

# ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

УДК 616.9–053.2–084:578.831.31

## СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОФИЛАКТИКИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ

**В. А. Петров, Т. О. Медведева, Т. В. Цопа, А. Б. Невинский, О. П. Терпеливая, О. Э. Лаврентьев**  
Кафедра детских инфекционных болезней ВолГМУ

В обзоре дается анализ современных достижений и подходов к профилактике острых респираторных заболеваний у детей.

Ключевые слова: острые респираторные заболевания, дети, профилактика.

## MODERN ASPECTS OF ACUTE RESPIRATORY DISEASES PREVENTION IN CHILDREN

**V. A. Petrov, T. O. Medvedeva, T. V. Tsopa, A. B. Nevinsky, O. P. Terpelivaya, O. E. Lavrentyev**

*Abstract.* The review analyses modern achievements and approaches to prevention of acute respiratory diseases in children.

Key words: acute respiratory diseases, children, prevention.

Грипп и острые респираторные заболевания (ОРЗ) составляют основную часть всей инфекционной заболеваемости в мире и, несмотря на многолетние исследования, продолжают оставаться мало решенной проблемой мирового здравоохранения [12, 13, 25, 26, 29, 38].

Многочисленные эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что каждый ребенок в среднем переносит в течение года от 3 до 5 эпизодов ОРЗ. При этом наиболее часто острые респираторные инфекции встречаются у детей раннего возраста, дошкольников и младших школьников. Дети в возрасте 10 лет и старше болеют ОРЗ в 2–2,5 раза реже, чем дети первых 3 лет жизни. При этом особого внимания заслуживают дети, у которых респираторные инфекции характеризуются затяжным, неблагоприятным течением [1, 2, 4, 5, 25, 27, 28].

Учитывая быстрое распространение вирусов гриппа среди населения, их способность преодолевать в короткие сроки значительные расстояния и инфицировать одновременно большие группы населения, тяжесть клинических проявлений и частое возникновение вторичных осложнений, проблема лечения продолжают оставаться актуальной [29, 30].

В России в настоящее время зарегистрировано и применяется большое количество современных и эффективных вакцин для профилактики ОРЗ. В частности, для профилактики гриппа применяются вакцины разных классов: препараты на основе аттенуированных вирусов гриппа, инактивированные цельновирионные, сплит- и субъединичные вакцины отечественного и зарубежного производства. Своевременное введение вакцины против гриппа обеспечивает защитный эффект у 80–90 % детей, но только в том случае, если антигенная формула вакцины полностью соответствует антигенней форме эпидемического клона вируса гриппа, вызывающего заболевание. Все коммерческие противогриппозные вакцины (инфлювак, гриппол, ваксигрипп, флюарикс и др.), зарегистрированные в России, отвечают этим требованиям.

Прививки против гриппа должны по возможности получать все группы детского населения, начиная с шестимесячного возраста. Вакцинация против гриппа может проводиться в течение всего года, но лучше ее проводить осенью перед началом гриппозного сезона. Противогриппозная

вакцина может быть введена одновременно с другими вакцинами в разные места и индивидуальными шприцами [11–14, 33, 43].

Число заболеваний, против которых созданы или создаются вакцины, постоянно растет. Однако только вакцинопрофилактика не может решить проблему предупреждения инфекционных болезней, вызываемых респираторными вирусами [11–14, 33].

Несмотря на то, что для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ используется широкий и разнообразный круг препаратов, который включает живые и инактивированные вакцины, химиопрепараты этиотропного действия, а также средства для иммунокорригирующей и патогенетической терапии, эти инфекции продолжают оставаться малоконтролируемыми. Это связано не только с полизиологичностью данных заболеваний, но и в случае с вирусом гриппа уникальной изменчивостью вирусов и глобальным характером эпидемий. Распространение ОРВИ в значительной степени определяется экологической и социально-экономической ситуациями, наличием аллергических заболеваний и рядом других факторов. Поэтому в целом для данной группы заболеваний вакцинопрофилактика малоперспективна, так как вряд ли возможна прививка сотнями разных вакцин. Более перспективным следует считать применение химиотерапевтических препаратов, наряду с повышением неспецифической резистентности с помощью интерферона (ИФН) и других иммуномодуляторов [6–8].

При определении эффективных профилактических мероприятий необходим поиск индивидуальных методов оздоровления и реабилитации с учетом этиологических, патогенетических механизмов заболевания. Оздоровительные мероприятия требуют планомерного проведения следующих медико-социальных мероприятий:

1) организации рационального режима дня, рационального питания, рационального закаливания, физического воспитания с элементами лечебной физкультуры;

2) использования адаптогенов и стимуляторов, веществ, повышающих сопротивляемость организма, применение иммунокорригирующих препаратов (интерферонов, индукторов эндогенного интерферона), являющихся одним из составляющих комплекса мер, проводится на фоне соблюдения общих принципов оздоровления и реабилитации [20, 26, 29, 30].

В комплексной профилактике гриппа и других ОРВИ большое значение придается препаратам, которые оказывают защитное действие от респираторной вирусной инфекции независимо от вида возбудителя. Таким препаратом является арбидол. В профилактических целях при контакте с больным гриппом или другими ОРВИ детям старше 12 лет препарат назначают по 0,2 г препарата; детям от 6 до 12 лет – по 0,1 г еже-

дневно в течение 10–14 дней. В период эпидемии гриппа или подъема заболеваемости другими ОРВИ для предупреждения обострений бронхита и другой хронической вирусной или бактериальной инфекции детям старше 12 лет назначают 0,2 г; детям от 6 до 12 лет – по 0,1 г один раз в день 2 раза в неделю в течение 3 недель [1, 6, 8, 15, 19, 34].

Работы по улучшению фармакологических свойств уже существующих противовирусных препаратов в НИИ гриппа и других учреждениях РАМН позволили создать новый препарат специально для лечения и профилактики гриппа у детей от 1 года – альгирем. Это ремантадин в сиропе для детей со специальным матричным носителем, усиливающим противовирусное и противо воспалительное действие ремантадина и снижающим его токсичность. Препарат представляет собой комплекс ремантадина, альгината натрия и 20–60 %-го сорбитола или сахарного сиропа. Альгирем – это полимерный препарат с сильно измененными фармакологическими свойствами по сравнению с хорошо известным ремантадином. Время его циркуляции в плазме крови в десятки раз выше, а скорость диффузии в ткани существенно снижена. Это позволяет снизить дозировку препарата, а следовательно, значительно уменьшить риск нежелательных эффектов при его использовании и обеспечить хорошую переносимость. Входящий в состав препарата низкомолекулярный модифицированный альгинат натрия обладает адсорбирующими и дезинтоксикационными свойствами, что способствует усилению антитоксической активности ремантадина [8, 19, 25, 26, 29, 32].

При рецидивирующих ОРЗ в качестве иммунных стимуляторов используют бактериальные вакцины – лизаты или клеточные компоненты капсульных микроорганизмов. Вряд ли действие этих препаратов связано с образованием антител в ответ на их введение, поскольку речь идет о профилактике, в первую очередь ОРВИ. Но они стимулируют более зрелый иммунный ответ Th-1 типа, повышая продукцию IgA, SIgA, концентрации  $\gamma$ -интерферона и интерлейкина-2, в том числе и у детей с аллергической патологией. Это препараты ИРС-19 (иммуномодулирующий респираторный спрей), "Рибомунил", "Бронхомунал", иммудон, способные снижать в 2–4 раза респираторную заболеваемость детей в течение последующих 1–2 лет [1, 10, 11, 25, 32].

ИРС-19 – комплексный препарат топического уровня, приготовленный на основе лизатов рибосом и мембранных фракций 19 бактерий, поражающих респираторный тракт: пневмококка 6 типов, стрептококка типов А, В, С и G, гемофильной палочки, клебсиеллы пневмонии, золотистого стафилококка, ацинетобактера, моракселлы, нейссерий и энтерококка [14]. При местной иммунизации вакциной ИРС-19 сорбирован-

ные антигены стимулируют в собственной пластиинке слизистой оболочки производство антител, небольшая часть которых попадает в системный кровоток, в то время как большая часть выделяется слизистой оболочкой в просвет дыхательных путей и образует на ее поверхности иммунный барьер, защищающий слизистую оболочку от проникновения в нее патогенных микрорганизмов; достигается двойное увеличение степени фагоцитоза, обнаруживается повышение уровня лизоцима, комплемента, опсонинов, пропердина и эндогенного интерферона. Назначают по 2 впрыскивания в сутки в каждую ноздрю в течение 2–4 недель [5].

Рибомунил в возрастной дозе принимают 1 раз в сутки утром натощак: в первый месяц ежедневно в первые 4 дня каждой недели в течение 3 недель. В последующие 5 месяцев – в первые 4 дня каждого месяца. Пероральный прием рибомунила сопровождается индукцией антиген-специфического антителного ответа как со стороны местного, так и системного иммунитета. Применение рибомунила приводит к активной выработке специфических антител против антигенов наиболее распространенных патогенных бактерий, рибосомы которых включены в состав препарата, и созданию эффективного постvakцинального иммунитета. Средняя продолжительность эффекта после проведения трехмесячного курса применения рибомунила составляет 1,5–2 года. Препарат хорошо переносится и может применяться у детей разных возрастных групп, не вызывает серьезных побочных эффектов (гиперсаливация в начале приема препарата, не требующая его прекращения) и может сочетаться с другими вакцинами и иммуномодуляторами [25, 33].

Бронхомунал представляет собой лизат наиболее распространенных условно-патогенных бактерий: пневмококка, стрептококков (*viridans*, *ruogenes*), гемофильной палочки, клебсиеллы (*pneumoniae*, *ozaenae*), золотистого стафилококка, моракселлы. Бронхомунал стимулирует иммунный ответ, увеличивая сопротивляемость патогенам. После законченного курса отмечается положительная динамика иммунологических показателей, отражающих глубину иммунологических сдвигов, улучшение специфической и неспецифической защиты организма. При этом улучшается функциональная активность клеток, комплексно участвующих в процессах антибактериальной нейтрализации, их рецепторная активность, усиливается продукция им различных цитокинов, таких как интерлейкин-6, интерлейкин-8,  $\gamma$ -интерферон, фактор некроза опухолей. Улучшается фагоцитарная активность макрофагов и микрофагов в крови (моноцитов и гранулоцитов), альвеолярных макрофагов. Препарат назначают по 1 капсуле в сутки в течение 10 дней в месяц на протяжении 3 месяцев [5].

Иммудон – иммунокоррегирующий препарат, представляет собой лиофилизированные лизаты 11 часто встречающихся при рецидивирующих инфекциях возбудителей: стрептококки группы А, Н и D, гемофильной палочки, клебсиеллы пневмонии, золотистого стафилококка, коринобактерии (*pseudodiphtheriticum*), *Fusiformis fusiformis*, *Candida albicans*, лактобактерии (*acidophilus*, *fermentum*, *helveticus*, *lactis*). Иммуностимулирующий эффект действия иммудона проявляется в повышении уровня SigA в слюне и в слизистой оболочке. Кроме того, иммудон повышает содержание лизоцима в слюне и оказывает хемотактическое действие на полиморфноядерные нейтрофилы. Препарат назначают детям старше 6 лет по 3 таблетки 3 раза в день, детям 3–6 лет – по 1 таблетке 3 раза в день в течение 10 дней [Там же].

К настоящему времени описано более 100 разнообразных эффектов ИФН, которые и определяют медицинскую значимость этих препаратов. Результаты экспериментальных и клинических исследований иммуномодуляторов показывают, что их применение обосновано и перспективно для профилактики и лечения широкого круга острых и хронических вирусных инфекций, против которых еще не разработаны или недостаточно эффективны средства специфической защиты. Иммуномодуляторы показаны при сезонном подъеме инфекционной заболеваемости [7, 8, 39].

Прежде всего, это относится к ИНФ второго поколения – рекомбинантным интерферонам- $\alpha$ 2, полученным генноинженерным путем (без использования донорской крови). Различают несколько препаратов интерферона- $\alpha$ 2: 2a, 2b и 2c. Виферон представляет собой комплекс рекомбинантного интерферона- $\alpha$ 2b в сочетании с препаратами антиоксидантного действия токоферола ацетата и аскорбиновой кислоты в терапевтически эффективных дозах. В серии экспериментальных работ В. В. Малиновской было показано, что способность к продукции ИНФ значительно повышается при добавлении (*In vitro*) к ИФН-индуцирующим клеткам токоферола ацетата и аскорбиновой кислоты, влияющих на процессы перекисного окисления липидов мембран клеток. Применение формулы индекса эффективности сочетания препаратов показало, что использование рекомбинантного ИФН (РИФНа) с антиоксидантами оказывало синергидное действие на противовирусный эффект РИФНа, многократно усиливая противовирусное действие интерферона [16, 40].

Анаферон детский – аффинно очищенные антитела к  $\gamma$ -интерферону человека: смесь гомеопатических разведений С12, С30 и С50. Согласно многочисленным литературным данным, анаферон детский обладает иммуномодулирующим и противовирусным действием [3, 9–11, 17].

Известно, что продукция интерферонов является важным компонентом полноценного иммунного ответа на вирусную инфекцию и во многом определяет характер течения болезни [6, 7, 21, 22]. Анаферон оказывает разностороннее модулирующее действие на все звенья иммунной системы и интерферонового статуса. Так, анаферон индуцирует и модулирует образование эндогенных "ранних" интерферонов  $\alpha$ -,  $\beta$ - и, что особенно важно,  $\gamma$ -ИНФ. Интерфероны подавляют репликацию вируса, препятствуют заражению других клеток. Под воздействием анаферона также повышается функциональная активность макрофагов и NK-клеток/цитотоксических лимфоцитов, которые лизируют уже зараженные клетки. Все эти процессы лежат в основе относительно быстрого противовирусного эффекта анаферона [9, 22, 35, 36, 41, 42].

Кроме этого, анаферон влияет на выработку эндогенных цитокинов, восстанавливает их активность и модулирует функционально сопряженные с ними процессы. Анаферон является индуктором как клеточного (через Th-1), так и гуморального (через Th-2) иммунного ответа: он повышает выработку цитокинов Th-1 клетками [ $\gamma$ -ИФН и интерлейкина (ИЛ)-2] и Th-2 клетками (ИЛ-4, ИЛ-10). Кроме того, анаферон регулирует соотношение активностей Th-1 и Th-2 и повышает продукцию антител (включая секреторный иммуноглобулин A) [21, 25, 35–37, 41, 42].

За счет использования специальной технологии производства действующее вещество в препарате содержится в сверхмалых дозах. В связи с этим анаферон обладает высокой безопасностью и может широко применяться как средство неспецифической профилактики гриппа и ОРВИ в эпидемически опасный период в организованных детских коллективах. Анаферон детский показан здоровым детям для профилактики ОРВИ и гриппа, а также детям, относящимся к группе часто и длительно болеющих [9, 17, 24, 28]. Схема профилактического приема анаферона детского согласно инструкции: 1 таблетка 1 раз в сутки (таблетку держать во рту до полного растворения, а детям младшего возраста рекомендуется растворить таблетку в небольшом количестве кипяченой воды комнатной температуры) [18].

Нами накоплен большой опыт применения анаферона детского с целью профилактики острых респираторных инфекций у детей. Мы провели сравнительное исследование эффективности профилактики ОРЗ у детей препаратами "Анаферон детский", ИРС-19 и при их сочетанном применении. О профилактической эффективности анаферона детского, ИРС-19 и их сочетанного применения судили по показателям заболеваемости детей, а также выраженности и продолжительности клинических проявлений ОРЗ в сравниваемых группах. Кроме того, была про-

ведена суммарная оценка профилактической эффективности и переносимости исследуемых препаратов с учетом возможности развития тех или иных реакций детского организма на их введение, а также лечебной – при применении у заболевших детей. Проведенное сравнительное клинико-экономическое изучение профилактической эффективности препаратов "Анаферон детский", ИРС-19 и их сочетанного применения у детей показало, что на фоне сочетанного применения "Анаферона детского" и ИРС-19 отмечается самая высокая профилактическая эффективность, которая проявлялась уменьшением числа заболевших ОРЗ в наблюдаемых группах, более гладким течением развивающихся случаев заболеваний ОРЗ у детей. Экономически более оправдана монопрофилактика "Анафероном детским" и совместное использование препаратов "Анаферон" и ИРС-19 по сравнению с монопрофилактикой ИРС-19. Наиболее высокая экономическая эффективность отмечается при применении препарата "Анаферон детский" [4, 27, 28].

Таким образом одним из основных компонентов патогенетического лечения и профилактики респираторных инфекций у детей является иммунокорректирующая терапия, которая должна проводиться на фоне обязательного соблюдения общих принципов оздоровления [29, 30].

## ЛИТЕРАТУРА

- Баранов А. А. // Педиатрия. – 2003. – № 5. – С. 4–7.
- Баранов А. А. // Там же. – 2005. – № 3. – С. 4–7.
- Белоусов Ю. Б., Карпов О. И., Леонова М. В. и др. // Качественная клиническая практика: спецвып. "Профилактика и лечение ОРВИ". – 2002. – С. 18–33.
- Борбов М. В., Медведева Т. О., Петров В. А. и др. // IV Российский конгресс детских инфекционистов (актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики у детей): матер. конгресса. – М., 2005.– С. 38.
- Гаращенко Т. И. и др. Профилактика и лечение инфекций верхних дыхательных путей у детей // Лечащий врач. – 2000. – № 10.
- Ершов Ф. И., Касьянова Н. В., Полонский В. О. // Инфекции и антимикробная терапия. – 2003. – Т. 5, № 6. – С. 3–6.
- Ершов Ф. И., Киселев О. И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 368 с.
- Ершов Ф. И., Романцов М. Г. Антивирусные средства в теории и педиатрической практике. – М.: Русский врач, 2005. – 244 с.
- Казюкова Т. В. и др. // Педиатрия. – № 6. – 2004. – С. 42–46.
- Карпухин Г. И., Карпухина О. Г. Диагностика, профилактика и лечение острых респираторных заболеваний. – СПб.: Гиппократ, 2000. – 184 с.
- Киселев О. И. // Новые препараты в профилактике, терапии и диагностике вирусных инфекций у детей: Матер. Всеросс. науч.-практ. конфер., посвященней 35-летию со дня основания НИИ гриппа РАМН. – СПб., 2002.

12. Киселев О. И. Грипп и другие респираторные вирусные инфекции: эпидемиология, профилактика, диагностика и терапия / Под ред. О. И. Киселева, И. Г. Маринича, А. А. Сомининой. – СПб.: Боргес, 2003. – 245 с.
13. Киселев О. И. Острые респираторные инфекции у детей и подростков: практическое руководство / Под ред. О. И. Киселева. – СПб.: Спецлит, 2003. – 183 с.
14. Киселев О. И. Стандартизированные принципы диагностики, лечения и экстренной профилактики гриппа и других острых респираторных инфекций у детей / Под ред. О. И. Киселева. – СПб., 2004. – 96 с.
15. Киселев О. И., Деева Э. Г., Слитта А. В. и др. Антивирусные препараты для лечения гриппа и ОРЗ. Дизайн препаратов на основе полимерных носителей. – СПб., 2000. – 32 с.
16. Колобухина Л. В. Виферон в лечении и профилактике острых респираторных вирусных инфекций. – М., 2003.
17. Куприна Н. П. // Детские инфекции. – 2005. – Т. 4, № 3. – С. 54–57.
18. Лекарственные препараты в России. Справочник Видаль. – М.: АстрафармСервис, 2004. – 1536 с.
19. Лыткина И. Н., Волкова Н. А. // Детские инфекции. – 2004. – № 4. – С. 49–54.
20. Маркова Т. П., Чувиров Д. Г., Чувиров Г. Н. // Фарматека. – № 13 (76). – 2003. – С. 37–41.
21. Мартьюшев А. В. и др. // Клинические исследования лекарственных средств: Тез. науч. работ I Международной конференции. – М., 2001. – С. 178.
22. Мартьюшев А. В., Шерстобоев Е. Ю., Элштейн О. И. и др. // Новые лекарства: синтез, технология, клиника: Тез. докл. междунар. науч. конфер. – Минск, 2001. – С. 1.
23. Осидак Л. В. и др. // Лечащий врач. – 2003. – № 2. – С. 75–76.
24. Осидак Л. В., Афанасьева О. И., Дриневский В. П. Анаферон детский. Новое средство в терапии и профилактике гриппа и ОРЗ у детей: метод. пособие для врачей. – СПб., 2003. – 25 с.
25. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика (руководство для врачей) / Под ред. А. А. Баранова, Б. С. Каганова, А. В. Гореловой. – М.: Династия, 2004. – 128 с.
26. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика: Научно-практическая программа (Руководитель программы А. А. Баранов) / Союз педиатров России. Международный фонд охраны здоровья матери и ребенка. – М., 2002. – 70 с.
27. Петров В. А., Бобров М. В., Медведева Т. О. // Актуальные проблемы педиатрии: Сб. матер. X Конгресса педиатров России. – М., 2006. – С. 459.
28. Петров В. И., Бобров М. В., Петров В. А. // Вестник ВолГМУ. – 2004. – № 2 (11). – С. 50–52.
29. Романцов М. Г. Респираторные заболевания у детей. Этиопатогенез, клиника, фармакотерапия. – М.: Русский врач. – 2003. – 136 с.
30. Селькова Е. П. Профилактика респираторных заболеваний в период эпидемического подъема: Методические рекомендации. – М., 2003.
31. Страчунский Л. С., Козлов С. П. // Клиническая антимикробная химиотерапия. – 2001. – Т. 3, № 1–2. – С. 34–37.
32. Учайкин В. Ф. Диагностика, лечение и профилактика гриппа и острых респираторных заболеваний у детей. – М., 2001.
33. Учайкин В. Ф., Шамшева О. В., Корсунский А. А. Основы вакцинопрофилактики и иммунореабилитации. – М., 2001.
34. Учайкин В. Ф., Шустер А. М., Кладова О. В. и др. // Педиатрия. – 2002. – № 6. – С. 61–64.
35. Шерстобоев Е. Ю. и др. // Бюлл. экспер. биол. – 2002. – Прил. 3. – С. 79–82.
36. Шерстобоев Е. Ю. и др. // Цитокины и воспаление. – 2002. – Т. 1, № 2. – С. 40.
37. Шерстобоев Е. Ю. и др. // Человек и лекарство: Тез. докл. IX Российского национального конгресса. – М., 2002. – С. 724–725.
38. Encyclopedia of Virology / Ed. R. Webster, A. Granoff. – Academic Press, 2000.
39. Kladova O. V., Uchailkin V. F., Malinovskaya V. V., et al. "Significance of Interferon – in regulation of immune response in children with often and prolonged diseases" European Cytokine Network. – 2000. – Vol. 11. – Sp. iss.– P. 16.
40. Malinovskaya V. Interferon  $\alpha$ 2b antivirus action modulation with the help of antioxidant action preparation // International Conference on Interferons Biology and Clinical Applications. – 1998. – Vol. 77.
41. Marteushov A. V., Sherstoboev E. Yu., Sergeeva S. A., et al. // Pharmacologist. – 2002. – Vol. 44, № 2 (Suppl. 1). – P. 240.
42. Marteushov-Poklad A. V., Drinevskiy V. P., Osidak L. V., et al. // Proceeding of the 6th Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics. – Istanbul, 2003. – P. 99.
43. Sugaya N. // J. Infect. Chemother. – 2000. – Vol. 6, № 2. – P. 77–80.