



Российское
Респираторное
Общество



Педиатрическое
Респираторное
Общество

Федерация педиатров стран СНГ
Национальное научное общество инфекционистов
Московское общество детских врачей

ОСТРЫЕ ИНФЕКЦИИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ

диагностика, лечение, профилактика

Клиническое руководство

МОСКВА
Издательство МедКом-Про
2018

Умифеновир обладает противовирусным и иммуномодулирующим действием. В ряде клинических исследований показана эффективность препарата при гриппе [3].

Имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты (Ингавирин®) – противовирусный препарат с дополнительным патогенетическим противовоспалительным действием (код АТХ: [J05AX]). [4]. Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2а).

Препарат эффективен в отношении вирусов гриппа типов А и В, и других респираторных вирусов не гриппозной этиологии (аденовирусной инфекции, вируса парагриппа, РС-инфекции). В эксперименте *in vitro* и *in vivo* имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты (ИПК) эффективно подавляет репродукцию и цитопатическое действие вирусов гриппа типов А и В, аденовируса, коронавируса, метапневмовируса, энтеровирусов (в том числе вируса Коксаки) и риновируса. Противовирусный механизм действия заключается в нейтрализации действия NS1 белка вируса гриппа и активации основных клеточных факторов противовирусной защиты: МхА – ранний фактор противовирусного ответа, блокирует транспорт вирусных компонентов; связывается с вирусными нуклеокапсидами, способствуя их иммобилизации и деградации, препятствуя их внутриклеточному транспорту; ингибирует активность РНК-хеликазы UAP56 – фермента, расплетающего спирали РНК вируса; способствует апоптозу инфицированных клеток, 2'-5' OAS (вызывает деградацию м-РНК вируса) и PKR (ингибирует активность РНК-хеликазы UAP56-фермента). Имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты увеличивает синтез и чувствительность IFN рецепторов к эндогенному интерферону, противовоспалительное действие обусловлено подавлением продукции ключевых провоспалительных цитокинов, снижением активности миелопероксидазы [5,6].

Проведенные исследования свидетельствуют о уменьшении вероятности бактериальных осложнений на фоне терапии препаратом, а также о его синергии и хорошей сочетаемости с другими противовирусными средствами, в том числе осельтамивиром и умифеновиром в случае комбинированной терапии [22, 23]

Инозин пранобекс обладает опосредованным противовирусным и иммуномодулирующим действием. В клинических исследованиях показана эффективность при различных вирусных инфекциях, в том числе при гриппе [6–7].

Римантадин и амантадин в настоящее время не рекомендуются к использованию для лечения и профилактики гриппа в связи с узким спектром действия (вирус гриппа А), высоким уровнем резистентности и частыми нежелательными явлениями [8].

Релиз-активные препараты, содержащие аффинно очищенные антитела к INF-γ в виде технологически обработанных сверхвысоких разведений, обладают способностью регулировать функциональную активность эндогенных интерферонов INF-γ и INF-α/β, улучшают их связывание с рецепторами и, таким образом, модулируют иммунный ответ. Влияние этих препаратов на продукцию эндогенных интерферонов зависит от присутствия вируса

в организме. Влияние релиз-активных препаратов на продукцию INF-γ связано с их способностью менять пространственные характеристики молекул эндогенного INF-γ, что приводит к повышению его функциональной активности и увеличению эффективности взаимодействия с рецепторами [9–10]. На фоне приема препаратов в условиях вирусной инфекции усиливается образование не только INF-γ, но и эндогенных ранних интерферонов (INF-α/β), а также увеличивается функциональная активность фагоцитов и естественных NK-клеток, повышается функциональный резерв Th и других клеток, участвующих в иммунном ответе, восстанавливается баланс Th1/Th2-лимфоцитов, повышается синтез антител, включая секреторный IgA [11–13].

Аффинно-очищенные антитела к INF-γ в виде технологически обработанных сверхвысоких разведений являются основным компонентом релиз-активных препаратов Анаферон и Анаферон детский [12]. Препарат Эргоферон, помимо этого, содержит антитела к CD4 и гистамину, в связи с чем, помимо противовирусного и иммуномодулирующего эффектов, оказывает также противовоспалительное и антигистаминное действие [13].

Клиническая эффективность и безопасность препарата Анаферон детский у детей в возрасте от 1 месяца с гриппом и другими ОРВИ была установлена в результате многочисленных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, проведенных более чем в 50 клинических центрах в России и за рубежом [14–17].

Клиническая эффективность и безопасность препарата Эргоферон при ОРВИ у детей старше 6 месяцев показана в рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях [8, 9]. Наличие у Эргоферона антигистаминного и противовоспалительного действия снижает потребность в назначении дополнительных препаратов и, таким образом, уменьшает полипрагмазию и связанные с ней проблемы.

Информация по применению релиз-активных препаратов представлена в таблице 21.

Выбор противовирусной терапии у детей имеет возрастные ограничения.

Сочетанное введение противовирусных средств прямого действия и релиз-активного препарата Эргоферон целесообразно при среднетяжелом и тяжелом гриппе с целью усиления противовирусного действия и повышения эффективности терапии.

Интерфероны и их индукторы (интерферогены) широко используются при ОИДП у детей. Однако многие препараты этих групп не имеют достаточной доказательной базы эффективности и безопасности [10].

Интерфероны не оказывают непосредственно воздействия на вирусы, их механизм действия реализуется посредством регуляции синтеза белков и нуклеиновых кислот. В качестве лечебных препаратов используются интерфероны естественного происхождения:

- лимфоцитарный и лейкоцитарный интерферон-β, синтезируемые стимулированными моноцитами и В-лимфоцитами человека;

- фибробластный интерферон-β из культуры фибробластов человека;
- искусственно синтезируемый интерферон-β, получаемый по рекомбинантной молекулярной технологии [10].

В настоящее время интерфероны применяются в терапии ряда тяжелых хронических заболеваний. Интерфероны не входят в зарубежные клинические рекомендации по лечению ОИДП в связи с низкой эффективностью и возможностью развития нежелательных эффектов. В ряде отечественных клинических рекомендаций рассматривается возможность применения интерферона альфа-2b в первые 2 дня болезни интраназально и в виде ректальных суппозиториях [10]. Препараты интерферонов, применяемые для лечения ОИДП, представлены в таблице 22.

[Таблица 21] Релиз-активные препараты, применяемые при лечении ОИДП у детей

МНН	Торговые наименования	Лекарственные формы	Суточная доза	Кратность приема в сутки	Примечания
Релиз-активные антитела к интерферону гамма	Анаферон детский	Таблетки для рассасывания, капли для приема внутрь	1-е сутки – 8 таблеток (80 капель), затем 3 таблетки (30 капель) в сутки	3-8 раз	Противопоказан детям до 1 мес. Лечение рекомендуется продолжать до исчезновения симптомов ОРВИ
Релиз-активные антитела к интерферону гамма, CD4 и гистамину	Эргоферон	Таблетки для рассасывания	1-е сутки – 8 таблеток, затем 3 таблетки в сутки	3-8 раз	Противопоказан детям до 6 мес. Препарат рекомендуется принимать до полного выздоровления

Проведенные в последние годы исследования ставят под сомнение целесообразность применения интерферонов интраназально, так как они могут вызывать местные эффекты на слизистой оболочке носа, неотличимые от симптомов респираторной инфекции, а также не препятствуют прохождению вируса в трахею [10].

Индукторы интерферона – вещества природного или синтетического происхождения, усиливающие в организме человека продукцию собственных интерферонов. Индукторы интерферона не приводят к образованию в организме пациента антител против интерферона и угнетают образование аутологических интерферонов.

[Таблица 22] Препараты интерферона, применяемые в лечении ОИДП

МНН	Торговые наименования	Лекарственные формы	Суточная доза	Кратность приема в сутки	Примечания
Интерферон альфа-2b	Виферон	Суппозитории ректальные	До 7 л. – 300000 МЕ, старше 7 л. – 1000000 МЕ	2 раза в сутки	
		Гель	—	3-5 раза в сутки	
		Мазь	1-2 г. – 7500 МЕ, 2-12 л. – 10000 МЕ, 15-18 л. – 20000 МЕ	3-4 раза в сутки	Противопоказан детям до 1 года
	Гриппферон, Альфарон	Спрей назальный дозированный, капли назальные	До 1 г. – 5000 МЕ, 1-3 г. – 6000-8000 МЕ, 3-14 л. – 8000-10000 МЕ, старше 15 л. – 15000-20000 МЕ	3-6 раз	
Интерферон альфа-2b + таурин	Генферон лайт	Суппозитории ректальные	До 7 л. – 250000 МЕ, старше 7 л. – 500000 МЕ	2 раза в сутки	
		Капли назальные	До 1 г. – 5000 МЕ, 1-3 г. – 6000-8000 МЕ, 3-14 л. – 8000-10000 МЕ, старше 15 л. – 15000-20000 МЕ	3-6 раз	Противопоказан детям до 1 мес
		Спрей назальный дозированный	500000 МЕ	3 раза	Противопоказан детям до 14 лет
Интерферон альфа-2b + комплексный иммуноглобулиновый препарат	Кипферон	Суппозитории ректальные	До 1 г. – 500000 МЕ, 1-3 г. – 1000000 МЕ, старше 3 л. – 1500000 МЕ	1-3 раза в сутки	

Препараты данной группы можно разделить на 2 подгруппы:

- классические индукторы интерферона – тилорон, Кагоцел, меглюмина акридонацетат;
- препараты с поливалентными эффектами – умифеновир, дезоксирибонуклеат натрия;

Абсолютное большинство возбудителей ОРВИ сами являются сильными индукторами интерферона, в связи с чем дополнительная стимуляция интерферонообразования обычно не требуется. Кроме того, эффективность интерферогенов имеет индивидуальный характер, предугадать который в конкретном случае не представляется возможным. Недостатком большинства интерферогенов является неспецифический эффект,

который заключается в одновременной стимуляции продукции разнонаправленных типов интерферонов: интерфероны альфа (INF- α) и гамма (INF- γ) оказывают противовирусный и иммуномодулирующий эффекты, а интерферон бета (INF- β) – нежелательное иммуносупрессивное действие [10].

Информация по применению индукторов интерферона представлена в таблице 23.

[Таблица 23] Индукторы интерферона, применяемые при лечении ОИДП у детей

МНН	Торговые наименования	Лекарственные формы	Суточная доза	Кратность приема в сутки	Примечания
Тилорон	Амиксин	Таблетки	60 мг	1 раз	Противопоказан детям до 7 лет. Прием в первые 2е суток, на 4е и при тяжелой инфекции на 6е сутки (180-240 мг на курс)
—	Кагоцел	Таблетки	3-6 л. – 24 мг в первые 2 дня, затем 12 мг, 6-11 л. - 36 мг в первые 2 дня, затем 24 мг	1-3 раза	Противопоказан детям до 3 лет. Курс лечения – 4 дня
Меглюмина акридонацетат	Циклоферон	Таблетки	4-6 л. – 150 мг, 7-11 л. – 300-450 мг, старше 12 л. – 450-600 мг	1 раз	Противопоказан детям до 4 лет
Дезоксирибонуклеат натрия	Деринат	Раствор для наружного и местного применения	Не указана. Разовая - 2-5 капель в каждый носовой ход	каждые 1,5-2 часа	Оказывает влияние на клеточное и гуморальное звенья иммунитета

Средства клинической гомеопатии. Возможно применение гомеопатического препарата с противоваирусным эффектом Оциллококцинум, который способствует эффективному и быстрому купированию симптомов ОРВИ и гриппа (глава 7.3.6).

Литература:

1. Jefferson T., Jones M.A., Doshi P., et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children//Cochrane Database Syst. Rev. – 2014 – p. 548
2. Wang K., Shun-Shin M., Gill P., et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children (published trials only)//Cochrane Database Syst. Rev. – 2012 – p. 70
3. Blaising J., Polyak S.J., Pécheur E.I. Arbidol as a broad-spectrum antiviral: an update // Antiviral Res. – 2014 – Vol. 107 – p. 84–94.
4. Официальная инструкция препарата Ингавирин. Регистрационный номер РН^о ЛСР – 00006330/08
5. Ашахер Т., Крохин А., Кузнецова И. и соавт. Влияние препарата Ингавирин[®] (имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты) на интерфероновый статус клеток в условиях вирусной инфекции. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2016; 21(4). Стр.196–205;
6. Соколова ТМ, Шувалов АН, Полосков ВВ и соавт. Стимуляция генов сигнальной трансдукции препаратами «Ридостин», «Циклоферон» и «Ингавирин». Цитокины и воспаление / Том 14, № 2, 2015 г. Стр. 26–34;
7. Inosine pranobex – only for use in controlled trials//Drug Ther. Bull.– 1986.– № 24 – p. 95–96.
8. Елисеева М.Ю., Царев В.Н., Масихи К.Н. и соав. Эффективность вспомогательной иммунотерапии у пациентов с иммунодефицитом и часто болеющих детей: систематический обзор и мета-анализ применения инозина пранобекса при ОРВИ//РМЖ – 2010 – № 18 – с. 313–320.
9. Внебольничная пневмония у детей. Клинические рекомендации. – Москва: Оригинал-макет, 2015–64 с.
10. Жавберт Е.С., Дугина Ю.Л., Эпштейн О.И. Иммуотропные свойства анаферона и анаферона детского. Антибиотики и химиотерапия. 2013; 58(5–6): 17–23.
11. ПРИМА: педиатрические рекомендации по иммуномодулирующим препаратам в амбулаторной практике (консенсус). М.: РГ-Пресс, 2017: 77 с.
12. Дмитриев А. Н. Релиз-активные лекарственные препараты – новое направление в лечении острых респираторных вирусных инфекций (обзор литературы). Практ. Медицина. 2014; 83(7): 14–20.

13. Инструкция по медицинскому применению препарата Анаферон детский.

14. Инструкция по медицинскому применению препарата Эргоферон

15. Лобзин Ю.В., Де Роза Ф., Эсауленко Е.В. Отечественные и зарубежные исследования анаферона детского: эффективность, безопасность и опыт применения (обзор литературы). Журнал инфектологии. 2015; 7(4): 23–31.

16. Шиловский И.П. Применение комбинированных препаратов в лечении респираторных вирусных инфекций. Медицинский совет. 2016; 17: 50–54.

17. Гепте Н.А., Кондюрина Е.Г., Галустьян А.Н. и др. Жидкая лекарственная форма эргоферона – эффективное и безопасное средство лечения острых респираторных инфекций у детей. Промежуточные итоги многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования. Антибиотики и химиотерапия, 2014; 59(5–6): 6–14.

18. Заплатников А.Л., Кондюрина Е.Г., Елкина Т.Н. и соав. Применение различных схем противовирусной терапии ОРВИ у детей. Детские инфекции. 2015; 3: 34–42

19. Сологуб Т.В., Цветков В.В. Кагоцел в терапии гриппа и острых респираторных вирусных инфекций: анализ и систематизация данных по результатам доклинических и клинических исследований. // Тер. архив – 2017: 8, стр. 113–119. DOI: doi:10.17116/terarkh2017898113–119

20. Фазылов В.Х., Ситников И.Г., Силина Е.В. и др. Лечение ОРВИ и гриппа в рутинной клинической практике: результаты многоцентрового международного наблюдательного исследования FLU-EE. // Cons.med. – 2016: 88(11), стр. 61–68. DOI: 10.17116/terarkh2016881168–75

21. Фазылов В.Х., Ситников И.Г., Малышев Н.А. и др. Влияние противовирусной терапии на частоту развития бактериальных осложнений и назначения антибактериальных препаратов для системного использования у пациентов с гриппом и ОРВИ (результаты когортного международного наблюдательного исследования). // Тер.архив – 2016: 61(11–12), стр. 39–47

22. Попов А.Ф., Симасова А.И., Дмитриенко К.А. и др. Повышение противогриппозной эффективности Осельтамивира (Тамифлю) и Умифеновира (Арбидол) путём сочетанного применения с Кагоцелом. // Антибиотики и химиотерапия – 2017: 62(1–2), стр. 25–29.

7.2.2. АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

ОИДП у детей более чем в 90% случаев вызваны вирусами и, следовательно, по определению не требуют терапии антибактериальными препаратами. Антибактериальные препараты при ОИДП должны назначаться только по определенным показаниям (табл. 24), в случаях, когда заболевание изначально вызвано бактериальным возбудителем или развилось бактериальное осложнение. Профилактическое применение антибиотиков оправдано лишь в отдельных случаях у пациентов с повышенным риском бактериальных осложнений [1–2].

В то же время, именно респираторные инфекции в амбулаторной практике – это основной сегмент назначения антибактериальных препаратов врачами, во многих случаях необоснованного.

Правильный выбор антибактериального препарата и режима его применения оказывает существенное влияние на исход заболевания. Выбор антибиотика должен основываться на этиологии заболевания и данных о чувствительности возбудителя. В большинстве случаев назначается эмпирическая АБТ согласно современным исследованиям спектра бактериальных возбудителей и их чувствительности к антибиотикам.

Потенциальной активностью в отношении *S. pneumoniae* обладают практически все β-лактамы, макролиды, линкозамины, тетрациклины, фторхинолоны, фениколы и ряд других антибиотиков. Штаммы *S. pneumoniae* могут приобретать резистентность к β-лактамам (в результате модификации пенициллин-связывающего белка), макролидам (в результате эффлюкса и или модификации мишени действия) и препаратам других групп. Резистентность к амоксициллину может преодолеваться за счет повышения дозы [3–5]. В последние годы отмечается рост резистентности пневмококка ко многим антибиотикам. По российским данным, в 2010–2017 гг. к пенициллину чувствительны около 66% штаммов *S. pneumoniae*, но при этом отмечается более высокая чувствительность к амоксициллину (81% – EUCAST; 94% CLSI). Нужно также отметить, что большая часть нечувствительных к амоксициллину пневмококков (13% – EUCAST) – это штаммы с промежуточной чувствительностью, для лечения которых используются повышенные дозы амоксициллина.

Умеренная резистентность (до 20%) пневмококка наблюдается к цефтриаксону, карбапенемам, 16-членным макролидам, линкозамидам, хлорамфениколу. Высокая резистентность (более 20%) отмечена к 14- и 15-членным макролидам, тетрациклинам, ко-тримоксазолу. Отсутствует резистентность (или наблюдается у единичных штаммов) к респираторным фторхинолонам, ванкомицину [6].