Таблица 1. Мультипараметрическая таблица оценки состояния пациентов

Исследование проводилось в 2013–2022 годах в 13 исследовательских центрах в соответствии с законодательными нормативными требованиями и принципами, изложенными в Хельсинской декларации о надлежащей клинической практике [19, 20].

Критериями включения в исследование явились: возраст детей от 1 месяца до 18 лет; наличие функциональных и морфофункциональных отклонений в состоянии здоровья (II–IV группа здоровья); диагноз «грипп» или «ОРВИ» средней степени тяжести, установленный на основании клинических данных; госпитализация в стационар не позднее 72 часов с момента заболевания; отсутствие указаний на применение иммуномодулирующих препаратов в течение последних 2 недель до начала исследования; информированное согласие на участие в исследовании, подписанное пациентом / законным представителем. В исследование включены 284 ребенка в возрасте от 1 месяца до 18 лет, которые были рандомизированы в 2 одинаковые по численности группы: с момента включения пациенты группы 1 получали препарат исследования ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные и стандартную терапию (жаропонижающие препараты, антиконгестанты, при необходимости муколитики, бронхолитики, антигистаминные и антибактериальные лекарственные средства), группы 2 – плацебо и стандартную терапию. 24 человека выбыли на разных этапах наблюдения, в основном по причине желания выйти из исследования. Всего полностью завершили процедуры исследования 260 детей, из них 129 в группе 1 (ВИФЕРОН®) и 131 в группе 2 (плацебо). В каждой из 2 групп дети разделены на три возрастные подгруппы: от 1 месяца до 3 лет включительно (1-я подгруппа, n = 104), от 3 до 7 лет включительно (2-я подгруппа, n = 75), от 7 до 18 лет (3-я подгруппа, n = 81).

Исследуемый препарат ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные (ИФН-α2b) 150 000 МЕ, 500 000 МЕ, 1 000 000 МЕ или плацебо применяли по 1 суппозиторию 2 раза в сутки через 12 часов в течение 10 дней. В зависимости от возрастной подгруппы использовали 3 схемы дозирования препарата:

- для детей в возрасте 1–3 лет: 500 000 МЕ 2 раза в день в течение 5 дней, далее 150 000 МЕ 2 раза в день в течение 5 дней;
- для детей в возрасте 3–7 лет: 500 000 МЕ 2 раза в день в течение 5 дней, далее 500 000 МЕ 1 раз в день утром и 150 000 МЕ 1 раз в день вечером в течение 5 дней;
- для детей в возрасте 7–18 лет: 1 000 000 МЕ 1 раз в день утром и 500 000 МЕ 1 раз в день вечером в течение 5 дней, далее 500 000 МЕ 2 раза в день в течение 5 дней.

Продолжительность ежедневного клинического наблюдения за пациентами составила 11 дней. В специально разработанных регистрационных картах фиксировали все симптомы заболевания, выраженность которых оценивали в баллах с помощью мультипараметрической таблицы (табл. 1). Регистрировали также данные лабораторных исследований, сведения о переносимости препаратов и наличии нежелательных явлений (НЯ). Время последующего наблюдения составило 6 месяцев: через 1, 3 и 6 месяцев от начала лечения учитывали новые эпизоды заболеваний, осложнения.

Для идентификации вирусов гриппа и других ОРВИ использовали соскоб со слизистой носоглотки с последующим определением ДНК/РНК возбудителя инфекции методом полимеразной

Показатели	Группа 1 (ВИФЕРОН®)		Группа 2 (Плацебо)		p-value*
	M ± SD	Me [Q1; Q3]	M ± SD	Me [Q1; Q3]	
	n = 129		n = 131		
Вес	22,18 ± 15,68	16,5 [11,5; 25,0]	23,83 ± 15,62	18,0 [13,0; 29,5]	0,145
Рост	108,59 ± 30,71	102,0 [85,0; 130,0]	111,87 ± 29,19	107,0 [90,5; 131,5]	0,261
Индекс массы тела	16,96 ± 3,07	16,62 [14,97; 18,58]	17,3 ± 3,16	16,69 [15,21; 18,77]	0,480
Возраст	5,26 ± 4,57	3,58 [1,58; 7,33]	5,74 ± 4,46	4,33 [2,12; 8,17]	0,281

M – среднее значение, SD – стандартное отклонение, Me – медиана, Q1–Q3 – межквартильный размах.

* p-значение согласно критерию Манна – Уитни или критерию χ².

Таблица 2. Демографические и антропометрические показатели пациентов, включенных в исследование



Факторы риска развития заболевания	Группа 1 (ВИФЕРОН®)		Группа 2 (Плацебо)	
	n = 129		n = 131	
	абс.	%	абс.	%
Аллергические реакции/заболевания (аллергический ринит, пищевая аллергия, непереносимость лекарственных препаратов, аллергический дерматит)	33	25,6	28	21,4
Дисбактериоз кишечника, дискинезия желчевыводящих путей, функциональные нарушения ЖКТ	29	22,5	42	32,1
Расстройства центральной нервной системы (невротические, астенические и др.)	26	20,2	20	15,3
Малые аномалии развития сердца	21	16,3	19	14,5
Гипертрофия аденоидов	11	8,5	7	5,3
Нарушения осанки (кифоз, лордоз), плоскостопие	7	5,4	10	7,6
Бронхиальная астма	6	4,7	8	6,1
Прочие	19	14,7	26	19,8
Всего	152		160	

Таблица 3. Частота сопутствующей патологии у пациентов, включенных в исследование

цепной реакции (ПЦР). Лабораторное обследование включало также клинический анализ крови, общий анализ мочи в 1-й и 11-й дни наблюдения. Исследования проводились в лабораториях исследовательских центров и в лаборатории ООО «Научно-методический центр клинической лабораторной диагностики Ситилаб».

В качестве основного критерия оценки эффективности использовался срок наступле-

ния улучшения, который оценивался на основании положительной динамики основных клинических симптомов заболевания на фоне проводимой терапии. В качестве дополнительных критериев оценивали долю пациентов с осложнениями гриппа и других ОРВИ, связанными с присоединением вторичных инфекций, и оценку влияния проводимой терапии на частоту повторных эпизодов гриппа или других ОРВИ в период последующего наблюдения через 1, 3 и 6 месяцев после проведенного лечения.

Статистическая обработка и оформление результатов анализа проводились с помощью статистического программного обеспечения Statistica 13.0 (StatSoft, США), R (версия 4.0.3) программ MS Word 10 и MS Excel 10. Тип распределения переменных проверяли графическим способом и с помощью критерия Шапиро – Уилка. Для непрерывных переменных вычисляли медиану (Me), нижний (Q1) и верхний (Q3) квартили, выборочное среднее (M), стандартное отклонение (SD), размах (минимум – максимум). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Всего исследование завершили 260 пациентов (161 мальчик и 99 девочек), возраст самого



Stock-Asso/Shutterstock/FOTODOM

младшего ребенка составил 2 месяца (0,17 лет), старшего – 17 лет 2 месяца (17,17 лет). На фоне стандартной терапии 129 человек (83 мальчика и 46 девочек) 1-й группы в качестве этиотропного средства получали ВИФЕРОН®, 131 человек (78 мальчиков и 53 девочки) 2-й группы – плацебо. 1-ю возрастную подгруппу составили 104 пациента (56 принимали ВИФЕРОН®, 48 – плацебо), 2-ю подгруппу – 75 детей (39 принимали ВИФЕРОН®, 36 – плацебо), 3-ю подгруппу – 81 пациент (34 получали ВИФЕРОН®, 47 – плацебо). Дети в группах терапии были сопоставимы по полу, возрасту, весу и росту (табл. 2).

Методом ПЦР ДНК/РНК возбудителей респираторных инфекций в отделяемом из носоглотки удалось верифицировать у 113 (43,5%) из 260 пациентов, в большинстве случаев выявлены моноинфекции, однако у 11 (9,7%) детей одновременно диагностировано наличие 2, 3 и даже 4 вирусов. Наиболее часто среди возбудителей ОРВИ идентифицировали риновирус, бокавирус и респираторно-синцитиальный вирус (38, 27 и 20 случаев соответственно), реже – аденовирусы групп В, С, Е (14 случаев), метапневмовирус (13 случаев), вирусы гриппа А (12 случаев) и В (6 случаев), вирусы парагриппа 1–4-го типов (20 случаев).

В соответствии с критериями включения в исследование были рандомизированы дети, име-

ющие отклонения в состоянии здоровья, часто и длительно болеющие, поэтому сопутствующие заболевания отмечены у всех пациентов. Всего у 260 детей зафиксировано 312 случаев сопутствующих заболеваний: 152 в 1-й группе и 160 – во 2-й. Более половины детей относились к категории часто и длительно болеющих – 165 (63,5%) из 260, из них в группе 1 (ВИФЕРОН®) – 83 (64,3%), в группе 2 (плацебо) – 82 (62,6%). Аллергоанамнез отягощен у 33 (25,6%) пациентов группы 1 (ВИФЕРОН®) и 28 (21,4%) группы 2 (плацебо), чаще отмечали аллергические реакции на пищевые продукты, реже – на бытовые аллергены, лекарственные препараты. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (дисбактериоз кишечника, дискинезия желчевыводящих путей) имели 29 человек в группе 1 и 42 – в группе 2, различные отклонения в развитии центральной нервной системы – 26 и 20, малые аномалии развития сердца – 21 и 19 соответственно. Реже отмечены гипертрофия носоглоточной миндалины, бронхиальная астма, нарушения осанки, плоскостопие и др. (табл. 3). Большинство из сопутствующих заболеваний находилось вне стадии обострения и отдельной терапии не требовало.

На момент включения в исследование все дети имели симптомы респираторной инфекции: ринорею, гиперемию ротоглотки и нёбных миндалин, кашель, симптомы интоксикации.

Суммарный балл/ количество детей	Группа 1 (ВИФЕРОН®)		Группа 2 (Плацебо)		P-value*
	M ± SD	Me [Q1; Q3]	M ± SD	Me [Q1; Q3]	
	n = 129		n = 131		
Суммарный балл	10,76 ± 2,9	10,0 [9,0; 12,0]	10,73 ± 2,63	10,0 [9,0; 12,0]	0,981
Подгруппа 1 (возраст 1 мес. – 3 года)					
Количество	56		48		
Суммарный балл	10,7 ± 3,11	10,0 [8,0; 13,0]	10,65 ± 3,01	10,0 [8,0; 12,25]	1,000
Подгруппа 2 (возраст 3–7 лет)					
Количество	39		36		
Суммарный балл	11,28 ± 2,9	11,0 [10,0; 12,5]	11,57 ± 2,57	11,0 [10,0; 13,0]	1,000
Подгруппа 3 возраст 7–18 лет)					
Количество	34		47		
Суммарный балл	10,26 ± 2,39	10,0 [9,0; 11,0]	10,15 ± 1,99	10,0 [9,0; 11,0]	1,000

M – среднее значение, SD – стандартное отклонение, Me – медиана, Q1–Q3 – межквартильный размах.

* p-значение согласно критерию Манна – Уитни.

Таблица 4. Суммарный балл выраженности симптомов ОРВИ в группах пациентов при включении в исследование



Количество дней/детей	Группа 1 (ВИФЕРОН®)		Группа 2 (Плацебо)		p-value*
	M ± SD	Me [Q1; Q3]	M ± SD	Me [Q1; Q3]	
	n = 129		n = 131		
Дни	5,03 ± 0,89	5,0 [4,0; 6,0]	7,85 ± 1,83	8,0 [6,0; 9,0]	0,000
Подгруппа 1 (возраст 1 мес. – 3 года)					
Дни	56		48		
Дни	5,05 ± 0,89	5,0 [4,0; 6,0]	8,48 ± 1,77	9,0 [7,0; 10,0]	0,000
Подгруппа 2 (возраст 3–7 лет)					
Дни	39		36		
Дни	5,1 ± 0,96	5,0 [4,0; 6,0]	8,08 ± 1,8	8,0 [6,0; 10,0]	0,000
Подгруппа 3 (возраст 7–18 лет)					
Дни	34		47		
Дни	4,91 ± 0,78	5,0 [4,0; 5,0]	7,02 ± 1,58	6,0 [6,0; 9,0]	0,000

M – среднее значение, SD – стандартное отклонение, Me – медиана, Q1–Q3 – межквартильные размах.

* p-значение согласно критерию Манна – Уитни.

Таблица 5. Сроки наступления улучшения общего состояния пациентов разного возраста в зависимости от проводимой терапии

Температура тела была повышена у большинства пациентов, лишь у 26 человек гипертермия отсутствовала. Редко имели место дыхательная недостаточность, бронхообструктивный синдром, развитие острого стенозирующего ларинготрахеита. Выраженность симптомов острой респираторной инфекции оценивали с помощью мультипараметрической таблицы: средний балл в группе 1 составил $10,76 \pm 2,9$, в группе 2 – $10,73 \pm 2,63$, пациенты в группах терапии с учетом возрастных подгрупп сопоставимы по проявлениям острой респираторной инфекции, значимых отличий не выявлено (табл. 4). Осложнения гриппа или других ОРВИ (бронхообструктивный синдром и стенозирующий ларинготрахеобронхит) в момент включения пациентов в исследование диагностированы у 45 (34,9%) детей группы 1 и 42 (32,1%) – группы 2 ($p = 0,860$), других осложнений, в т. ч. тяжелых, не отмечено. Частота гриппа или других ОРВИ с осложнением в двух группах на момент начала исследования сопоставима.

Таким образом, популяции пациентов в сравниваемых группах были статистически однородны по основным демографическим и антропометрическим показателям, а также клиническим проявлениям респираторной инфекции на момент начала терапии.

Эффективность терапии больных гриппом и другими ОРВИ оценивали на основании положительной динамики клинических симптомов заболевания. Первичным критерием эффективности являлся срок наступления улучшения общего состояния больного. За улучшение принимали устойчивое снижение суммарного балла оценки состояния больного, полученного с помощью мультипараметрической таблицы, до минимального значения (0–1 балл) при отсутствии повторных увеличений суммарного балла в период наблюдения. **Срок наступления улучшения в группе 1 (ВИФЕРОН®) составил $5,03 \pm 0,89$ дня и был достоверно короче, чем в группе плацебо – $7,85 \pm 1,83$ дня ($p = 0,000$).** Сравнительная оценка данного показателя в возрастных подгруппах также свидетельствует о преимуществе терапии с препаратом ВИФЕРОН® над плацебо: улучшение у детей в возрасте 1 месяца – 3 лет регистрировали на $5,05 \pm 0,89$ день по сравнению с $8,48 \pm 1,77$ днем ($p = 0,000$), в возрасте 3–7 лет – на $5,1 \pm 0,96$ день по сравнению с $8,08 \pm 1,8$ днем ($p = 0,000$), 7–18 лет – на $4,91 \pm 0,78$ день по сравнению с $7,02 \pm 1,58$ днем ($p = 0,000$). Оценка разницы в сроках наступления улучшения состояния детей в группах терапии с помощью дисперсионного анализа подтвердила преимущество препарата ВИФЕРОН® над плацебо: улучшение в группе 1 (ВИФЕРОН®)

наступало достоверно на 2,82 дня быстрее, чем у больных в группе плацебо ($p = 0,0001$, тест Тьюки) (табл. 5). Результаты дисперсионного анализа показателя в двух группах приведены на рис. 1. Разница в сроках наступления улучшения, свидетельствующая о превосходстве исследуемого препарата над плацебо, оказалась наибольшей в возрастной подгруппе 1 (1 месяца – 3 года) – 3,43 дня ($p = 0,0001$, тест Тьюки), у детей 3–7 лет данный показатель составил 2,98 дня ($p = 0,0001$, тест Тьюки), 7–18 лет – 2,11 дня ($p = 0,0001$, тест Тьюки).

Оценка срока выздоровления, определяемого как время наступления полного отсутствия симптомов респираторной инфекции, показала, что в группе 1 (ВИФЕРОН®) данный показатель был значимо короче и составил $5,74 \pm 0,73$ дня, в группе 2 (плацебо) – $8,59 \pm 1,83$ дня ($p = 0,000$). Сравнительный анализ срока выздоровления в возрастных подгруппах выявил аналогичные результаты. У пациентов 1 месяца – 3 лет, получавших стандартную терапию и ВИФЕРОН®, длительность заболевания составила $5,73 \pm 0,69$ дня, при использовании плацебо – $9,21 \pm 1,68$ дня ($p = 0,000$); 2-й возрастной подгруппы (3–7 лет) – $5,67 \pm 0,94$ дня и $8,81 \pm 1,73$ дня соответственно ($p = 0,000$), 3-й возрастной подгруппы (7–18 лет) – $5,82 \pm 0,45$

В группе пациентов, получавших препарат ВИФЕРОН®, количество повторных эпизодов ОРВИ было в 4,2 раза меньше по сравнению с группой плацебо

дня и $7,79 \pm 1,75$ дня соответственно, $p = 0,000$ (табл. 6). Дисперсионный анализ подтвердил превосходство комплексной терапии с использованием препарата ВИФЕРОН® над плацебо: выздоровление детей в группе 1 наступало на 2,85 дня раньше по сравнению с группой 2 (плацебо) ($p = 0,0001$, тест Тьюки), в возрастных подгруппах получены аналогичные результаты. Данные о сроках выздоровления пациентов в зависимости от проводимой терапии приведены на рис. 2.

Количество дней/детей	Группа 1 (ВИФЕРОН®)		Группа 2 (Плацебо)		p-value*
	M ± SD	Me [Q1; Q3]	M ± SD	Me [Q1; Q3]	
	n = 129		n = 131		
Дни	$5,74 \pm 0,73$	6,0 [5,0; 6,0]	$8,59 \pm 1,83$	9,0 [7,0; 10,0]	0,000
Подгруппа 1 (возраст 1 мес. – 3 года)					
Дни	56		48		
Дни	$5,73 \pm 0,69$	6,0 [5,0; 6,0]	$9,21 \pm 1,68$	9,0 [8,0; 10,0]	0,000
Подгруппа 2 (возраст 3–7 лет)					
Дни	39		36		
Дни	$5,67 \pm 0,94$	6,0 [5,0; 6,0]	$8,81 \pm 1,73$	9,0 [8,0; 10,0]	0,000
Подгруппа 3 (возраст 7–18 лет)					
Дни	34		47		
Дни	$5,82 \pm 0,45$	6,0 [6,0; 6,0]	$7,79 \pm 1,75$	7,0 [6,0; 9,0]	0,000

M – среднее значение, SD – стандартное отклонение, Me – медиана, Q1–Q3 – межквартильный размах.

* p-значение согласно критерию Манна – Уитни.

Таблица 6. Сроки наступления выздоровления у пациентов разного возраста в зависимости от проводимой терапии



Осложнения ОРВИ /гриппа, количество пациентов	Группа 1 (ВИФЕРОН®)	Группа 2 (Плацебо)	p-value	Используемый тест
	n = 129	n = 131		
Развившиеся в процессе лечения	13 (10,0%)	46 (35,1%)	<0,001	χ^2
При поступлении в стационар	45 (34,9%)	42 (32,1%)	0,860	χ^2
ОРВИ/грипп без осложнений	75 (58,1%)	57 (43,5%)	<0,001	χ^2
Подгруппа 1 (возраст 1 мес. – 3 года)				
Количество пациентов	56	48		
Развившиеся в процессе лечения	6 (10,7%)	20 (41,7%)	0,012	Fisher
При поступлении в стационар	19 (33,9%)	19 (39,6%)	1,000	Fisher
ОРВИ/грипп без осложнений	33 (58,9%)	18 (37,5%)	0,016	Fisher
Подгруппа 2 (возраст 3–7 лет)				
Количество пациентов	39	36		
Развившиеся в процессе лечения	2 (5,1%)	9 (25,0%)	0,938	Fisher
При поступлении в стационар	16 (41,0%)	16 (44,4%)	0,426	Fisher
ОРВИ/грипп без осложнений	22 (56,4%)	13 (36,1%)	0,148	Fisher
Подгруппа 3 (возраст 7–18 лет)				
Количество пациентов	34	47		
Развившиеся в процессе лечения	5 (14,7%)	17 (36,2%)	<0,001	Fisher
При поступлении в стационар	10 (29,4%)	7 (14,9%)	0,524	Fisher
ОРВИ/грипп без осложнений	20 (58,8%)	26 (55,3%)	0,116	Fisher

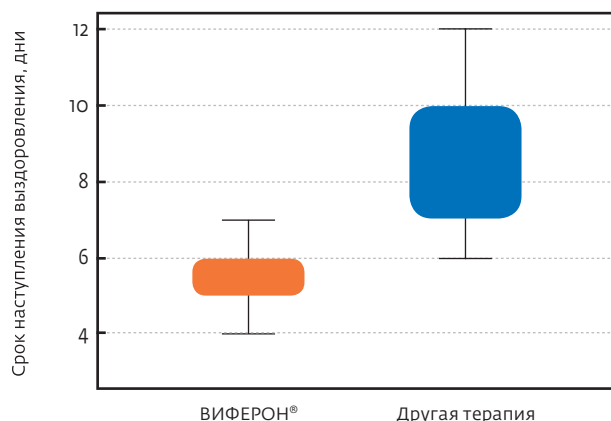
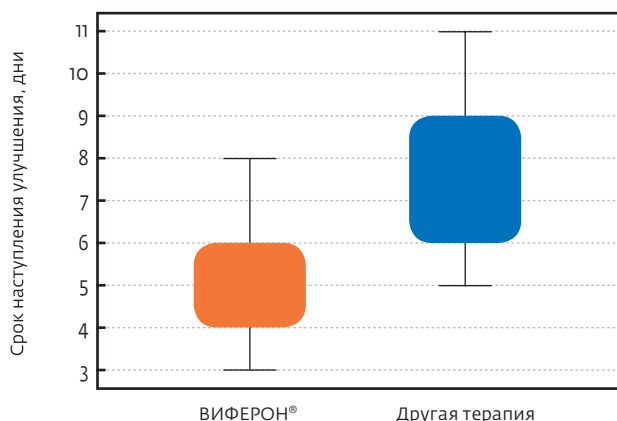
Таблица 7. Частота осложнений гриппа и других ОРВИ у пациентов разного возраста в группах ВИФЕРОН® и Плацебо

Таким образом, **использование препарата ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные по модифицированной схеме в комплексной терапии гриппа и других ОРВИ у детей с отклонениями в состоянии здоровья достоверно сокращает срок наступления улучшения состояния и полного выздоровления по сравнению с плацебо.**

Анализ частоты осложнений гриппа и других ОРВИ в анализируемых группах показал, что, кроме выявленных при поступлении в стационар, отмечено развитие осложнений в процессе лечения. Всего диагностировано 59 (22,7%) случаев осложнений, в т.ч. стенозирующий ларинготрахеит у 35 человек, синусит – 21 человек, катаральный отит – 3 человека. **При этом частота развития осложнений в группе 1 (ВИФЕРОН®) была значительно меньше и составила 10,0% (13 из 129 детей) по сравнению с 35,1% (46 из 131) в группе 2 (плацебо), $p < 0,001$ (табл. 7).** Следует отметить, что у 4 пациентов группы 1 и 14 – группы

2 (плацебо) отмечены эпизоды осложнений при поступлении и на поздних сроках терапии. В возрастных подгруппах получены аналогичные данные, однако из-за малого количества событий в группах с малой численностью различия не были статистически значимы. Так, у детей в возрасте от 1 месяца до 3 лет в группе 1 (ВИФЕРОН®) осложнения гриппа и других ОРВИ возникли в 10,7% случаев, что достоверно ниже, чем в группе 2 (плацебо), где данный показатель составил 41,7%, $p = 0,012$. Доля пациентов 3–7 лет с осложнениями респираторной инфекции в группе 1 (ВИФЕРОН®) составила 5,1%, в группе плацебо – 25,0%, $p = 0,938$. Частота осложнений в возрастной подгруппе 7–18 лет среди получающих терапию с ВИФЕРОН® оказалась значимо ниже по сравнению с плацебо: 14,7% против 36,1%, $p < 0,001$ (табл. 7).

Анализ суммарной частоты осложнений гриппа и других ОРВИ, зафиксированных при поступлении и возникших в процессе лечения, свидетельствует о том, что **общая частота осложнений**



у пациентов группы 1 (ВИФЕРОН®) была значительно меньше и составила 45% (58 из 129), в то время как в группе 2 (плацебо) – 67,2% (88 из 131), $p < 0,001$. Случаев развития тяжелых осложнений гриппа и других ОРВИ, таких как нейротоксикоз, острая дыхательная недостаточность, инфекционно-аллергический миокардит, не наблюдали.

Кроме оценки частоты осложнений гриппа или других ОРВИ в двух группах в процессе лечения проведен анализ риска развития осложнения в зависимости от проводимой терапии с помощью модели логистической регрессии. Для пациента в группе 1 (ВИФЕРОН®) ожидание шанса развития нового осложнения было ниже и составило 0,246 (95% ДИ: 0,124; 0,486), $p = 0,0001$, в группе 2 (плацебо) такой риск был выше – 4,01 (95% ДИ: 2,06; 8,04), $p = 0,0001$.

Следовательно, **комплексная терапия детей с отклонениями в состоянии здоровья, больных гриппом и другими ОРВИ, с включением препарата ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные способствовала уменьшению доли пациентов с осложнениями, а также значительно снижала риск развития осложнений, в т.ч. бактериальной природы, по сравнению с плацебо.**

Исследуемый препарат ВИФЕРОН® обладает не только противовирусной, но и иммуномодулирующей активностью, поэтому важным показателем оценки эффективности проводимой терапии гриппа и других ОРВИ у детей является предупреждение повторных эпизодов заболевания. Через 1, 3 и 6 месяцев от начала терапии оценивали частоту последующих эпизодов респираторной инфекции и необходимость в госпитализации пациентов.

Частота повторных эпизодов гриппа и других ОРВИ у детей, получивших терапию с включением ВИФЕРОН®, была достоверно ниже, чем в группе плацебо. Наибольший эффект наблюдали через 1 месяц после лечения: в группе пациентов, получавших стандартную терапию и препарат ВИФЕРОН®, количество повторных эпизодов ОРВИ было в 4,2 раза меньше по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, $p = 0,001$. В дальнейшем, через 3 и 6 месяцев после проведенной терапии, у детей группы 1 (ВИФЕРОН®) эпизоды респираторных инфекций отмечали в 2,3 и 1,9 раза реже, чем в группе плацебо, $p = 0,014$ и $p = 0,031$ соответственно (табл. 8). В большинстве случаев терапия повторных эпизодов заболеваний проводилась амбулаторно, госпитализация потребовалась лишь одному пациенту 1-й возрастной подгруппы (плацебо). Представленные данные позволяют сделать вывод о том, что **комплексная терапия детей с отклонениями в состоянии здоровья с включением препарата ВИФЕРОН® Суппозитории**

Частота повторных эпизодов гриппа и других ОРВИ у детей, получивших терапию с включением ВИФЕРОН®, была достоверно ниже, чем в группе плацебо. Наибольший эффект наблюдали через 1 месяц после лечения: в группе пациентов, получавших стандартную терапию и препарат ВИФЕРОН®, количество повторных эпизодов ОРВИ было в 4,2 раза меньше по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, $p = 0,001$. В дальнейшем, через 3 и 6 месяцев после проведенной терапии, у детей группы 1 (ВИФЕРОН®) эпизоды респираторных инфекций отмечали в 2,3 и 1,9 раза реже, чем в группе плацебо, $p = 0,014$ и $p = 0,031$ соответственно (табл. 8). В большинстве случаев терапия повторных эпизодов заболеваний проводилась амбулаторно, госпитализация потребовалась лишь одному пациенту 1-й возрастной подгруппы (плацебо). Представленные данные позволяют сделать вывод о том, что **комплексная терапия детей с отклонениями в состоянии здоровья с включением препарата ВИФЕРОН® Суппозитории**

Частота эпизодов	Группа 1 (ВИФЕРОН®)		Группа 2 (Плацебо)		p-value
	n = 129		n = 131		
	абс.	%	абс.	%	
Через 1 мес.	5	3,9	21	16,0	0,001
Через 3 мес.	11	8,5	25	19,1	0,014
Через 6 мес.	14	10,9	27	20,6	0,031

Таблица 8. Частота эпизодов гриппа и других ОРВИ у пациентов в течение 6 месяцев от начала терапии



Нежелательные явления	Абсолютное значение (количество НЯ)		
	Всего	Группа 1 (ВИФЕРОН®)	Группа 2 (Плацебо)
		n = 129	n = 131
Диарея	11 (4,2%)	5 (3,9%)	6 (4,6%)
Тошнота	5 (1,9%)	2 (1,5%)	3 (2,3%)
Рвота	22 (8,5%)	11 (8,5%)	11 (8,4%)
Боль в животе	10 (3,8%)	5 (3,9%)	5 (3,8%)
Всего	48 (18,5%)	23 (17,8%)	25 (19,1%)

Таблица 9. Информация о нежелательных явлениях у наблюдаемых пациентов

ректальные достоверно способствовала сокращению количества повторных эпизодов респираторных инфекций в период наблюдения через 1, 3 и 6 месяцев после лечения.

Оценку безопасности исследуемого препарата или плацебо проводили путем регистрации НЯ. На основании данных клинического осмотра и сбора жалоб со стороны пациентов и их родителей зафиксировано 48 (18,5%) НЯ в обеих группах лечения: диарея, рвота, боль в животе и тошнота. Серьезных нежелательных явлений в ходе исследования зарегистрировано не было. Частота развития НЯ в группах терапии сопоставима (табл. 9).

Все зарегистрированные НЯ имели легкую степень выраженности, зависимости и связи степени выраженности от проводимой терапии не установлены. Все нежелательные явления, по мнению исследователей, вероятно, не были связаны с приемом исследуемого препарата ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные. В отдельных случаях потребовалась медикаментозная коррекция, однако изменения в общий план лечения пациентов не вносились, отмены исследуемого препарата ВИФЕРОН® или плацебо не было. С учетом этого переносимость исследуемого препарата ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные пациентами можно оценить как хорошую. Кроме того, можно отметить хорошую совместимость препарата ВИФЕРОН® с другими лекарственными средствами, используемыми для терапии респираторных инфекций у детей (жаропонижающие препараты, антиконгестанты, муколитики, бронхолитики, антигистаминные и антибактериальные препараты).

Оценка параметров общего анализа крови у большинства пациентов выявила изменения, связанные, по мнению исследователей, с течением вирусной инфекции. После проведенного лечения показатели общего анализа крови у большинства детей имели отклонения в виде увеличения коли-

чества лимфоцитов и снижения числа нейтрофилов, остальные показатели были в норме или изменены незначительно. Однако зависимости между выявленными изменениями и проведенным лечением не установлено. Значимых различий в гематологических показателях в зависимости от вида терапии не установлено. При оценке данных общего анализа мочи у пациентов после проведенной терапии не выявлено статистически значимых отличий в группах ВИФЕРОН® и плацебо. Следовательно, применение препарата ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные у детей, относящихся к II–IV группам здоровья, для терапии гриппа и других ОРВИ не оказывало негативного влияния на показатели общего анализа крови и общего анализа мочи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

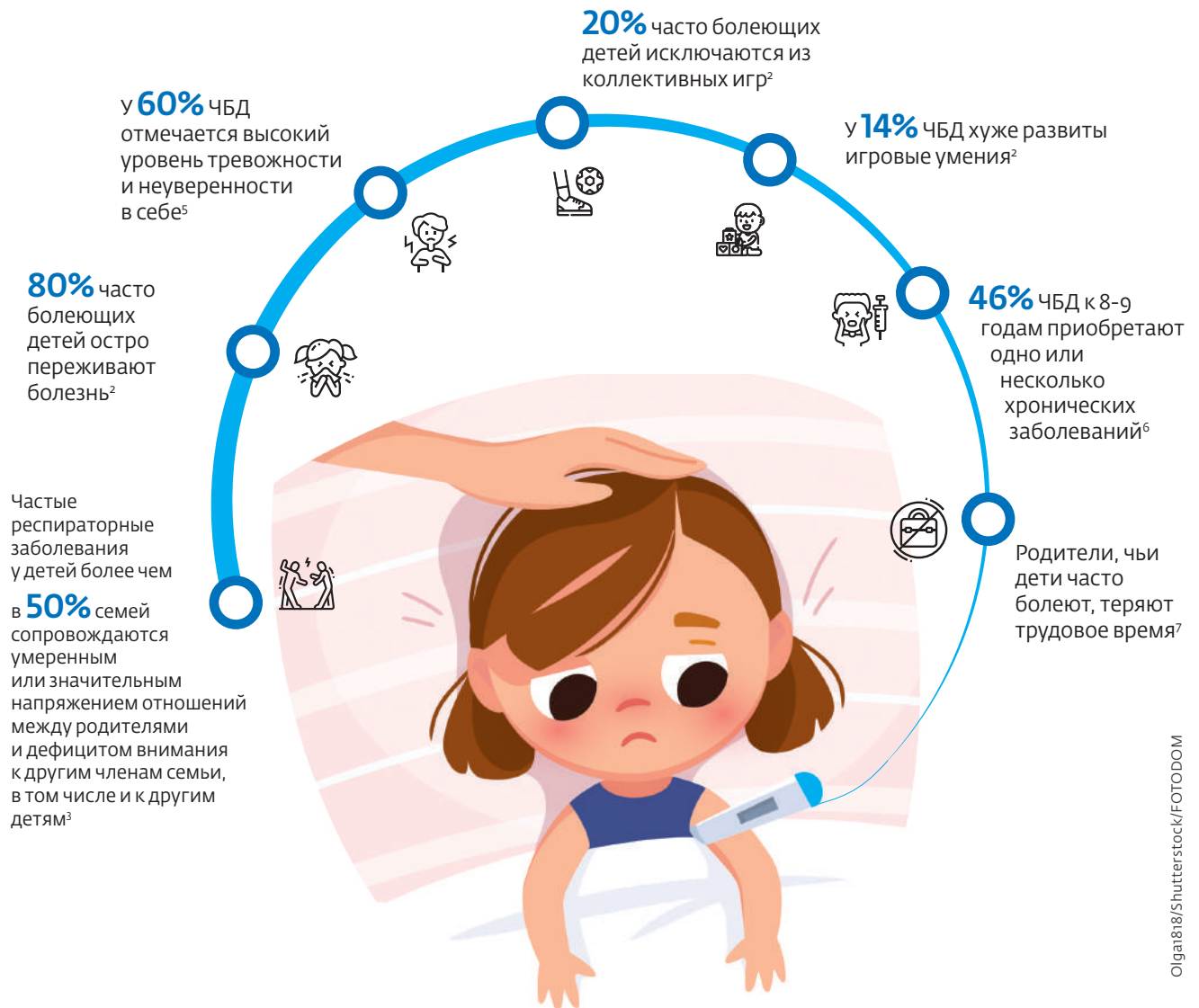
Комплексная терапия гриппа и других ОРВИ у детей, имеющих функциональные и морфофункциональные отклонения в состоянии здоровья (II–IV группы здоровья), с использованием препарата ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные по модифицированной схеме с применением более высоких доз и с большей длительностью терапии позволяет **сократить срок наступления улучшения и общего выздоровления пациентов, снизить количество осложнений гриппа и других ОРВИ, сократить количество повторных эпизодов заболевания в период последующего наблюдения через 1, 3 и 6 месяцев после проведенного лечения.** Показана хорошая переносимость 10-дневного курса терапии с использованием препарата ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные назначаемого в различных дозировках в зависимости от возраста пациента. Кроме того, следует отметить хорошую совместимость препарата ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные с другими лекарственными препаратами, стандартно используемыми для терапии гриппа и других ОРВИ у детей (жаропонижающие препараты, муколитики, бронхолитики, антиконгестанты, антигистаминные и антибактериальные препараты).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Тимченко В.Н. // Инфекционные болезни у детей: учебник для педиатрических факультетов медицинских вузов. 5-е изд., испр. и доп. СПб.: СпецЛит, – 2023.
2. Намазова-Баранова Л.С, Кучма В.Р, Ильин А.Г, Сухарева Л.М, Рапопорт И.К. // Заболеваемость детей в возрасте от 5 до 15 лет в Российской Федерации. Медицинский совет. – 2014;1:6-10.
3. Антонова А.А, Яманова Г.А, Боговденнова В.Ф, Умаров Д.Н. // Основные тенденции заболеваемости среди детского населения. Международный научно-исследовательский журнал. – 2021;1(103):6-9. DOI: 10.23670/IRJ.2021.103.1.054.
4. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году». // АМ.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, – 2022.
5. Доскин В.А. // Амбулаторно-поликлиническая педиатрия: Учебное пособие. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», – 2008.
6. Нестерова И.В. // Стратегия и тактика интерфероно- и иммунотерапии в лечении часто и длительно болеющих иммунокомпрометированных детей. Учебно-методическое пособие для аллергологов, иммунологов, педиатров, врачей общей практики, инфекционистов. М., – 2012.
7. Каряева С.К, Брин В.В, Калоева З.Д, Дзилихова К.М, Дзгоева М.Г. // Клинико-иммунологическая характеристика часто болеющих детей раннего возраста. Кубанский научный медицинский вестник. – 2009;6:114-117.
8. Захарова И.Н, Торжжоева Л.Б, Заплатников А.Л, Коровина Н.А, Малиновская В.В, Чеботарева Т.А и др. // Особенности системы интерферона при острых респираторных инфекциях и клинико-иммунологическая эффективность модифицированной интерферонотерапии у детей раннего возраста. Эффективная фармакотерапия. Педиатрия. – 2011;1:70-73.
9. Захарова И.Н, Малиновская В.В, Торжжоева Л.Б, Короид Н.В, Мозжухина М.В, Лагадзе И.Б. // Применение рекомбинантного альфа-2b-интерферона при острых респираторных инфекциях у детей раннего возраста. Эффективная фармакотерапия. Педиатрия. – 2014;3:6-14.
10. Кушнарева М.В, Виноградова Т.В, Кешишян Е.С, Парфенов В.В, Кольцов В.Д, Брагина Г. и др. // Особенности иммунного статуса и системы интерферонов у детей раннего возраста. Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016;3:12-21.
11. Чеботарева Т.А. // Интерфероновый статус и эффективность ВИФЕРОН® при гриппе и других ОРВИ у детей. Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2000.
12. Учайкин В.Ф, Малышев Н.А, Малиновская В.В. // Обоснование, опыт лечения и профилактика острых респираторных инфекций препаратами рекомбинантного интерферона. Методические рекомендации №24. М., – 2012.
13. Торжжоева Л.Б. // Коррекция нарушения иммунитета при острой респираторной инфекции у детей раннего возраста. Автореф. дисс. канд. мед. наук. М., – 2010.
14. Чеботарева Т.А, Заплатников А.Л, Захарова И.Н, Выжлова Е.Н. // Современные возможности интерферонотерапии при гриппе и острых респираторных инфекциях у детей. Детские инфекции. – 2013;12(2):35-38. DOI: 10.22627/2072-8107-2013-12-2-17-32.
15. Нестерова И.В, Ковалева С.В, Клещенко Е.И, Шинкарева О.Н, Чудилова Г.А, Ломтатидзе Л.В и др. // Оптимизация тактики интерфероно- и иммунотерапии в реабилитации иммунокомпрометированных детей с повторными респираторными и герпетическими вирусными инфекциями. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2014;3:62-68.
16. Образцова Е.В, Головачева Е.Г, Осидак Л.В, Афанасьева О.И, Семенов Т.А, Выжлова Е.Н и др. // Рациональная терапия острых респираторных инфекций у детей раннего возраста препаратом рекомбинантного интерферона альфа-2b. Инфекционные болезни. – 2020;18(3):73-80. DOI: 10.20953/1729-9225-2020-3-73-80.
17. Руженцова Т.А, Мешкова Н.А, Хавкина Д.А. // Влияние терапии комбинированным препаратом интерферона альфа-2b с витаминами Е и С на течение ОРВИ и гриппа в детском возрасте: результаты мета-анализа. Инфекционные болезни. – 2020;18(2):68-78. DOI: 10.20953/1729-9225-2020-2-68-78.
18. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 30.12.2003 №621 // «О комплексной оценке состояния здоровья детей» вместе с «Инструкцией по комплексной оценке состояния здоровья детей».
19. Национальный стандарт РФ ГОСТ Р 52379–2005 «Надлежащая клиническая практика». URL: // <https://cmrvsm.ru/wp-content/uploads/2022/06/GOST-R-52379-2005.-Natsionalnyj-standart-Rossijskoj-Federatsii.pdf>
20. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 01.04.2016 №200н // «Об утверждении правил надлежащей клинической практики».



К чему приводят частые и длительные болезни ребенка?



Olga818/Shutterstock/FOTODOM

¹ Самсыгина Г.А. Острые респираторные заболевания у детей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 224 с.

² Часто болеющий ребенок в практике педиатра / В.П. Вавилова, А.М. Вавилов, Т.А. Вавилова [и др.]. Кемерово, 2018. ISBN 978-5-6041474-0-5.

³ Самсыгина Г.А., Коваль Г.С. Часто болеющие дети: проблемы диагностики, патогенеза и терапии // Лечащий врач. 2009. №1. С. 10–15.

⁴ Часто болеющие дети: особенности состояния сердечно-сосудистой системы и психоэмоционального фона / В.П. Вавилова, А.М. Вавилов, И.А. Нечаева [и др.] // Мать и дитя в Кузбассе. 2019. №3 (78). С. 32–36.

⁵ Романцов М.Г., Мельникова И.Ю. Часто болеющие дети: не только медицинская, но и психолого-педагогическая проблема // Проблемы педагогики. 2016. №9 (20). С. 5–12.

⁶ Доманецкая Л.В. Родители и часто болеющий ребенок: общение в контексте психосоматического подхода / Красноярск: Красноярский государственный педагогический университет им. В.П. Астафьева, 2013. 304 с. ISBN 978-5-85981-648-4.

⁷ Самсыгина Г.А., Выжлова Е.Н. Еще раз о проблемах понятия «часто болеющие дети» // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2016. Т. 95, №4. С. 209–215.

Профилактика ОРВИ у часто и длительно болеющих детей

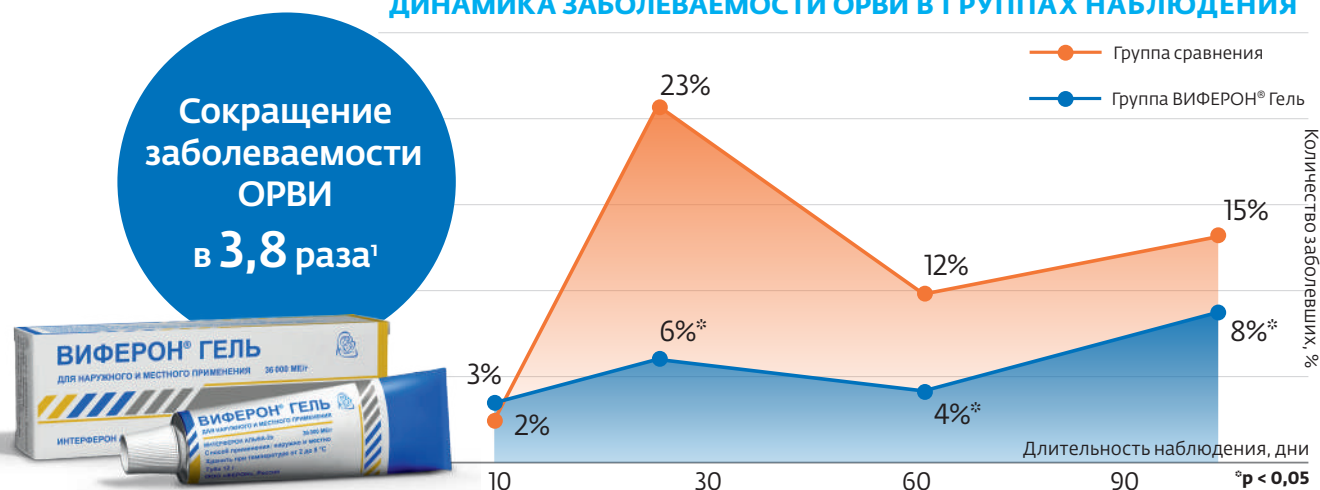
Применение ВИФЕРОН® Гель для профилактики вирусных инфекций (ОРВИ, гриппа и COVID-19)

способствует **повышению местного иммунитета** слизистых оболочек носа

блокирует вирус во входных воротах инфекции

Согласно результатам научных исследований, при применении ВИФЕРОН® Гель

ДИНАМИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ОРВИ В ГРУППАХ НАБЛЮДЕНИЯ



Oksana Kuzmina/Shutterstock/FOTODOM



на **64%** снижалась вероятность заболеть после контакта с инфицированным⁴

в **1,5** раза уменьшалось число дней посещения ДДУ, пропущенных по болезни²

наблюдалось ускорение выздоровления в случае заболевания ОРВИ¹⁻³

в **3** раза снижалось количество осложнений ОРВИ (средний отит, синусит, острый стенозирующий ларинготрахеит)²

¹ Оценка эффективности и безопасности интерферона α -2b в профилактике острых респираторных инфекций (в том числе COVID-19) у детей в Узбекистане / Л.Н. Тучичев, Г.К. Худайкулова, У.Э. Эралиев [и др.] // Вопросы практической педиатрии. 2022. №17 (4). С. 17–24. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-4-17-24.

² Каюмова Д.А., Кулагина М.Г., Боровикова Е.В. Применение ВИФЕРОН® Гель для профилактики лечения ларинготрахеитов у детей дошкольного возраста // Практическая медицина. 2010. Т. 5, №44. С. 193.

³ Кешисиян Е.С., Зенина О.М., Кушнарева М.В. Эффективность местной иммунопрофилактики острых респираторных инфекций у детей раннего возраста в общесоматических отделениях.

⁴ Эпидемиологическая и иммунологическая эффективность использования препарата ВИФЕРОН® Гель для профилактики гриппа и других острых респираторных инфекций в организованных воинских коллективах / В.Г. Акимкин, С.И. Коротченко, В.А. Шевцов [и др.] // Журнал «Эпидемиология и инфекционные болезни» // 2011. №1. С. 28–36.



Герпесвирусные инфекции у детей, часто болеющих острыми респираторными заболеваниями: возможности улучшения диагностики и терапии

И.М. ОСМАНОВ¹, д-р мед. наук, профессор

Л.Н. МАЗАНКОВА^{1,2}, д-р мед. наук, профессор

С.Н. БОРЗАКОВА^{1,3}, канд. мед. наук

А.В. ВИНОКУРОВ³, канд. мед. наук

РЕЗЮМЕ. В статье представлен обзор литературы о клинических формах герпесвирусных инфекций, распространенных в популяции часто болеющих респираторными инфекциями детей без выраженного иммунодефицита. Проанализированы данные о возможностях рациональной лечебной тактики. Проблема рассмотрена с позиции педиатра первичного звена. Представлено описание клинического случая, когда инфекционный процесс, проявлявшийся как острая респираторная инфекция, был обусловлен вирусно-бактериальной комбинацией с участием нескольких герпесвирусов.

Ключевые слова: герпесвирусная инфекция, острая респираторная инфекция, микст-инфекции, клинические проявления, дети, часто болеющие дети, рекуррентные инфекции, иммунодефицитные состояния, диагностика вирусных заболеваний, лечение, клинический случай, противовирусная терапия, иммунотерапия, препараты рекомбинантного интерферона альфа-2b, ВИФЕРОН®

ВВЕДЕНИЕ

Роль герпесвирусов в популяции часто болеющих респираторными инфекциями детей до настоящего времени является предметом интенсивного изучения.

Высокая инфицированность взрослого и детского населения герпесвирусами, множественность путей передачи, наличие не менее восьми патогенных для человека представителей семейства герпесвирусов, способность существовать в латентной форме и пожизненно персистировать в организме человека, склонность герпесвирусных инфекций к рецидивирующему

течению и нетипичным клиническим проявлениям [1, 2] затрудняют их диагностику и получение сведений об их распространенности как среди часто болеющих детей, так и в детской популяции в целом.

Способность герпесвирусов нарушать функциональную активность гуморального и клеточного звеньев иммунитета может приводить к присоединению других вирусных и бактериальных инфекций, изменяя характер их клинических проявлений. Реактивация герпесвирусных инфекций может протекать под маской другого инфекционного заболевания [3]. Одна из таких наиболее часто встречающихся у детей

¹ ГБУЗ Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой Департамента здравоохранения Москвы

² ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава РФ, Москва

³ ГБУ Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения Москвы



масок – полиэтиологичная группа острых респираторных инфекций (ОРИ) [1, 2].

Несмотря на то что у врачей имеются сейчас гораздо более широкие возможности для идентификации возбудителей ОРИ в детской популяции (обнаружение генетического материала или антигенов вирусов, антител к вирусам), по ряду экономических и организационных причин в амбулаторных условиях такая идентификация рутинно не проводится [2, 4]. Врачи первичного звена, как правило, опираются на клиническую оценку этиологии заболевания [2, 4–6], возможности которой весьма ограничены.

Этиологическое обследование пациента с ОРИ рекомендовано при тяжелом и/или нетипичном течении заболевания [4, 5] и обычно осуществляется в условиях профильного инфекционного стационара и/или в рамках научного исследования.

В связи с этим рецидивы герпесвирусной инфекции, как правило, остаются недиагностированными, особенно если они имеют стертые или нетипичные клинические проявления либо протекают в виде микст-инфекции (вирусно-вирусной или вирусно-бактериальной). Это, с одной стороны, может быть причиной выбора неэффективной тактики лечения, несвоевременного начала этиотропной терапии, тяжелого течения заболевания и/или перехода инфекционного процесса в хроническую форму. С другой стороны, это обуславливает эмпирическое назначение

пациентам с герпесвирусными инфекциями лекарственных средств, в том числе широкого спектра действия, клиническая эффективность которых остается неподтвержденной [7, 8].

При этом важно подчеркнуть, что детей с герпесвирусной инфекцией, сочетающейся с частыми заболеваниями верхних дыхательных путей, нельзя рассматривать как пациентов с самоограничивающимся заболеванием, нуждающихся только в симптоматическом лечении, поскольку в арсенале врачей есть эффективные противовирусные препараты и методы иммунокоррекции.

Цель данного сообщения – анализ публикаций о частоте выявления различных клинических форм герпесвирусных инфекций у часто болеющих детей и подходах к терапии сочетанной инфекции у данной категории пациентов. В качестве примера приводится описание собственного клинического наблюдения пациента с сочетанной герпесвирусной инфекцией, поступившего в инфекционный стационар с клиникой острого респираторного заболевания.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

Заболеваемость ОРИ в России среди детей в возрасте до 17 лет включительно составляет в последние годы 66–70 тыс. случаев на 100 тыс., что в 3–5 раз превышает показатель у взрослых. При этом заболеваемость в детской популяции неравномерна: в отдельных возрастных группах (дети младше 1 года, дети в возрасте 1–2 лет) она достигает 80 тыс. случаев на 100 тыс. [9, 10], а пик ее приходится на возраст 3–6 лет. Эта группа детей получила название «часто болеющие дети» (ЧБД).

На ее долю приходится до 60% всех случаев ОРИ; в 40% случаев к 7–8 годам у детей формируется хроническая патология [11–14].

В.Ю. Альбицкий и А.А. Баранов в 1986 году обосновали необходимость выделения ЧБД как отдельной группы диспансерного наблюдения и предложили критерии ее формирования для разных возрастных групп: для детей первого года жизни – четыре и более эпизодов ОРИ в год, для детей от 1 года до 3 лет – шесть и более эпизодов в год, для детей от 3 до 5 лет – пять и более эпизодов в год, для детей старше 5 лет – три и более случаев в год [15].

В зарубежной педиатрической практике к ЧБД относят детей, переносящих более восьми эпизодов ОРИ за год [16–18]. Некоторые авторы дополнительно используют специальные индексы (инфекционный индекс, индекс резистентности и др.) и выделяют дополнительные подгруппы [18, 19].



ПЦР		Антитела IgG		IgM	Диагноз
Кровь	Локусы	Низкоavidные	Высокоavidные		
+	+	+ нарастание	-	+	Острая (первичная врожденная или приобретенная) инфекция
-	+	-	+ нарастание	-	Хроническая персистирующая инфекция
+	+	-	+ нарастание	+	Реактивация хронической инфекции
-	+	-	+ без нарастания	-	Латентная инфекция

Таблица 1. Интерпретация результатов обследования детей на наличие герпесвирусной инфекции (вирусов герпеса 1-го, 2-го и 6-го типов, цитомегаловируса) [1]

Несмотря на большую значимость проблемы ЧБД, длительный период изучения и проведенные масштабные исследования, до настоящего времени остается нерешенным ряд вопросов лечения, профилактики и диспансерного наблюдения данной категории пациентов [12, 13, 20].

Многочисленные исследования этиологических и медико-социальных факторов, сопутствующей патологии, показателей иммунитета, развития, здоровья и других характеристик группы ЧБД свидетельствуют о множественности и разнородности факторов, связанных с частым развитием ОРИ [19–22], что затрудняет выработку эффективного лечебного и реабилитационного подхода для отдельно взятого пациента. Термин отсутствует в Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (10-го пересмотра), так как не является нозологической формой.

Более продуктивными с практической точки зрения являются представления о рецидивирующих

инфекциях (recurrent infections) в пределах отдельных нозологических единиц, связанных с локализацией и характером патологии, наличием способных к персистенции в организме человека возбудителей инфекционного процесса и/или установленного иммунодефицитного состояния [12, 20, 22–24]. Такой подход предлагает врачу логичный и последовательный алгоритм действий (диагностика заболевания, идентификация возбудителей инфекционного процесса, оценка иммунного статуса, выявление другой сопутствующей патологии) при выборе тактики лечения в подгруппах пациентов, сформированных по нозологическому принципу.

Однако реализация его в первичном звене здравоохранения сталкивается с рядом трудностей. Одна из проблем – ограниченная возможность идентификации возбудителей рецидивирующего инфекционного процесса (вирусов, бактерий, простейших, патогенных грибов). Этиологическое обследование при ОРИ, как указано выше, проводится по показаниям во время госпитализации и с практической точки зрения целесообразно лишь для выявления отдельных бактериальных и вирусных патогенов, против которых разработана специфическая терапия (вирусы гриппа А, В, парагриппа, РС-вирусы, аденовирусы, коронавирусы) [4, 5]. При этом наибольший интерес представляют экспресс-методы диагностики, которые не всегда доступны и достаточно затратны.

Для оценки этиологических факторов врачу первичного звена предлагается опираться на особенности анамнеза, течения заболевания и характерные для определенных возбудителей клинические признаки (уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств – 4) [4, 5, 25].

На долю ЧБД приходится 60% всех случаев ОРИ, в 40% случаев к 7–8 годам у детей формируется хроническая патология

Скрининговое обследование детей на инфицированность герпесвирусами также не проводится. Нам не удалось найти в доступной научной литературе репрезентативных статистических данных о российском уровне инфицированности и заболеваемости герпесвирусными инфекциями детей в целом и ЧБД. Имеются лишь сообщения о результатах исследований в отдельных фокус-группах, которые свидетельствуют о высокой инфицированности (65–100%) и наличии активной герпесвирусной инфекции (8–56%) в группах часто болеющих детей, обследованных во время госпитализации с ОРВИ или в период между заболеваниями [26–29].

При этом наряду с герпесвирусами у ЧБД выявлялись ассоциации с другими возбудителями: стрептококковой (16–20%), микоплазменной (10–25%), хламидийной (4–8%), пневмоцистной (3–24%) инфекцией, а также обильный рост условно-патогенных бактерий и грибов на слизистых оболочках носо- и ротоглотки у 50–80% пациентов [12, 23, 26, 27, 29–31].

У ЧБД с герпесвирусной инфекцией в 42–68% случаев определялась ассоциация двух и более герпесвирусов: простого герпеса 1-го и 2-го типов (ВГЧ-1, ВГЧ-2), цитомегаловируса (ЦМВ), вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ), вируса герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6), реже вируса герпеса человека 7-го и 8-го типов [2, 3, 12, 26, 30–32]. При

этом в зависимости от фокус-группы, в которой проводилось исследование, **наиболее частыми комбинациями были ВЭБ + ЦМВ, ЦМВ + ВГЧ-6, ВЭБ + ЦМВ + ВГЧ-6.** Лабораторные показатели активности отдельных вирусов в ассоциации могли существенно различаться.

КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ И АССОЦИИ

Клиническая роль микст-инфицирования герпесвирусами до конца не изучена. Описаны случаи как одновременного участия нескольких вирусов в качестве этиологических факторов болезни (сочетанной первичной или реактивированной инфекции), так и последовательного развития инфекционных процессов, когда один из возбудителей является триггером для активации другого. **В ряде случаев сообщается о взаимном усилении патогенности процесса при герпесвирусной микст-инфекции, более тяжелом течении и склонности к формированию хронического заболевания [1–3, 30].**

Способность герпесвирусов существовать в латентной форме, вызывать активный первичный или повторный инфекционный процесс, выделяться из организма без клинических проявлений требует комплексной оценки их активности с применением нескольких молекулярно-биологических методов диагностики. Вирусоспецифические антигены, генетический материал вирусов (белки, ДНК) в биологических жидкостях

Стадии болезни		Антитела EA IgG к раннему антителу	Анти-EBNA IgG к ядерному антителу	Анти-VCA (капсидные) IgG	ПЦР (кровь)
Острая инфекция		+	-	+ или +/-	+++
Стадия реконвалесценции		+/-	+/-	- или +/-	-
Хроническая персистирующая инфекция		-	+	- или +	++
Хроническая инфекция и реактивация		+	+	- или ++	+++
Латентная инфекция		-	+	- или +	+
Постинфекционный период	ранний	+	++	+	+
	поздний	-	+	- или +	-
Здоровое носительство		-	+	- или +/-	-

Таблица 2. Трактовка результатов лабораторной диагностики инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр [1]



или материале из очага локального поражения выявляют методами полимеразной цепной реакции (ПЦР), реакции прямой и непрямой иммунофлюоресценции, гистохимии. Наличие и количество специфических антител определяют методами иммуноферментного анализа. Дополнительно проводится оценка авидности IgG при ВГЧ-1 и ВГЧ-2, ЦМВ, ВГЧ-6 и уровня антител к раннему, ядерному и капсидному антигенам при инфекции, вызванной ВЭБ [1–3].

Комплексный анализ результатов позволяет определить характер и активность инфекционного процесса (табл. 1, 2).

Однако при смешанной герпесвирусной инфекции для оценки активности отдельных вирусов, выявления показаний к применению противовирусных препаратов и определения их эффективности дополнительно могут применяться методы количественной оценки генетического материала вирусов (оценка вирусной нагрузки) [3, 29, 30]. Эти тесты могут быть использованы также для определения показаний к превентивной терапии и сроков ее проведения, оценки рисков развития рецидива герпетической инфекции, ведения иммунокомпрометированных больных, пациентов после трансплантации органов [2, 3, 33].

Для оценки течения острого инфекционного процесса предлагается исследовать иммуно-

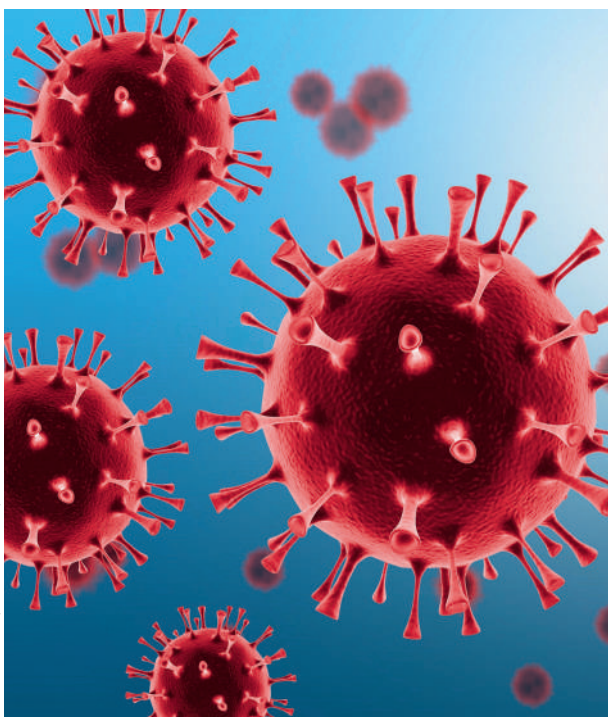
грамму и цитокиновый статус пациентов, что на данный момент используется лишь в научных целях [29, 30, 34].

Герпесвирусная инфекция отличается чрезвычайным полиморфизмом клинических форм и может протекать под маской острой респираторной инфекции [1–3]. Выделяют ОРИ-подобную, или лихорадочную, форму инфекции, вызванной ВГЧ-1, с реактивным лимфаденитом без высыпаний или с появлением экзантемы на 3–5-й день болезни [1]. Воспалительные изменения, локализованные на слизистой оболочке десен, щек, губ, на языке, реже в области неба, язычка, глотки, могут наблюдаться при герпетическом гингивостоматите, вызванном ВГЧ-1 [2, 3]. Ряд герпесвирусов (ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6) изолированно или в ассоциации часто вызывают инфекционный мононуклеоз, характеризующийся лихорадкой, недомоганием, гранулематозным фарингитом, ангиной, периферической шейной лимфаденопатией. Характерные клинические признаки, такие как типичная гематологическая картина (лимфоцитарный лейкоцитоз и широкоплазменные лимфоциты), специфический псевдопленчатый налет на небных миндалинах, увеличение печени и селезенки, могут быть невыраженными на начальном этапе заболевания, а также при стертых и атипичных вариантах течения [1–3, 30]. Неврологические формы герпесвирусной инфекции – фебрильные судороги или астенический синдром [2, 32, 35, 36].

Такие пациенты часто оказываются в группе ЧБД с рецидивирующими лор-заболеваниями (тубоотитами, аденоидитами, хроническим тонзиллитом) без идентификации у них герпесвирусной инфекции и не получают целенаправленного обследования и адекватной терапии [1, 2].

Исследования группы детей с рецидивирующими герпесвирусными инфекциями выявили у них высокую частоту инфекционных и аллергических заболеваний (в том числе рецидивирующих респираторных и лор-заболеваний, бронхитов, пневмоний), а также сопутствующей врожденной и приобретенной соматической патологии [12, 27, 28, 30, 35–37]. Это требует проведения у них расширенного диагностического поиска с целью исключения коморбидной патологии.

Много трудностей вызывают выявление и идентификация врожденных или приобретенных иммунодефицитов транзиторного или постоянного характера у детей с герпесвирусной инфекцией и частыми респираторными заболеваниями. Развитие иммунологии и генетики позволило



Billion Photos/Shutterstock/FOTODOM

описать более 480 врожденных генетически обусловленных аномалий иммунитета, и число их в ближайшие годы будет увеличиваться [38].

Растет группа приобретенных иммунодефицитных состояний, имеющих изученную этиологию и установленные диагностические критерии [21, 22, 33, 38]. Диагностика и лечебная тактика у таких пациентов представляют отдельную проблему, которая не рассматривается в данной публикации. В то же время основная группа ЧБД имеет переменные транзиторные, парциальные нарушения иммунитета, которые не укладываются в диагностические критерии нозологических форм и расцениваются как иммунная дисрегуляция [2, 7, 33, 38, 39].

Частые инфекционные заболевания, затяжной характер их течения и неэффективность лекарственной терапии являются клиническими признаками иммунодефицитного состояния, наиболее типичной причиной которого считаются нарушения барьерной функции слизистых оболочек носо- и ротоглотки, снижение эффективности врожденного мукозального иммунитета [2, 3]. Ключевым универсальным фактором врожденного противовирусного иммунитета выступает система интерферонов, которая реализует свои эффекты через альфа- и гамма-интерфероновые рецепторы. Контакт с вирусом приводит к немедленному выбросу и дальнейшей продукции интерферонов I типа, активации и увеличению количества естественных киллеров (NK-клеток), которые уничтожают зараженные вирусом клетки, синтезу провоспалительных цитокинов, инициирующее последующее включение в активную работу механизмов адаптивного иммунитета [2, 3]. **Решающий фактор, предотвращающий дальнейшее развитие инфекционного процесса, – достаточная и своевременная выработка интерферонов. Изучение интерфероновой профили у ЧБД демонстрировало более низкие уровни интерферонов I типа по сравнению с группой здоровых детей в период между заболеваниями и менее выраженное повышение в острую стадию инфекционного процесса.** При этом отмечалась обратная зависимость уровня интерферонов от тяжести течения заболевания. Показано, что течение инфекции можно было облегчить введением интерферонов на ранних этапах заболевания с заместительной целью.

В процессе эволюции многие респираторные вирусы посредством разнообразных механизмов выработали **способность нарушать продукцию интерферонов и ингибировать их действие** [2, 3, 37, 39, 40].

Течение инфекции можно облегчить введением интерферонов на ранних этапах заболевания

Вирусы герпеса обладают еще большим числом механизмов, блокирующих защитные функции врожденного иммунитета, многие из которых до настоящего времени детально не изучены [2, 3, 37, 39–42]. Помимо ослабления связанных с системой интерферонов защитных механизмов, у детей с рецидивирующей герпесвирусной инфекцией регистрируют изменения функциональной активности фагоцитирующих клеток, снижение Т-клеточного звена иммунитета. Часто выявляют дисбаланс в функционировании гранулоцитарной системы [2, 3, 36].

Кроме того, особенностью противовирусной защиты в детском возрасте является сниженная способность лейкоцитов и лимфоцитов к продукции «ранних» интерферонов (интерферон альфа-1), которые по сравнению с таковыми у взрослых обладают сниженными антивирусными и иммуномодулирующими свойствами [42, 43].

В связи с этим **дети с частыми респираторными заболеваниями и рецидивирующими герпесвирусными инфекциями могут рассматриваться как иммунокомпрометированные пациенты с недостаточной функцией комплекса интерферонов.**

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение детей с сочетанной инфекцией представляет трудную задачу. Необходимо идентифицировать возбудителей и оценить роль каждой группы микроорганизмов в развитии инфекционного процесса для обоснованного применения антибактериальной и специфической противовирусной терапии.

Специфические противовирусные препараты разработаны для небольшого числа возбудителей (вирусов гриппа, вируса иммунодефицита



Параметр	Ацикловир	Валацикловир	Пенцикловир	Фамцикловир	Ганцикловир	Валганцикловир
Спектр активности	ВГЧ-1, ВГЧ-2, ВГЧ-3, ВЭБ, ЦМБ	ВГЧ-1, ВГЧ-2, ВГЧ-3, ВЭБ, ЦМБ, ВГЧ-6	ВГЧ-1, ВГЧ-2, ВГЧ-3, ВЭБ, ЦМБ	ВГЧ-1, ВГЧ-2, ВГЧ-3	ЦМБ, ВГЧ-1, ВГЧ-2, ВГЧ-3, ВЭБ, ВГЧ-6, ВГЧ-7, ВГЧ-8	ЦМБ, ВГЧ-1, ВГЧ-2, ВГЧ-3, ВЭБ, ВГЧ-6, ВГЧ-7, ВГЧ-8
Способ введения	Внутрь, в/в, местно	Внутрь	Местно	Внутрь	В/в, местно	Внутрь
Биодоступность	15–30%, не зависит от приема пищи, зависит от лекарственной формы, снижается с увеличением дозы	45–63% (54%), не зависит от приема пищи	При приеме внутрь – 5%	70–80%, прием пищи не оказывает влияния, только замедляет всасывание	При приеме внутрь – 10%	61%, зависит от приема пищи
Проникновение в грудное молоко	Да	Да	Нет данных	Да	Да	Да
Доза	Внутрь: 0,2–0,8 г 5 раз в сутки (исключая ночь) в течение 5–10 дней в/в капельно: 5–10 мг/кг 3 раза в сутки в течение 5–10 дней (max доза – 30 мг/кг). Наружно: 5 раз в сутки в течение 5–10 дней. Глазная мазь: полоску мази длиной 10 мм в нижний конъюнктивальный мешок 5 раз в сутки в течение 7–10 дней	500–2000 мг 2 раза в сутки в течение 5–10 дней	Каждые 2 ч в дневное время в течение 4 дней	125–500 мг 2–3 раза в сутки в течение 5–10 дней	В/в в течение часа 5 мг/кг на 100 мл 0,9% NaCl или 5% декстрозы 2 раза в сутки в течение 14–21 дня, затем 5 мг/кг ежедневно. Местно 5 раз в сутки в течение 11–15 дней	900 мг 1–2 раза в сутки во время еды в течение 21 дня
Возрастные ограничения (не применяется)	До 3 лет	Дети до 12 лет	До 12 лет	До 18 лет	Дети до 12 лет	Дети до 16 лет
Форма выпуска	Таблетки по 200 и 400 мг, 5% мазь и крем; 3% мазь глазная; лиофилизат для инфузий (1 флакон 250 мг)	Таблетки по 250, 500 и 1000 мг	1% крем	Таблетки по 125, 250, 500 мг	Лиофилизат для инфузий (1 флакон 500 мг); 0,15% гель для глаз	Таблетки по 450 мг

Таблица 3. Противовирусные препараты для лечения герпесвирусных инфекций с доказанной клинической эффективностью [2]

человека, вирусов гепатита В, С, ВГЧ-1 и ВГЧ-2, SARS-CoV-2 и др.). Римантадин и амантадин не рекомендуются к использованию из-за высокого уровня устойчивости циркулирующих вирусов гриппа А к этим препаратам. В то же время отмечается эффективность ингибиторов нейраминидазы занамивира и осельтамивира. Умифеновир эффективен для более широкого круга возбудителей – вирусов гриппа А, В, парагриппа, РС-вирусов, аденовирусов, коронавирусов [1–3].

В противовирусной терапии нуждаются пациенты с клинически манифестными формами инфекции, вызванной ВГЧ-1 и ЦМВ, а также с тяжелым течением герпесвирусных инфекций. Противовирусная терапия не приводит к эрадикации вируса и не всегда влияет на частоту, тяжесть и риск развития рецидивов в последующем.

Большинство современных высокоэффективных средств с доказанной противовирусной эффективностью, рекомендуемых для лечения герпетических инфекций, относятся к аналогам нуклеозидов [1–3]. **Противовирусные препараты данной группы на вирусы в латентном состоянии не действуют.** Основные характеристики препаратов представлены в табл. 3.

При установленном диагнозе и чувствительности возбудителя специфическая противовирусная терапия показана в ранние сроки заболевания.

Применяется также ряд других лекарственных препаратов, однако их эффективность не оценивалась в рамках рандомизированных клинических исследований. К ним относятся глицирризиновая кислота + фосфолипиды, бромнафтохинон, докозанол, тетрагидрокси-глюкопиранозилксантен.

Кроме препаратов, непосредственно воздействующих на репликацию вируса, для лечения и профилактики вирусных инфекций используют лечебные и профилактические вакцины, а также иммунорегуляторы и иммуномодуляторы, оказывающие опосредованное противовирусное действие путем влияния на иммунологические механизмы. Стоит отметить, что иммуномодуляторы эффективны в сочетании с традиционными антибактериальными и противовирусными препаратами для достижения длительной и стойкой ремиссии, преодоления развития антибиотикорезистентности и устойчивости вирусных инфекций к терапии [7].

Герпесвирусная инфекция отличается чрезвычайным полиморфизмом клинических форм и может протекать под маской острой респираторной инфекции

Методы лечения иммунной дисрегуляции имеют ограниченную доказательную базу по причине отсутствия достаточного количества посвященных им клинических исследований. Независимо на это, они являются необходимыми элементами лечения, так как более эффективные методы не разработаны в настоящее время [46].

Имеется большое количество публикаций об успешном применении этой группы препаратов у детей с ОРИ и герпесвирусными инфекциями. Из методов иммунотерапии и иммунореабилитации детей с данной патологией широко используется терапия рекомбинантным интерфероном альфа, при этом учитывается универсальный противовирусный, антибактериальный и иммуномодулирующий характер его действия [1–3, 7, 8, 19, 20, 30, 37, 40, 45]. В России зарегистрирован ряд лекарственных форм интерферонов с иммуномодулирующим эффектом для местного, наружного и ректального использования: интерферон альфа-2b (ВИФЕРОН®), реферон-ЕС-липид, кипферон, инфагель, гриппферон, герпферон и др.

Одним из наиболее широко используемых препаратов является ВИФЕРОН®, который прошел полный цикл доклинических и клинических исследований в соответствии с требованиями законодательства РФ, включая многоцентровые двойные слепые плацебо-контролируемые исследования. Разработчик сообщает об успешно завершённых исследованиях применения препарата у новорожденных и детей с тяжелыми



Иммуномодуляторы в сочетании с этиотропными препаратами эффективны для достижения длительной и стойкой ремиссии

формами инфекционно-воспалительных заболеваний (в том числе внутриутробными инфекциями), с хроническими вирусными гепатитами (В, С, D) (в 1996 и 1999 годах), острыми респираторными заболеваниями (2007–2008), у взрослых с герпетической инфекцией, а также о продолжающихся исследованиях по применению препарата ВИФЕРОН® у детей в лечении гриппа и других ОРВИ и в комплексной терапии вирусных менингитов.

Сочетание в препарате ВИФЕРОН® интерферона альфа-2b и высокоактивных антиоксидантов а-токоферола ацетата и аскорбиновой кислоты позволяет снизить терапевтически эффективную концентрацию интерферона альфа-2b и избежать проявления побочных эффектов. Фармакокинетика интерферона альфа-2b при ректальном введении близка по профилю к парентеральному введению. При этом введение даже высоких доз интерферона альфа-2b не приводит к выработке антиинтерфероновых антител. Опубликовано значительное число работ о клинической эффективности препарата ВИФЕРОН® у детей с персистирующей вирусно-бактериальной инфекцией респираторного тракта и герпетической инфекцией. С целью повышения эффективности лечения проводятся исследования по комбинированному применению интерферонов с другими иммуномодулирующими препаратами.

Для коррекции иммуносупрессии используют также стимуляторы выработки интерферонов (циклоферон, тилорон, неовир, инозин пранобекс, липоид и др.).

Проводится поиск новых лекарственных препаратов и методов лечения герпесвирусной инфекции [47].

Реконвалесценты, перенесшие тяжелые формы герпетической инфекции, а также дети с рецидивирующим течением герпеса подлежат диспансерному наблюдению. Рекомендуемые сроки наблюдения колеблются в зависимости от клинической формы и тяжести перенесенной инфекции. При наличии органических поражений рекомендуется осуществлять диспансерное наблюдение в сроки от 6 до 36 месяцев. При рецидивирующем ВГЧ-1 – 1 раз в 3 месяца до ремиссии. Наблюдение ребенка целесообразно проводить с участием педиатра, инфекциониста и, при необходимости, иммунолога.

Анализ публикаций позволяет с оптимизмом оценивать возрастающие возможности оказания помощи детям с сочетанной инфекцией, вызванной респираторными вирусами и герпесвирусами. Однако до полного успеха еще далеко. Снижение эффективности лечения данной группы детей, по мнению ряда авторов, может быть обусловлено отсутствием алгоритма рационального выбора иммуномодулирующей терапии, нарушением начала сроков лечения и этапности противовирусной этиотропной терапии, несоблюдением длительности курсов лечения, применением нерациональных доз и схем приема препаратов, а также другими факторами.

На наш взгляд, основными проблемами являются недостаточное внедрение в широкую практику современных возможностей ведения таких пациентов, отсутствие общепринятых критериев для определения необходимости углубленного обследования и выбора алгоритмов междисциплинарного ведения, обеспечивающих преемственность между педиатрами первичного звена и узкими специалистами (инфекционистами и иммунологами детского профиля).

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Далее приводим описание клинического случая, иллюстрирующего существующие возможности ведения пациента с сочетанной вирусно-бактериальной инфекцией, имеющей клинические проявления ОРВИ на начальном этапе заболевания, на базе многопрофильного детского стационара.

В стационар поступил мальчик 7 лет, вес 25 кг, рост 127 см. Родители предъявляли жалобы на повышение температуры тела, затрудненное носовое дыхание, боли в горле.

Анамнез заболевания. В течение двух суток температура тела была повышена до 39,0°C, наблюдались насморк, боли в горле, кашель. Ребенок осмотрен педиатром на дому, даны рекомендации по лечению (местные антисептики для полоскания горла, обильное питье, жаропонижающие, при подъеме температуры выше 39°C – вызов бригады скорой помощи). Температура на фоне приема жаропонижающих препаратов снижалась до 37,8°C. В ночь перед госпитализацией температура вновь повысилась до 39°C, что сопровождалось затруднением носового дыхания, одышкой, вялостью. Родители самостоятельно обратились в приемное отделение инфекционного стационара.

Анамнез жизни. Ребенок перенес аденопатию и частичную тонзиллотию в возрасте 3 лет, инфекционный мононуклеоз в 4 года, ветряную оспу в 6 лет, частые ОРВИ и ангины (в течение последних 6 месяцев – 5 раз). В посеве из зева выделен *Streptococcus pyogenes*. Последний эпизод ОРВИ был 1 месяц назад: повышение температуры до 39°C, боль в горле, насморк в течение 2 дней. Со 2-го дня заболевания амбулаторно получал панцеф в течение 8 дней, полоскание горла растворами фурацилина, мирамистина. Родители самостоятельно давали тонзилотрен. На фоне терапии в течение 1 недели клинические проявления регрессировали.

За последние 6 месяцев принимал антибиотики: клаксид, зиннат, панцеф.



LightField Studios/Shutterstock/ФОТОДОМ

Вакцинация – по возрасту. Вакцинация против пневмококка, гриппа не проводилась.

Контакты с инфекционными больными родители отрицают.

Общее состояние средней тяжести. Сознание ясное. Питание удовлетворительное.

Симптомы интоксикации умеренно выражены: вялый, аппетит снижен. На момент осмотра температура тела 37,8°C. Кожные покровы нормальной влажности, бледно-розовые, чистые от сыпи. Шейные лимфатические узлы увеличены до 1,5–2,0 см, безболезненные; подчелюстные – увеличены до 1,5 см с двух сторон, умеренно болезненные. Слизистая оболочка полости рта чистая, гиперемизированная. Слизистая оболочка небных дужек и задней стенки глотки гиперемизирована; миндалины увеличены до II степени, гиперемизированы, отечны; налета на миндалинах нет. Голос не изменен.

Носовое дыхание затруднено из-за слизистого отделяемого.

Частота дыхательных движений – 20 в минуту. SPO₂ – 99%. Дыхание жесткое, проводится во все отделы, хрипов нет.

Частота сердечных сокращений – 91 в минуту; тоны сердца звучные, ритмичные; сердечные шумы не выслушиваются.

Язык влажный, розового цвета, без налета. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не выступает из-под края реберной дуги. Селезенка не увеличена. Стул оформленный.

Со стороны других органов и систем патологических изменений не выявлено.

Диагноз при поступлении: «J06.9 Острая респираторная вирусная инфекция. Инфекционный токсикоз».

Инструментальная диагностика. Рентгенография легких в день поступления: легочный рисунок обогащен с обеих сторон за счет сосудистого компонента, сгущен больше в нижних внутренних отделах справа. Корень правого легкого мало-структурный, корень левого легкого не виден за тенью средостения. Тень сердца с четким, ровным контуром, не расширена в поперечнике. Выбухает дуга легочной артерии. Купол диафрагмы имеет четкие контуры, расположен на обычном уровне.



Название теста	В день госпитализации	При выписке	Ед. изм.	Референсные значения
Скорость оседания эритроцитов (по Панченкову)	18,0	4,0	мм/ч	2,0–10,0
Стадия реконвалесценции	12,3	10,6	%	3,0–11,0
Абсолютное количество моноцитов	2,20	0,60	10 ⁹ /л	0,60–1,00
Относительное количество лимфоцитов	27,7	52,3	%	30,0–46,0
Абсолютное количество лимфоцитов	4,20	3,00	10 ⁹ /л	2,10–3,00
Относительное количество нейтрофилов	65,0	37,1	%	47,0–72,0
Абсолютное количество нейтрофилов	8,6	2,2	10 ⁹ /л	2,0–5,5
Количество тромбоцитов	362	363	10 ⁹ /л	160–390
Гематокрит	36,7	35,5	%	32,0–45,0
Гемоглобин общий	129	133	г/л	115–150
Количество эритроцитов	4,41	4,66	10 ¹² /л	3,50–4,70

Таблица 4. Показатели общего анализа крови у ребенка 7 лет с сочетанной вирусно-бактериальной инфекцией

Латеральные синусы свободные. Заключение: очаговых и инфильтративных изменений легких не выявлено.

Лабораторные исследования. Общий анализ крови представлен в табл. 4. Биохимические показатели крови при поступлении и выписке без патологии. Уровень С-реактивного белка повышен: при поступлении – 20,04 мг/л; при выписке – 12,4 мг/л (при норме 0,00–5,00 мг/л).

Анализ мочи при госпитализации и выписке без патологии.

Посев из зева на микрофлору в 1-й день госпитализации не выявил патологических микроорганизмов, включая возбудителя дифтерии (*Corynebacterium diphtheriae*).

При исследовании сыворотки крови методом иммуноферментного анализа на 2-е сутки после поступления был выявлен повышенный уровень IgG к Cytomegalovirus hominis (98,90 МЕ/мл, референсное значение >15 МЕ/мл), IgA к Mycoplasma

pneumoniae (коэффициент позитивности антител (КП) – 1,87, референсное значение >1,1), IgM и IgG к ВЭБ (КП – 1,70 и 8,00 соответственно, референсное значение >1,1) и пограничный уровень IgG к Mycoplasma pneumoniae (КП – 0,91, референсное значение >0,90). Содержание IgA, IgM, IgG к Chlamidia pneumoniae, IgM, IgG к Herpes simplex virus и IgM к ЦМВ было в пределах нормы.

При исследовании мазка со слизистой оболочки носоглотки методом ПЦР на 2-е сутки после поступления обнаружены ДНК ВЭБ, ВГЧ-6, не обнаружены РНК вируса гриппа А (H1N1, H3N2; H5N1), РНК вируса гриппа В, РНК парагриппа 1-го, 2-го, 3-го и 4-го типов, ДНК бокавируса, ДНК аденовирусов, РНК риновирусов, РНК РС-вируса, РНК метапневмовируса, РНК коронавируса, ВГЧ-1, ВГЧ-2, ЦМВ.

При исследовании сыворотки крови методом ПЦР на 2-е сутки после поступления не обнаружены ДНК ВЭБ, ВГЧ-1, ВГЧ-2, ВГЧ-6, ЦМВ.

Уровень антистрептолизина О – 20,0 МЕ/мл (референсные значения – 0,0–250,0 МЕ/мл).

Окончательный диагноз: «Острая респираторная инфекция вирусно-бактериальной этиологии (*Mycoplasma pneumoniae*, Herpes simplex virus 6). Персистирующая герпесвирусная микст-инфекция (ВЭБ, ЦМВ), без активации».

Лечение в стационаре. Местно применяли оксиметазолин (по 2 капли интраназально 3 раза в сутки), полоскание зева местным антисептиком (водным раствором хлоргексидина в количестве 50 мл 3 раза в сутки).

Антибактериальная терапия: цефтриаксон (1 г внутривенно 2 раза в сутки из расчета 80 мг/кг/сут. в течение 7 дней). После выявления маркеров микоплазменной инфекции (*Mycoplasma pneumoniae*) к схеме терапии добавлен кларитромицин (125 мг внутрь 2 раза в день в течение 5 дней).

Интерферон альфа-2b (ВИФЕРОН®) вводили в дозе 150 000 МЕ ректально 2 раза в сутки в течение 7 дней.

Инфузионная терапия проводилась с целью улучшения микроциркуляции, дезинтоксикации (400 мл физиологического раствора, 200 мл декстрозы) в течение 2 суток.

На фоне терапии отмечалась положительная динамика в клиническом состоянии пациента: купирование признаков инфекционного токсикоза к 3-м

суткам терапии, нормализация температуры на 4-е сутки госпитализации, отсутствие болезненных ощущений в горле, уменьшение признаков воспалительных изменений слизистой оболочки ротоглотки на 6-е сутки лечения.

Ребенок выписан в удовлетворительном состоянии на долечивание в поликлинику по месту жительства под наблюдение участкового педиатра и врача-инфекциониста на 8-е сутки после поступления в стационар с рекомендациями: продолжить курс интерферона альфа-2b (ВИФЕРОН®), эубиотиков (*Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium infantis*, *Enterococcus faecium*) в течение 10–14 дней.

С целью иммунокоррекции ребенку назначен курс терапии индуктором интерферона циклофероном (меглюмина акридоацетатом) в дозе 150 мг внутрь 1 раз в день за 30 минут до еды в 1-й, 2-й, 4-й, 6-й, 8-й, 11-й, 14-й день курса.

Рекомендованы наблюдение инфекциониста по месту жительства по поводу персистирующей герпесвирусной инфекции и общий клинический анализ крови через 5–7 дней при амбулаторном приеме.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ребенок поступил в инфекционное отделение с клиникой ОРИ и инфекционного токсикоза. У него не было характерных клинических проявлений инфекционного мононуклеоза, обусловленного ВЭБ (характерной ангины, атипичных мононуклеаров). Анамнестические сведения содержали определенную информацию о возможном наличии у пациента герпесвирусной инфекции (перенесенный в 4 года инфекционный мононуклеоз, ветряная оспа в 6 лет, частые ОРИ и ангины). Однако без лабораторного подтверждения диагноз не мог быть обоснован. И только возможности современного инфекционного стационара позволили осуществить идентификацию возбудителя, приблизиться к пониманию этиологии текущего ОРИ и причин персистирующих инфекций. **Выявление маркеров репликации (размножения) ВЭБ и ВГЧ-6, серологических маркеров возбудителей микоплазменной инфекции *Mycoplasma pneumoniae* позволяет рассматривать текущее состояние пациента как сочетанную вирусно-бактериальную инфекцию, которая требует и противовирусной, и антибактериальной, и неспецифической иммунокорректирующей терапии.** К сожалению, специфическая противовирусная терапия для ВЭБ не разработана, а вопрос целесообразности специфической терапии в отношении ВГЧ-6 (ганцикловир, валганцикловир) при





имеющихся минимальных показателях его активности может быть объективно решен только путем оценки вирусной нагрузки или в процессе динамического наблюдения за пациентом. Таким образом, **обоснованным неспецифическим противовирусным лечением было локальное и системное применение интерферона альфа-2b (ВИФЕРОН®).**

Быстрый регресс клинических проявлений заболевания и нормализация лабораторных показателей у ребенка стали подтверждением **эффективности выбранной тактики.** Улучшение состояния позволило выписать пациента из стационара на 8-е сутки и продолжить лечение в амбулаторных условиях. При этом проведены смена антибактериальной терапии и переход от непосредственного назначения препаратов интерферона к применению индукторов его выработки.

Ребенок нуждается в пристальном динамическом наблюдении на предмет возможной активизации ВЭБ и ВГЧ-6. Кроме того, выявленный в процессе обследования высокий уровень IgG ЦМВ свидетель-

ствует о недавно перенесенной цитомегаловирусной инфекции, которая имеет высокую вероятность рецидивирования и субклинического течения, что также требует соответствующего контроля.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обследование ЧБД на наличие у них возбудителей рецидивирующих бактериальных и вирусных инфекций – важный элемент современного ведения данной группы пациентов. Выделение среди них группы пациентов с рецидивирующей и/или персистирующей герпесвирусной инфекцией, которая может протекать под маской ОРИ, тонзиллита, фарингита или в субклинической форме, является основанием для назначения им комплексной терапии этиотропными и иммуномодулирующими препаратами, что существенно расширяет возможности лечения.

В дальнейшем эта группа пациентов нуждается в динамическом наблюдении с участием педиатра, инфекциониста и клинического иммунолога и, при наличии показаний, в специализированном дообследовании и лечении.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. **Детские инфекции. Справочник практического врача / под ред. проф. Л.Н. Мазанковой. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: МЕДпресс-информ, 2021. – 328 с.**
2. **Инфекционные болезни: национальное руководство / под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021.**
3. **Clinical virology manual. Fifth edition / ed. by M.J. Loeffelholz, R.L. Hodinka, S.A. Young, B.A. Pinsky. – ASM Press, 2016. – DOI: 10.1128/9781555819156.**
4. **Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) у детей: клинические рекомендации (утв. Минздравом России).**
5. **Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) у детей: проект клинических рекомендаций. – 2021.**
6. **Трухан Д.И., Голошубина В.В. Острые респираторные вирусные инфекции в практике врача первого контакта: актуальные аспекты клиники, лечения и профилактики // Справочник поликлинического врача. – 2016. – №5. – С. 6–11.**
7. **Иммунотерапия: руководство для врачей / под ред. Р.М. Хаитова, Р.И. Атамуханова, А.Е. Шульженко. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 768 с.**
8. **Викулов Г.Х., Вознесенский С.Л. Комбинированная противовирусная терапия у пациентов с тяжелым течением простого герпеса: клинико-иммунологические особенности и оценка качества жизни // Инфекционные болезни. – 2019. – Т. 17. – №4. – С. 79–91.**
9. **О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году: государственный доклад. – М.: Роспотребнадзор, 2019.**
10. **О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: государственный доклад. – М.: Роспотребнадзор, 2021.**
11. **Кузьменко Л.Г., Овсянников Д.Ю., Киселева Н.М. Детские инфекционные болезни. – М., 2009. – 528 с.**
12. **Козловский А.А. Рекуррентные респираторные инфекции у детей // Медицинские новости. – 2018. – №5. – С. 52–59.**
13. **Часто болеющие дети: все ли решено? / А.Л. Заплатников [и др.] // Медицинский совет. – 2018. – №17. – С. 206–214.**
14. **Часто и длительно болеющие дети: современные возможности иммунореабилитации / Н.А. Коровина [и др.]. – М., 2011. – 68 с.**
15. **Альбицкий В.Ю., Баранов А.А. Часто болеющие дети. Клинико-социальные аспекты. Пути оздоровления. – Саратов, 1986. – 165 с.**
16. **Schaad U.B., Esposito S., Razi C.H. Diagnosis and management of recurrent respiratory tract infections in children: A practical guide // Archives of Pediatric Infectious Disease. – 2016. – Vol. 4. – P. e31039. – DOI: 10.5812/pedinfect.31039.**
17. **Юлиш Е.И., Ярошенко С.Я. Часто болеющие дети и тактика педиатра // Здоровье ребенка. – 2013. – №6 (49). – С. 70–76.**
18. **Краснова Е.И., Лоскутова С.А., Панасенко Л.М. Современный подход к противовирусной терапии острых респираторных вирусных инфекций у детей. Как избежать полипрагмазии? // Лечащий врач. – 2014. – №10. – С. 56–60.**
19. **Романцов М.Г., Мельникова И.Ю. Часто болеющие дети: вопросы фармакотерапии (научный обзор) // Terra Medica. – 2014. – №1. – С. 55–69.**

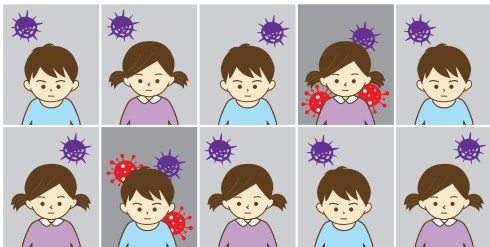


20. Самсыгина Г.А., Выжлова Е.Н. Еще раз о проблемах понятия «часто болеющие дети» // *Педиатрия*. – 2016. – №4 (95). – С. 209–215.
21. Башина О.А. Клинико-иммунологический мониторинг и цитокиноterapia у детей с рецидивированием респираторных заболеваний: автореф. ... дисс. д-ра мед. наук. – М., 2006. – 48 с.
22. Казумян М.А., Василенок А.В., Теплякова Е.Д. Современный взгляд на проблему «дети с рекуррентными инфекциями» (часто болеющие дети) и их иммунный статус // *Медицинский вестник Юга России*. – 2018. – Т. 9. – №3. – С. 37–43.
23. Martin-Loeches I. Bronchitis Recurrent Respiratory Infections in Children - Definition, Diagnostic Approach, Treatment and Prevention / ed. by M. Jesenak [et al.]. – In Tech, 2011.
24. Самсыгина Г.А. О рецидивирующей инфекции респираторного тракта у детей. Колонка главного редактора // *Педиатрия*. – 2012. – №2 (91). – С. 6–8.
25. Учайкин В.Ф., Нисевич Н.И., Шамшева О.В. Инфекционные болезни у детей. – М., 2011. – 688 с.
26. Хадисова М.К., Феклисова Л.В., Мескина Е.Р. Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae, Pneumocystis jirovecii и герпесвирусные инфекции у детей с повторными респираторными заболеваниями // *Альманах клинической медицины*. – 2017. – Т. 62. – №2. – С. 72–77.
27. Этиологическая структура заболеваний у часто болеющих детей в зависимости от возраста / А.С. Левина [и др.] // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. – 2018. – 768 с.
28. Возрастные особенности и оптимизация диагностики хронических герпесвирусных инфекций у часто болеющих детей / И.В. Бабаченко [и др.] // *Детские инфекции*. – 2010. – Т. 9. – №3. – С. 7–9.
29. Околышева Н.В. Клинико-вирусологическая характеристика герпесвирусных инфекций и эффективность иммуномодулирующей терапии у детей раннего возраста с острой респираторной вирусной инфекцией: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2017.
30. Демина О.И. Клинико-иммунологические варианты инфекционного мононуклеоза различной этиологии у детей: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2021.
31. Галкина Л.А., Целипанова Е.Е. Маркеры герпесвирусных инфекций у детей с острыми респираторными заболеваниями и персонала инфекционного отделения // *Лечение и профилактика*. – 2015. – №4. – С. 77–80.
32. Опыт лечения препаратом гроприносин (инозином пранобексом) герпесвирусных инфекций у детей с эпилепсией и детским церебральным параличом / М.С. Савенкова [и др.] // *Педиатрия. Consilium Medicum*. – 2019. – №4. – С. 51–57.
33. Клиническая иммунология и аллергология: федеральные клинические рекомендации / под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. – М., 2015. – 91 с.
34. Цитокиновый статус у больных рецидивирующей герпетической инфекцией / А.С. Акмеева [и др.] // *Антибиотики и химиотерапия*. – 2021. – Т. 66. – 5-6. – С. 35–39.
35. Роль герпесвирусной инфекции IV, V и VI типов в инфекционной и соматической патологии у детей / Ф.С. Харламова [и др.] // *Педиатрия*. – 2017. – Т. 96. – №4. – С. 42–47.
36. Абдурахмонов М.А. Косимова Р.И., Мирзакаримова Д.Б. Клинико-лабораторные характеристики герпетических инфекций у детей // *Проблемы современной науки и образования*. – 2021. – №11 (168). – С. 85–88.
37. Модифицированная программа комбинированной интерфероно- и иммунотерапии при ассоциированных респираторных и герпетических вирусных инфекциях у иммунокомпрометированных детей / И.В. Нестерова [и др.] // *Эффективная фармакотерапия. Аллергология и иммунология*. – 2013. – №2 (27). – С. 26–32.
38. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee / S.G. Tangye [et al.] // *Journal of Clinical Immunology*. – 2022 Jun 24. – P. 1–35.
39. Recurrent Respiratory Infections in Children – Definition, Diagnostic Approach, Treatment and Prevention / ed. by M. Jesenak [et al.]. – In Tech, 2011.
40. Exhaustion of type I interferon response following an acute viral infection / M. Alsharifi [et al.] // *Journal of Immunology*. – 2006. – Vol. 177. – №5. – P. 3235–3241.
41. Randall R.E., Goodbourn S. Interferons and viruses: an interplay between induction, signalling, antiviral responses and virus countermeasures // *Journal of General Virology*. – 2008. – Vol. 89. – Pt. 1. – P. 1–47.
42. Камбачокова З.А. Рецидивирующие инфекции, вызванные вирусами простого герпеса: расстройства иммунитета, окислительных процессов и антиоксидантной защиты и их коррекция: автореф. ... дисс. д-ра мед. наук. – М., 2012. – 45 с.
43. Ковальчук Л.В. Современные проблемы клинической иммунологии в свете новых представлений о врожденном иммунитете // *Лекции по педиатрии. Иммунология*. – М.: РГМУ, 2010. – С. 18–34.
44. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – С. 356.
45. Лусс Л.В. Вторичные иммунодефицитные состояния у детей. Взгляд клинициста к назначению иммуномодулирующей терапии // *Аллергология и иммунология в педиатрии*. – 2018. – Т. 55. – №4. – С. 4–18.
46. Первичные иммунодефициты с преимущественной недостаточностью синтеза антител: клинические рекомендации (утв. Минздравом России). 2022. – URL: https://raaci.ru/education/clinic_recomendations/632.html.
47. New composition of tungsten has a broadrange of antiviral activity / H. Avagyan [et al.] // *Antiviral Chemistry and Chemotherapy*. – 2020. – Vol. 30. – P. 1–10.



Микст-инфекции как причина затяжных и рецидивирующих инфекций у детей

Примерно у **1–2** из каждых **10** пациентов с диагнозом ОРВИ наблюдается коинфекция другими респираторными вирусами.



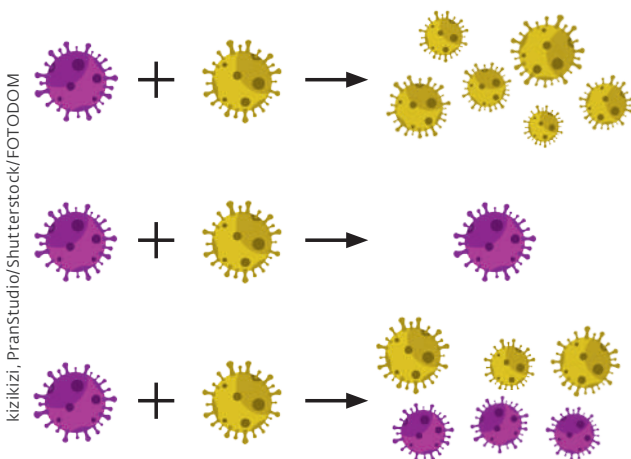
Вирусные коинфекции (в том числе при COVID-19) чаще всего встречаются у детей в возрасте до 5 лет.

У **69%** из них определяется сочетанная респираторная инфекция.¹

Лидирующие патогены в структуре сочетанной инфекции среди респираторных вирусов у детей¹:

- ☼ риновирус – **27,9%**;
- ☼ вирус гриппа – **17,3%**;
- ☼ РС-вирус – **15,9%**.

Варианты взаимодействия патогенов при одновременном инфицировании



СИНЕРГИЗМ – возбудители **усиливают** патогенное действие друг друга. Такой вариант приводит к утяжелению клинического течения каждого заболевания, к затяжному течению инфекционного процесса и ухудшению прогноза³.

АНТАГОНИЗМ (вирусная интерференция) – один возбудитель или его компоненты **подавляют** репродукцию другого вируса и течение инфекционного процесса.

НЕЙТРАЛИЗМ – **отсутствие взаимодействия** между патогенами.

Клиническая диагностика микст-инфекций затруднена ввиду сходства с другими моно-респираторными заболеваниями².

Начиная с ранних этапов развития болезни оправдано назначение лекарственных средств с неспецифической противовирусной активностью, например препаратов интерферона.

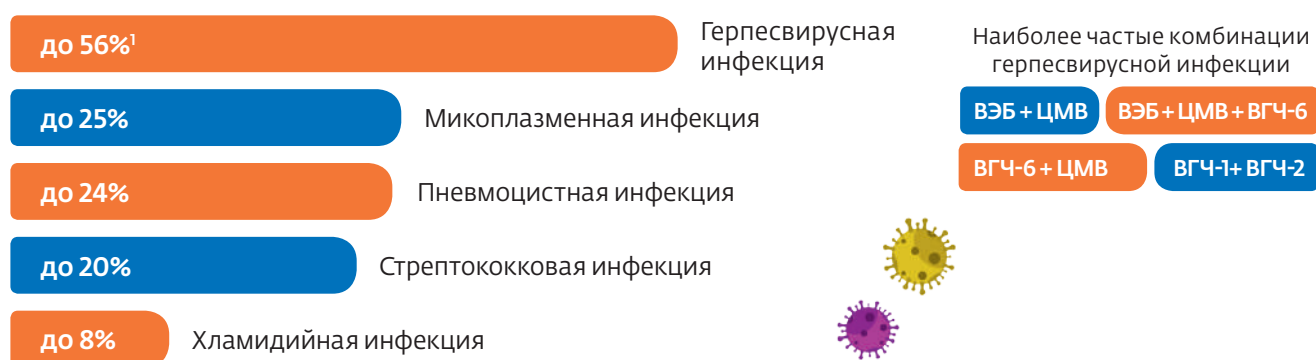
¹ Николаева С.В., Усенко Д.В., Шабалина С.В. и др. Инфекции респираторного тракта моно- и сочетанной этиологии у детей. Актуальность проблемы в период пандемии COVID-19 // Инфекционные болезни. – 2021. – №19 (1). – С. 135–138.

² Сафина А.И., Выжлова Е.Н., Малиновская В.В. Сложности диагностики и лечения острых респираторных инфекций у детей в сезон гриппа // Вопросы практической педиатрии. – 2023. – №18 (2). – С. 111–115.

³ Шкарин В.В., Саперкин Н.В. Взаимодействие возбудителей сочетанных инфекции при комплексной коморбидности (теоретические и практические вопросы) // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2021. – №5 (11). – С. 737–743.

Герпесвирусные инфекции как триггер рецидивирующих респираторных заболеваний у детей

Частота выявления различных возбудителей у часто болеющих детей¹



Механизм формирования «порочного» круга, приводящего к значительному росту частоты эпизодов ОРВИ²



¹ Османов И.М., Мазанкова Л.Н., Борзакова С.Н. и др. Герпесвирусные инфекции у детей, часто болеющих острыми респираторными заболеваниями: возможности улучшения диагностики и терапии // Практика педиатра. – 2022. – №3. – С. 12-22.

² И.В. Нестерова, С.В. Ковалева, Е.Н. Клещенко и др. Модифицированная программа комбинированной интерфероно- и иммунотерапии при ассоциированных респираторных и герпетических вирусных инфекциях у иммунокомпрометированных детей // Эффективная фармакотерапия. Аллергология и иммунология. – 2013. – №1 (27). – С. 41-49.



Рецидивирующие респираторные инфекции: как минимизировать риски у часто болеющих детей

ЧАСТО БОЛЕЮЩИЕ ДЕТИ – ЭТО ПРОБЛЕМА, КОТОРАЯ ЗАТРАГИВАЕТ ВСЕ СФЕРЫ ЖИЗНИ. ПРОПУСКИ В ШКОЛЕ, НЕДОСТАТОК СОЦИАЛИЗАЦИИ, УСТАЛОСТЬ И ЭМОЦИОНАЛЬНОЕ ВЫГОРАНИЕ РОДИТЕЛЕЙ – ВСЕ ЭТИ ФАКТОРЫ ДЕЛАЮТ ТЕМУ ЧАСТЫХ И ДЛИТЕЛЬНЫХ ДЕТСКИХ БОЛЕЗНЕЙ ОСОБЕННО АКТУАЛЬНОЙ. О СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДАХ ПРОФИЛАКТИКИ И ЭФФЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ РЕЦИДИВИРУЮЩИХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ (РРИ) У ДЕТЕЙ РАССКАЗАЛА ДОКТОР МЕДИЦИНСКИХ НАУК, ПРОФЕССОР **АСИЯ ИЛЬДУСОВНА САФИНА**, ЗАВЕДУЮЩАЯ КАФЕДРОЙ ПЕДИАТРИИ И НЕОНАТОЛОГИИ ИМЕНИ ПРОФЕССОРА Е.М. ЛЕПСКОГО КАЗАНСКОЙ ГОСУДАРСТВЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ, ЗАСЛУЖЕННЫЙ ВРАЧ РЕСПУБЛИКИ ТАТАРСТАН.



Асия Ильдусовна, скажите, стали ли дети болеть чаще в последние годы? Повлияла ли на это пандемия COVID-19?

На спаде пандемии COVID-19 и после ее окончания активизировались такие инфекции, как грипп (в том числе особо патогенные штаммы вируса гриппа – H1N1), РСВ-инфекция (респираторно-синтициальная вирус-

ная инфекция) и др. При этом отмечались не только подъем заболеваемости, но и тяжелые формы течения болезни. Это было связано с тем, что одновременно происходило инфицирование двумя-тремя вирусами, например, вирусом гриппа и SARS-CoV-2, SARS-CoV-2 и РСВ, SARS-CoV-2 и риновирусом и т. п. Это явление одновременной активности нескольких вирусов получило название

тридемия или даже мультидемия. В каждом пятом случае выявлялось такое смешанное инфицирование несколькими патогенами. Одновременно заражая одного человека, возбудители могут оказывать друг на друга выраженное влияние, в том числе потенцировать патогенное действие друг друга, приводя к более тяжелому воспалительному процессу.

Еще одним неблагоприятным последствием пандемии стало нарушение графика иммунизации у детей первых лет жизни, в том числе от гриппа, пневмококка и гемофильной инфекции. Причинами этого послужили и карантинные мероприятия, и многократно возросшая нагрузка на всю систему здравоохранения, и, к сожалению, снижение доверия к вакцинопрофилактике во всем мире. Все это привело к росту частоты респираторных вирусных инфекций и их бактериальных осложнений, таких как, например, пневмония.

Почему проблеме часто и длительно болеющих детей уделяется столько внимания?

Необходимо помнить, что рецидивирующие инфекции в детском возрасте имеют не толь-



Ermolaev Alexander/Shutterstock/FOTODOM

В среднем в России мамы часто болеющих детей берут около трех-четырех больничных в год, из-за чего страдают и выполнение работы, и карьера

ко медицинскую, но и огромную социальную значимость. Ребенок чаще всего начинает болеть после начала посещения детских дошкольных учреждений (момент адаптации к новым условиям и большому коллективу). В результате «выпадает» один из важнейших этапов его социализации, он меньше общается со сверстниками, меньше играет и двигается, его успеваемость в младшем школьном возрасте начинает страдать из-за пропусков уроков. Если эта тенденция переходит на среднюю школу, где нагрузка больше и занятия сложнее, ситуация с успеваемостью и психологической отстраненностью от сверстников может усугубляться. Такие дети могут быть более замкнуты в себе и тревожны.

Но проблемы возникают не только у самого ребенка – нарушается уклад жизни всей семьи. Родители должны решать вопрос, кто будет сидеть с ребенком, пропускать рабочие дни. В среднем в России мамы часто болеющих детей берут около трех-четырех больничных в год, из-за чего страдают и выполнение работы, и карьера. Если же мама пытается все успеть дома – и работать, и ухаживать за ребенком, то это также может привести к выгоранию и стрессу. Кроме того, многие родители начинают чрезмерно опекать болеющего ребенка и при этом меньше внимания уделять другим детям и супругу. Ну и, конечно, не стоит забывать о возрастающей материальной нагрузке на семью – на лечение, анализы и обследования, реабилитацию и прочие траты.

Вы много наблюдаете часто болеющих детей в своей практике – в чем их особенности?



kryzhov/Shutterstock/FOTODOM

Таких детей в практике мы встречаем постоянно. Причин того, что ребенок подвержен частым респираторным заболеваниям, множество: это и перенесенные внутриутробные инфекции, и недоношенность, и нахождение на искусственном вскармливании, и аллергия, и прочее. Нет какой-то одной причины... Но у часто и длительно болеющих детей есть общие характеристики: это особенности иммунного реагирования на инфекции в раннем возрасте, и в первую очередь особенности противовирусной защиты – незрелость системы интерферона I типа.

Ранний возраст всегда сопровождается более частыми вирусными инфекциями. Есть даже такое мнение, что ребенок должен переболеть и потом все пройдет. Это абсолютно не так! Ребенку нужно обязательно помочь справиться с такой ситуацией, поскольку, конечно, он переболеет, но это может привести к формированию хронических очагов инфекций (хронический тонзиллит, аденоидит, синусит), иммунных заболеваний (гломерулонефрит, геморрагический васкулит, иммунная тромбоцитопения и др.), нарушению социализации и снижению качества жизни.

Вообще рецидивирующие респираторные инфекции – это излечимо? Какие группы детей подвержены риску надолго попасть в эту категорию? Какие болезни и сопутствующие состояния чаще всего влияют на рецидивы респираторных заболеваний?

Рецидивирующие респираторные инфекции – это в большинстве случаев временная ситуация, связанная с возрастными особенностями иммунитета у детей. Однако они могут быть проявлением врожденных дефектов иммунитета (первичный иммунодефицит), атопических заболеваний (таких как бронхиальная астма, аллергический ринит), хронических заболеваний (таких как муковисцидоз, гастроэзофагеальный рефлюкс и др.). Поэтому врач-педиатр обязательно должен иметь в виду эти заболевания и своевременно их исключить.

Причиной частых рекуррентных инфекций также являются сопутствующие герпесвирусные инфекции, такие как ВЭБ, ВГЧ 6 типа, ЦМВ и другие. Их реактивация может, с одной стороны, протекать под маской вирусных инфекций, а с другой – приводить к формированию хронических очагов инфекции и давать обострения заболевания.

Что нужно делать родителям и докторам, чтобы вернуть ребенка в режим здоровой жизни?

Ситуация «две недели ходим в сад – две недели бодем» связана в том числе с воздействием на неокрепший организм новых вирусов. В этом случае помогаем профилактикой интерферонами

Должна быть комплексная программа реабилитации, которая учитывает индивидуальные факторы риска частых респираторных инфекций у каждого конкретного ребенка, причем участвовать в ней должны и медицинские работники, и родители ребенка. Например, если в семье курят – это фактор риска, который необходимо исключить, и сделать это могут только родители. Родители обязательно должны придерживаться графика иммунизации своего ребенка и не забывать о ежегодной вакцинации от гриппа с шестимесячного возраста.

Врачебная же тактика заключается в том, чтобы своевременно провести противовирусную терапию в случае заболевания ребенка, особенно в случае тяжелых инфекций или раннего возраста пациента. Так как в период течения вирусной инфекции необходимо проводить противовирусную терапию и помогать ослабленному частыми болезнями иммунитету ребенка, многие педиатры отдают предпочтение препаратам интерферона, который выполняет обе необходимые функции – воздействует на вирус и восстанавливает иммунитет. В этом случае его назначают на более длительный срок и в увеличенных дозировках.

Эффективность этой схемы доказана двойными слепыми плацебоконтролируемыми ис-



UfabizPhoto/Shutterstock/FOTODOM

Доказано, что применение препарата ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные сокращает длительность болезни и способствует снижению доли пациентов с осложнениями более чем в 2 раза

следованиями, которые проводились в течение 5 лет в 13 научно-медицинских центрах России. Доказано, что применение препарата ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные не только достоверно сокращает срок наступления выздоровления и способствует уменьшению доли пациентов с осложнениями более чем в 2 раза, но и, что крайне важно для детей с рецидивирующими инфекциями, позволяет в несколько раз снизить количество последующих эпизодов гриппа и других ОРВИ.

Что бы вы хотели сказать врачам и родителям в преддверии нового эпидемического сезона?

Я хочу сказать, что респираторные инфекции были, есть и будут. В сезон мы с вами всегда боеем один или два раза, болеют и наши дети. А вот облегчить тяжесть заболевания, сократить его сроки, уменьшить частоту респираторных инфекций, предотвратить их осложнения – это в наших силах. Врачам я хочу пожелать здоровья, терпения в работе с родителями и детьми, быть внимательными к пациентам, которые часто болеют, и не пропустить за маской рекуррентных инфекций более серьезную патологию, например, дефекты иммунитета, а также смешанные респираторные и герпесвирусные инфекции.



«Лечить не болезнь, а больного»: история Нила Федоровича Филатова

Он создал первые учебники по педиатрии на русском языке, мог на ощупь отличить корь от оспы, бесплатно лечил детей из бедных семей и спас десятки тысяч юных жизней. В наше время его именем названы крупнейшие детские больницы. Мы расскажем историю Нила Федоровича Филатова – одного из основоположников отечественной школы педиатрии.



РИА Новости

ИЗ СЕМИ ДЕТЕЙ ПЯТЕРО ВРАЧЕЙ

О биографии Нила Федоровича Филатова известно, увы, не так много. Ему всегда было некогда вести дневники, ведь он очень много работал, а заняться мемуарами, уйдя на покой, не довелось. Но то, что успел сделать за свою недолгую жизнь, может многое рассказать о нем.

Родился будущий врач весной 1847 года (по одним данным – 16 апреля, по другим – 20 мая) в селе Михайловка Саранского уезда Пензенской губернии в дворянской семье. Он был третьим из семи сыновей Федора Михайловича и Анны Авраамовны. Интересно, что спустя годы пятеро из юных Филатовых выбрали профессию врача (еще двое получили профессии инженера и юриста). Сложно

представить, но мать держала всю эту «армию» под строгим контролем, сызмальства прививая им любовь к труду. Возможно, отсюда растут корни невероятной трудоспособности Нила Федоровича.

До 12 лет он обучался на дому, а в 1859 году поступил во второй класс Пензенского дворянского института. Этот период своей биографии Нил Федорович вспоминать не любил: учителя, несмотря на преподавание в престижной школе, нередко хватались за розги. В 1864 году Нил Федорович стал студентом Московского университета, поступив на медицинский факультет, старейший в Российской империи. В этот период одновременно в Москве получали образование шесть его родных братьев и два кузена, и все они жили в одной многокомнатной квартире, поддерживая друг друга в учебе.

Преподавателями в университете были знаменитые врачи, которые оказали на юного Филатова большое влияние, особенно Григорий Антонович Захарьин, основатель московской клинической школы, и Николай Алексеевич Тольский, один из первых российских педиатров.

ЗЕМСКИЙ ВРАЧ

На последних курсах университета Филатов серьезно увлекся клинической медициной. Чтобы лучше изучить мировой опыт, он даже решил пройти стажировку за границей – только так в те времена можно было вырасти в профессии. Но сначала решил вернуться в родную губернию, чтобы набраться опыта в качестве земского врача, выучить немецкий язык и накопить денег (земский врач тогда зарабатывал 100 рублей в месяц – почти столько же стоила лошадь). Затем Филатов планировал вернуться в Москву, чтобы сдать экзамены на соискание степени доктора, и после уже поехать в Германию за диссертацией. Все это он целенаправленно воплотил в жизнь, трудясь не покладая рук. «Вообразите, я один на весь уезд, – писал он своему старшему университетскому товарищу Николаю Яблокову. – По географии на моих руках находится 58 тысяч человек, не считая жен и детей, а последние-то главным образом и находятся на моих руках».

Здесь уместно вспомнить о том, на каком уровне находилась тогда педиатрия. Как самостоятельной области медицины ее еще не существовало.

Педиатрии как области медицины в то время вообще не существовало: болезни совсем маленьких детей объединяли с акушерством и гинекологией, более старших – со взрослыми



Памятник Нилу Филатову на Девичьем Поле в Москве

Учение об анатомо-физиологических особенностях детского организма только начинало формироваться, систематика и классификация детских болезней еще не имели научного обоснования, методики изучения детских патологий только разрабатывались. Болезни совсем маленьких детей объединяли с акушерством и гинекологией, недуги более старших – со взрослыми. Преподавание детских болезней в университете также велось на кафедре акушерства и ограничивалось изложением патологий новорожденных и грудничков. Когда в 1845 году Московская медико-хирургическая академия объединилась с медицинским факультетом университета, появилась возможность создания факультетских клиник. Но детской клинике среди них места не нашлось. Лишь спустя 10 лет необходимость самостоятельного преподавания детских болезней стала обсуждаться в Министерстве народного просвещения.

Самостоятельный курс детских болезней, выделенный из курса акушерства, появился в университете только в 1861 году. Лекции читал доцент кафедры акушерства Николай Алексеевич Тольский, будущий преподаватель Филатова. В программу он включил информацию по эмбриологии, анатомо-физиологическим особенностям новорожденных, приемам обследования детей,



искусственному вскармливанию и т.д. Но лекций было недостаточно, нужны были практические занятия, и Тольский начал добиваться открытия университетской детской клиники. В 1866 году она наконец была открыта на улице Рождественка.

Самоотверженность Тольского, который отвоевал возможность изучать болезни самых незащищенных пациентов, впечатляла Филатова. Во многом пример преподавателя поспособствовал тому, что своей специализацией на предстоящую стажировку (и всю оставшуюся жизнь) Филатов выбрал рождающуюся педиатрию.

ВЧЕРА – СТУДЕНТ, СЕГОДНЯ – ПРИВАТ-ДОЦЕНТ

Также по совету Тольского Нил Федорович поехал в Вену, где проучился 11 месяцев. Вторая его стажировка в качестве ординатора состоялась в Пражской детской больнице, третья – в немецком Гейдельбергском университете.

В Москву Филатов вернулся в 1875 году. К тому времени его учитель уже был назначен главным врачом московской детской больницы на Бронной и утвержден экстраординарным профессо-

ром по кафедре акушерства Московского университета. Под его руководством Филатов начал работать ординатором и уже через год защитил диссертацию по теме «К вопросу об отношении бронхита к острой катаральной пневмонии», стал доктором медицины и вошел в число приват-доцентов на кафедре акушерства, женских и детских болезней. Еще будучи совсем юным врачом, он начал читать студентам тот самый курс по детским недугам, открытия которого ранее добился Тольский.

НАУКА И ПРАКТИКА

Работая в больнице на Бронной, Нил Федорович Филатов не только лечил, но и делился результатами своей работы, наблюдениями и выводами в своих монографиях. Первая – «Диспепсия и грипп у детей» – была опубликована в 1873 году, вторая – «О некоторых предрассудках при воспитании детей» – в 1876-м. Всего Филатов издал около 70 работ, ставших классикой отечественной педиатрии.

Надо сказать, что на заре развития российской педиатрии в литературе по детским болезням преобладали переводные книги, не всегда понятные для русских врачей. Нил Федорович за годы своей деятельности создал отечественные учебники, которые написал свойственным ему живым и лаконичным языком. Благодаря им уже не русские врачи зависели от зарубежной литературы, а, скорее наоборот, руководства Филатова переводились на немецкий, итальянский, чешский, французский и другие языки как лучшие учебники по детским инфекционным недугам и заболеваниям нервной системы. Его «Краткий учебник детских болезней» был переиздан 12 раз; «Семиотика и диагностика детских болезней» – девять; монография «Лекции об острых инфекционных заболеваниях» – три раза.

Особенно востребованными были его подробные руководства, посвященные еще одной сложной науке – общению с пациентом. «Врач лечит не болезнь, а больного», – эта фраза Филатова стала крылатой. Молодых коллег он учил понимать пациента и учитывать условия, в которых тот живет, ведь влияние окружающей среды может быть одной из возможных причин недуга. На что обратить внимание при знакомстве с больным, какие вопросы задавать его матери, чему верить, а чему нет, как успокоить ребенка – все это Филатов считал важным для диагностики и лечения. «Приступая к осмотру ребенка, врач должен прежде всего подумать о том, чтобы сразу не напугать своего пациента... Всегда лучше, войдя в комнату

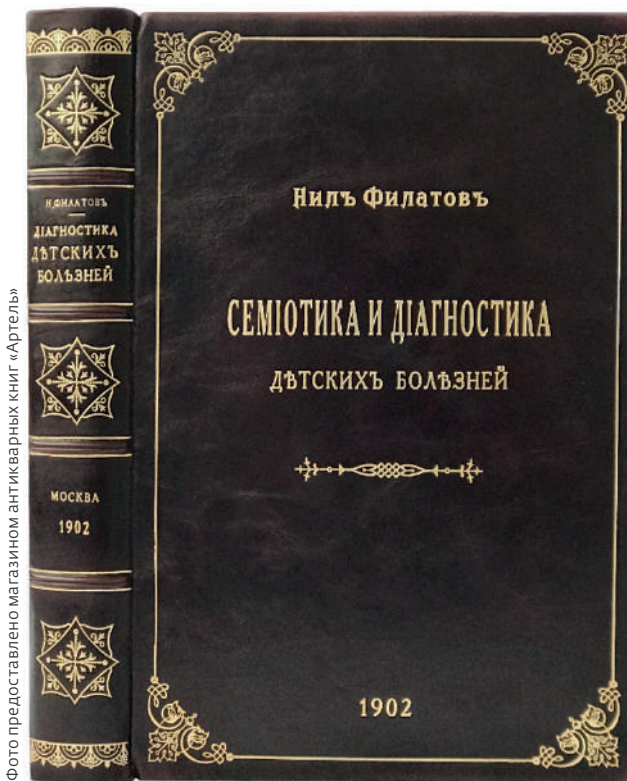


Фото предоставлено магазином антикварных книг «Артель»

Книга Нила Федорова «Семиотика и диагностика детских болезней», изданная в 1902 году

больного, до поры до времени не обращать на него никакого внимания и, занявшись пока анамнезом, дать ему возможность присмотреться к новому человеку», – писал Филатов.

«СОМНИТЕЛЬНЫЕ» БОЛЕЗНИ

Как клиницист Нил Федорович Филатов искал способы снизить детскую смертность. В то время она достигала крайне высоких показателей, и виной тому во многом были инфекционные заболевания: корь, скарлатина, дифтерия. Вызывающие их возбудители еще не были открыты, и из-за неясной природы эти инфекции именовали сомнительными. В накоплении знаний о них педиатры играли важную роль, ведь именно они фиксировали симптомы, наблюдали развитие заболеваний.

Нил Федорович внес большой вклад в изучение этих и других инфекций. По воспоминаниям современников, он мог в темноте на ощупь отличить папулы кори от оспенных. Филатов описал важный диагностический признак кори: возникновение за день-два до появления кожной сыпи серовато-белых высыпаний на слизистой оболочке губ и щек. В 1887 году он первым описал инфекционный мононуклеоз: лихорадочное заболевание, сопровождающееся увеличением лимфатических узлов, печени, селезенки и воспалением миндалин. Долгое время этот недуг носил его имя – «болезнь Филатова». Позже, в 1964 году, английские вирусологи А.А. Эпштейн и И. Барр выделили из клеток злокачественной лимфомы Беркитта герпесоподобный вирус, названный в их честь вирусом Эпштейна – Барра, который позднее стали находить при инфекционном мононуклеозе. Именем Филатова названо другое заболевание: краснуха скарлатинозная, также известная как болезнь Филатова – Дюкса, симптомы и течение которой ученые описали независимо друг от друга.

К сожалению, Нил Федорович на себе испытал горе родителей, которые теряют ребенка из-за непобедимой инфекции. Двое из пяти его детей умерли от дифтерии совсем маленькими, что, увы, не было большой неожиданностью для того времени. До появления вакцины (а ее изобрели только в XX веке) от дифтерии, даже получая лечение, умирал каждый десятый больной.

Смерть детей стала вызовом для Филатова. Совместно с микробиологом Георгием Норбертовичем Габричевским он одним из первых стал применять противодифтерийную сыворотку, что помогло снизить показатель смертности от этого заболевания.

Нил Федорович Филатов создал первые российские учебники по педиатрии, которые написал свойственным ему живым и лаконичным языком

ДИРЕКТОР КЛИНИКИ

Когда-то, вдохновившись примером своего учителя Николая Алексеевича Тольского, Филатов принял у него эстафету развития стационарного лечения в Москве. Маленькая клиника на Рождественке помогла Тольскому вывести преподавание детских болезней на новый уровень, студенты старших курсов занимались там по два часа в неделю. Но помещений все же не хватало. В 1886 году началось строительство новой клиники на Девичьем Поле. К сожалению, Тольский скончался за три месяца до открытия, и Нил Федорович продолжил дело учителя, приняв руководство клиникой.

Его рабочий график стал еще более напряженным: пациенты, научная работа, обязанности руководителя. Лекции для студентов он мог читать только по воскресеньям. Но молодые люди охотно жертвовали своим выходным ради этих занятий, поскольку Филатов старался вместить в них максимум пользы. Сам он говорил: «Я располагаю для своих лекций всего лишь одним воскресным часом в неделю и потому, чтобы показать студентам по возможности больше случаев, я стараюсь быть короче на словах... стараюсь держаться исключительно практической стороны дела». Закончив с теоретической частью лекции, Филатов отправлялся на обход, а за ним тянулась вереница студентов, желающих увидеть любимого преподавателя в действии.

Даже опытные врачи приходили к нему на «супервизию», чтобы уточнить диагноз своих пациентов. Как писал известный патологоанатом Н.Ф. Мельников-Разведенков, «диагноз Филатова не боится анатомического ножа». При этом Нил Федорович, верифицируя диагноз, старался не задеть врача, который лечил пациента ранее. Чтобы не подорвать



авторитет коллеги в глазах родителей больного, он порой говорил им, что доктора не всегда могут поставить точный диагноз в начале болезни, но делают это задним числом – к ее окончанию.

ДРУГ ДЕТЕЙ

Те, кто знал Нила Федоровича Федоровича, вспоминают, что он и сам в душе был ребенком. Его товарищ Николай Яблоков вспоминал о первых годах их знакомства: «В антрактах между лекциями в курительной и коридорах старых клиник на Рождественке я встречал на вид сумрачного, высокого смуглого брюнета с шапкой курчавых волос на голове, придавших ему нерусский тип, всегда торопящегося, несловоохотливого, малообщительного юношу Филатова. Как же я был удивлен, когда встретил его в семейном кружке одного молодого врача веселым собеседником и остряком, добродушным, заразительно смеющимся тем чисто детским непринужденным смехом, которым могут смеяться люди с открытой душой и спокойной совестью, с его выразительными большими черными глазами, светившимися бесконечной теплотой. Весь он произвел на меня тогда чарующее впечатление».

Широко известны истории из жизни Филатова, уже солидного врача, в которых он предстает непосредственным, любознательным, иногда азартным, совсем как его маленькие пациенты. Кто из великих врачей мог бы вскочить на велосипед, устав ждать визита императора в клинику? А потом, не справившись с управлением, разбить себе нос. Нос пришлось срочно загримировать, а доктор вел себя с почетным гостем как ни в чем не бывало.

А однажды именно Филатов, возможно, вселил уверенность в будущего чемпиона. Уже уходя из клиники вечером, он увидел, как один из пациентов сам с собой играет в шахматы. «Ну-ка, говорю, поставь фигуры, я с тобой сыграю, – рассказывал он дома жене. – Думал обыграть его в несколько минут. А он мне мат закатил. На другой день – опять мат. Я на третий день уже не мимоходом играю, а нарочно приехал раньше, играю изо всей силы, а он мне опять шах и мат. И на четвертый день – все шах и мат!». Много лет спустя этот мальчик Саша Алехин стал четвертым чемпионом мира по шахматам.

«Надо обладать такой чистой, как у младенца, душой, чтобы понимать детей так, как понимал их Филатов», – вспоминал его ученик Василий Молчанов. Нил Федорович нередко задерживался после больничного обхода, чтобы погово-

ривать с ребятишками, бескорыстно помогал родителям, тайком внося плату за лечение их чада, а когда отправлялся с визитом к бедной семье, покупал для нее продукты.

Профессионализм, доброта и любовь к детям помогли Филатову спасти десятки тысяч жизней, но сам он прожил немного – всего 55 лет. В 1895 году его здоровье ухудшилось: мучили приступы стенокардии (тогда ее называли грудной жабой), все настойчивее заявлял о себе атеросклероз. Несмотря на симптомы, Филатов продолжал активную деятельность, даже ездил консультировать в другие города. После одной из таких поездок, 19 января 1902 года, он потерял сознание на работе, правую сторону его тела парализовало. 26 января Нил Федорович умер от кровоизлияния в мозг.

На похороны любимого врача пришла чуть ли не вся Москва. У гроба один из его учеников произнес сакраментальную фразу: «Бывают люди, над которыми бессильна смерть».

Талант и трудолюбие Нила Федоровича Филатова сыграли важную роль в истории отечественной медицины. Развивая клинко-физиологическое направление в педиатрии, он обогатил ее как экспериментальным, так и большим клиническим опытом.


Сегодня там, где когда-то стояли бараки детской больницы, между Большой Пироговской улицей, улицей Еланского, Плющихой и проездом Девичьего Поля, находится сквер, а в нем установлен памятник великому педиатру. На нем высечена единственная надпись, перед которой меркнут ученые степени, регалии и ордена: «Другу детей».



Детская клиника на Девичьем Поле, около 1905 года

Wikimedia Commons

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ОРВИ У ДЕТЕЙ: СХЕМЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ВИФЕРОН®

Форма выпуска препарата	Схема приема	Длительность
РЕКТАЛЬНЫЕ СУППОЗИТОРИИ		
 Лечение ОРВИ, включая грипп, в том числе осложненных бактериальной инфекцией		
Стандартная схема		

с рождения до 7 лет

Суппозитории 150 000 МЕ	2 раза в день	утро и вечер	5 дней
--------------------------------	---------------	--------------	--------

с 7 лет

Суппозитории 500 000 МЕ	2 раза в день	утро и вечер	5 дней
--------------------------------	---------------	--------------	--------

Схема для детей с повышенным риском формирования осложнений и длительного течения заболевания

с 1 месяца до 3 лет

I этап

Суппозитории 500 000 МЕ	2 раза в день	утро и вечер	5 дней
--------------------------------	---------------	--------------	--------

II этап

Суппозитории 150 000 МЕ	2 раза в день	утро и вечер	5 дней
--------------------------------	---------------	--------------	--------

с 3 до 7 лет

I этап

Суппозитории 500 000 МЕ	2 раза в день	утро и вечер	5 дней
--------------------------------	---------------	--------------	--------

II этап

Суппозитории 500 000 МЕ	2 раза в день	утро	5 дней
Суппозитории 150 000 МЕ		вечер	

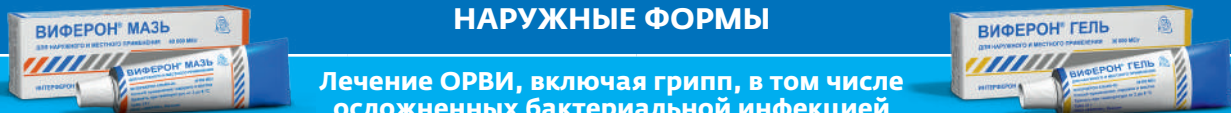
с 7 лет

I этап

Суппозитории 1 000 000 МЕ	2 раза в день	утро	5 дней
Суппозитории 500 000 МЕ		вечер	

II этап

Суппозитории 500 000 МЕ	2 раза в день	утро и вечер	5 дней
--------------------------------	---------------	--------------	--------

НАРУЖНЫЕ ФОРМЫ		
 Лечение ОРВИ, включая грипп, в том числе осложненных бактериальной инфекцией		

Гель 36 000 МЕ	3–5 раз в день на слизистую оболочку носа и/или на поверхность небных миндалин	5 дней
-----------------------	--	--------

Мазь* 40 000 МЕ *с 1 года	3–4 раза в день на слизистую оболочку носовых ходов	5 дней
-------------------------------------	---	--------

Профилактика ОРВИ, включая грипп

Гель 36 000 МЕ	2 раза в день на слизистую оболочку носа и/или на поверхность небных миндалин	2–4 недели
-----------------------	---	------------

Согласно инструкциям по медицинскому применению ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные, ВИФЕРОН® Гель, ВИФЕРОН® Мазь



ВИФЕРОН®

Бережная защита от вирусов



VIFERON.SU

Лечение и профилактика широкого спектра вирусных и бактериальных заболеваний (ОРВИ и грипп, герпес, пневмония, вирусные гепатиты, цитомегаловирусная и энтеровирусная инфекции, менингит и др.)



Разрешен детям с первого дня жизни и беременным женщинам¹



Схема применения, разработанная специально для лечения часто и длительно болеющих детей



Лауреат медицинской премии Russian Pharma Awards «Доверие профессионалов в защите здоровья матери и ребенка от вирусных инфекций»²



Входит в клинические рекомендации и федеральные стандарты РФ по оказанию медицинской помощи при инфекционно-воспалительных заболеваниях у детей³

Реклама



ВИФЕРОН® Суппозитории

P N000017/01 P N001142/02 P N001142/01

1. Детям: ВИФЕРОН® Суппозитории/Гель с рождения; ВИФЕРОН® Мазь — с 1 года. Беременным: ВИФЕРОН® Суппозитории — с 14-й недели гестации, ВИФЕРОН® Мазь/Гель — без ограничений. Бочарова И.И., Зароченцева Н.В. и др. Профилактика ОРВИ у новорожденных детей и их матерей в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021; 20(2): 66-74.

2. Премия Russian Pharma Awards 2022, Инструкции по медицинскому применению P N000017/01, P N001142/02 и P N001142/01.

3. Интерферон альфа-2b, действующее вещество препарата ВИФЕРОН®, в клинических рекомендациях и стандартах Минздрава РФ: minzdrav.gov.ru; cr.minzdrav.gov.ru; raspn.ru; nnoi.ru.

Для медицинских работников и фармацевтов