

М.Г. Романцов,
Ф.И. Ершов

ЧАСТО БОЛЕЮЩИЕ ДЕТИ: СОВРЕМЕННАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Руководство для врачей



Москва
Издательская группа
«ГЭОТАР-Медиа»
2006

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений	4
Введение	5
Глава 1. Клиническая характеристика часто болеющих детей	8
Глава 2. Особенности системы иммунитета в детском возрасте	39
Глава 3. Иммунный ответ при вирусных инфекциях	46
Глава 4. Нарушения в функционировании иммунной системы у часто болеющих детей	53
Глава 5. Профилактические мероприятия для часто болеющих повторными респираторными заболеваниями детей	63
Глава 6. Рациональная фармакотерапия часто болеющих детей	70
Глава 7. Описание основных противовирусных препаратов	116
Глава 8. Лихорадка у детей	137
Заключение	148
Приложения	150
Приложение 1. Внекалендарная вакцинация	150
Приложение 2. Физиотерапия при острых респираторных вирусных инфекциях	159
Приложение 3. Лекарственные сборы для лечения заболеваний органов дыхания	161
Приложение 4. Инфекция, вызванная вирусом гриппа A(H ₅ N ₁) («Птичий грипп»)	168
Приложение 5. Краткий словарь терминов	173
Список литературы	188

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Аг — антиген
АТ — антитело
АОК — антителообразующие клетки
ВГ — вирус герпеса
ВГВ (HBV) — вирус гепатита В
ВГС (HCV) — вирус гепатита С
ВГГ (HGV) — вирус гепатита G
ВИЧ — вирус иммунодефицита человека
ВПГ (HSV) — вирус простого герпеса
ВЗВ — варицелла зостер вирус
ВЭБ — вирус Эпштейна – Барр
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
ЕД — единица действия
ЕК (NK) — естественные киллеры
ЗППП — заболевания, передающиеся половым путем
ИЛ — интерлейкин
ИМ — иммуномодуляторы
иРНК — информационные РНК
ИФН — интерферон
МЕ — международная единица
мкг/мл — микрограмм/миллилитр
мл — миллилитр
МНК — минимальная ингибирующая концентрация
ОВГВ — острый вирусный гепатит В
ОВГС — острый вирусный гепатит С
ОРВИ — острые респираторные вирусные инфекции
п/к — подкожное введение
п/о — пероральное введение
РБТЛ — реакция бласттрансформации лейкоцитов
РНК — рибонуклеиновая кислота
РС — респираторно-синцитиальный вирус
CD-4 — Т-хелперы
CD-8 — Т-супрессоры
СПИД — синдром приобретенного иммунодефицита
ФГА — фитогемагглютинин
ФНО (TNF) — фактор некроза опухоли
ХВГВ — хронический вирусный гепатит В
ХВГС — хронический вирусный гепатит С
ХВГД — хронический вирусный гепатит D
ХВИ — химиотерапия вирусных инфекций
ЦМВ (CMV) — цитомегаловирус
ЦМВИ — цитомегаловирусная инфекция
ЦНС — центральная нервная система
ЧЛИ — человеческий лейкоцитарный интерферон
IgE — иммуноглобулины E
IgG — иммуноглобулины G
IgM — иммуноглобулины M

ВВЕДЕНИЕ

Термин «часто болеющие дети» появился в отечественной медицинской литературе в начале 80-х годов прошлого века. Таких детей выделяли при диспансерном наблюдении: заболеваемость у них выше, чем у сверстников. Термин «часто болеющие дети» зарубежные педиатры не используют, нет его и в МКБ-10. Отечественная педиатрическая служба выделяет эту категорию детей, так как у них значительно чаще выявляются хронические заболевания ЛОР-органов и бронхолегочной системы, чаще встречаются и тяжелее протекают бронхиальная астма и ряд других заболеваний. Эти дети склонны к сосудистым дистониям и заболеваниям желудочно-кишечного тракта.

В детском возрасте среди заболеваний дыхательных путей абсолютно преобладает острая инфекционная патология (более 90% всех болезней дыхательной системы). Максимальная заболеваемость ОРЗ отмечается в возрасте от 6 мес до 6 лет и составляет в среднем от 4 до 6 заболеваний в год. По данным различных авторов, часто болеющие дети составляют от 14 до 80% детского населения.

Сложность профилактики и лечения ОРЗ связана со множеством инфекционных агентов (более 200!), вызывающих респираторные заболевания. Основную роль в этиологии заболевания играют вирусы, но нужно помнить и о возможности инфицирования организма возбудителями бактериальных инфекций.

В раннем и дошкольном возрасте организм ребенка повышенно чувствителен к респираторным инфекциям: это онтогенетическая особенность возраста.

У часто болеющих детей даже в период клинического благополучия выявляются отчетливые изменения в межклеточном взаимодействии в иммунной системе, повышается содержание провоспалительных цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-4), а также цитокинов, участвующих в хронизации процессов воспаления (ИЛ-6, ИЛ-8), что сопровождается снижением клеточной цитотоксичности, дизиммуноглобулинемией, повышением уровня клеток, экспрессирующих рецепторы, индуцирующих апоптоз. Выявлена недостаточность резервных возможностей интерфероногенеза, особенно в плане синтеза интерферона, осуществляющего мощную противо-

вирусную защиту, что объясняет сохранение вялотекущего воспаления в организме, даже при отсутствии клинических признаков ОРЗ.

У часто и длительно болеющего ребенка иммунная система характеризуется крайним напряжением процессов иммунного реагирования, недостаточностью резервных возможностей, что является результатом длительного и массивного антигенного воздействия на организм.

Исследование клеточного состава иммунограмм в интерморбидный период выявило у 62% часто болеющих детей снижение субпопуляций лимфоцитов CD3+, CD4+, CD8+, CD20+ по сравнению с нормой. Частота выявления изменений мало зависит от возраста. Наиболее часто (от 23 до 40%) встречаются сочетанные изменения в системах Т- и В-звеньев иммунитета. Снижение продукции лейкоцитами у 40% интерферона гамма, а у 20% детей интерферона альфа при сочетанном снижении альфа, гамма-типов интерферона отмечено у 16% детей в интерморбидном периоде. Такое состояние иммунной системы создает высокий риск развития как местных (бактериальное воспаление на различных уровнях дыхательных путей), так и общих осложнений (формирование иммунокомплексной патологии).

Кроме того, у детей, особенно раннего возраста, биоценоз верхних дыхательных путей находится в процессе становления; заболевания дыхательных путей, как правило, смешанные вирусно-бактериальные, в связи с чем детям многократно назначают антибактериальные препараты. Многие страдают хроническим поражением носоглотки. Выраженные нарушения микробиоценоза носоглотки и дыхательных путей снижают резистентность организма к патогенным возбудителям, поддерживают длительный воспалительный процесс, способствуя нарушению целостности эпителиального барьера, увеличивая антигенное воздействие, способствуя развитию хронической интоксикации.

В связи со сказанным помощь часто и длительно болеющим детям должна включать в себя восстановительное (реабилитационное) лечение, направленное на снижение антигенной нагрузки, санацию местных очагов хронической инфекции и повышение резистентности организма ребенка в целом. Такое комплексное воздействие проводят в периоде клинического благополучия ребенка. Кроме того, в зависимости от состояния ребенка применяется этиотропная (противовирусная и противовоспалительная), а также иммуотропная терапия.

В ходе развития адекватного клеточного иммунного ответа необходима стимуляция синтеза его главных медиаторов: интерферона гамма и провоспалительных цитокинов (ФНО и ИЛ-1), а гуморальная форма иммунного ответа состоит в пополнении пула иммуноглобулинов и образовании антител, специфичных к антигенам возбудителей. Дефицит этих

факторов защиты становится причиной развития осложнений. Выявляемые у часто болеющих детей нарушения функций иммунной системы позволяют использовать адекватную иммуноориентированную терапию.

Главная цель современной медицины — обеспечение пациенту оптимального уровня качества жизни; восстановление здоровья подчинено именно этой цели.

В связи с тем что значительное число лекарственных средств, используемых в педиатрической практике, официально либо не разрешено для применения у детей, либо используется не в соответствии с инструкцией, для разрешения возможных конфликтных ситуаций во всех лечебно-профилактических учреждениях должны быть локальные этические комитеты. Частота нерегламентированных назначений составляет около 50% при лечении ребенка в стационаре и более 10% при проведении фармакотерапии в амбулаторных условиях. Более $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{2}$ возникающих в педиатрии неблагоприятных побочных реакций на лекарственные средства обусловлено указанными выше причинами — следовательно, нерегламентированная фармакотерапия сопровождается повышенным риском возникновения осложнений.

С целью снижения риска возможных осложнений врач должен представлять родителям максимум информации по каждому препарату, а в соответствии с правилами качественной клинической практики (GCP) от родителей и детей старших возрастных групп необходимо получать письменное информированное согласие (форма предоставления информации родителям и ребенку) на проведение медицинских вмешательств. Стандартная форма информированного согласия в педиатрии должна быть утверждена законодательно, самостоятельно разработка информированного согласия каждым лечебно-профилактическим учреждением нецелесообразна, поскольку должны быть научно обоснованы параметры представляемой информации. Бланк информированного согласия должен иметь максимум информации о препарате, который врач планирует предложить для лечения и/или профилактики. Целесообразно разработать игровые информационные буклеты для детей разного возраста.

В повседневной врачебной практике не должно быть экспериментов. Изучение новых дозовых режимов, длительности курсов лечения, эффективности новых препаратов — это удел научных разработок. Рутинное медикаментозное лечение, особенно детей, должно проводиться строго в соответствии с требованиями типовых клинико-фармакологических статей и инструкций для медицинского применения препарата.

Глава I

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ

Детей, подверженных частым респираторным заболеваниям, принято называют часто болеющими. К этой категории относят детей с частыми ОРЗ (10–12 случаев в год), возникающими из-за транзиторных, плохо корригируемых отклонений в защитных системах организма. На долю часто болеющих детей приходится от 67 до 75% всех случаев ОРЗ. ОРЗ относятся к наиболее распространенным заболеваниям у детей, способствуя формированию хронической патологии.

По мнению З.С. Макаровой (2004), часто болеющих детей от 75 до 15% в детской популяции в зависимости от возраста. Наибольшее число часто болеющих детей выявляется в раннем и дошкольном возрасте. В.К. Таточенко считает, что доля часто болеющих детей составляет от $1/7$ до $1/3 - 1/2$ всего численного состава.

В.В. Бережной (2005) предлагает часто и длительно болеющих детей выделять в отдельную группу диспансерного наблюдения; это дети 2-й группы здоровья с функциональными отклонениями различных органов и систем. Наиболее достоверными признаками нарушений иммунной системы у этих детей служат высокая подверженность инфекциям и снижение показателей иммунного статуса, дисбаланс которых указывает на необходимость иммунокоррекции.

К часто болеющим относят детей в соответствии с инфекционным индексом (ИИ), определяемым как отношение суммы всех случаев ОРЗ (в течение года) к возрасту ребенка. У детей часто болеющих ИИ составляет от 1,1 до 3,5, а у редко болеющих детей он колеблется от 0,2 до 0,3. Если наблюдение за ребенком продолжается меньше года, то рассчитывают индекс резистентности (I). Это отношение числа перенесенных ребенком острых заболеваний к числу месяцев наблюдения. В соответствии с этим часто болеющим можно считать ребенка, если его I составляет 0,33 и более.

В настоящее время выделяют 5 групп часто болеющих детей, достоверно различающихся по многим параметрам.

1-я группа. В нее входят дети с преобладающими явлениями аллергии и аллергической патологией в анамнезе как по материнской, так и по отцовской линии. У родственников часто выявляют заболевания органов пищеварения, патологию носоглотки и органов дыхания, у матерей гестозы первой и второй половины беременности и ОРЗ в периоде беременности.

У детей 1-й группы при рождении выявляют паратрофический статус, свидетельствующий о склонности к аллергии. Повторные заболевания у детей связаны с переводом на искусственное вскармливание и началом посещения детских дошкольных учреждений.

2-я группа. В эту группу относят преимущественно детей с неврологической патологией. Дисбаланс центральных регуляторных механизмов создает условия для проявления разнообразных органотипических диатезов, на фоне которых развиваются вирусные, бактериальные инфекции, глистно-протозойные инвазии. Эти дети болеют с рождения, детские дошкольные учреждения, как правило, не посещают. Родители этих детей (особенно матери) чаще нездоровы. Наблюдаются эндокринопатии, патология иммунной системы, ЦНС, у матерей обострения хронических заболеваний, часто возникают ОРЗ и воспалительные заболевания гениталий, стрессы и депрессивный синдром.

Беременность сопровождается угрозой прерывания и/или кровотечениями, определяется большое количество травмирующих факторов в родах (преждевременные и/или запоздалые роды, стремительные роды, слабость родовой деятельности, роды с кесаревым сечением, тазовое предлежание плода), что приводит к острой травме ЦНС новорожденного.

3-я группа. Ее составляют дети с первичными вегетососудистыми дистониями, обусловленными наследственным характером. Все матери этих детей страдают различными формами вегетососудистой дистонии. ОРЗ проявляется длительным субфебрилитетом и периодами длительного (до нескольких месяцев) кашля. Часто встречаются заболевания желудочно-кишечного тракта.

4-я группа. В нее входят дети с преимущественным поражением лимфатической системы с рождения, что обуславливает возможность большой частоты различных болезней с выраженной клинической симптоматикой, гипертермией, сменяющейся субфебрилитетом. Аллергозы у этих детей проявляются дерматореспираторным синдромом. Подобная патология выявляется у отцов детей и родственников по отцовской линии.

Беременность таких матерей сопровождается угрозой прерывания с маточными кровотечениями во II триместре. Роды стремительные. Дети рождаются с признаками лимфатизма, болеют с рождения, частота повторных ОРЗ нарастает при встрече с антигенной нагрузкой.

5-я группа. Включает детей с преимущественными обменно-конституциональными нарушениями. У детей наблюдаются заболевания инфекционной природы, чаще бактериальной, на фоне обменно-конституциональных нарушений с вовлечением в патологический процесс мочевых органов. Заболевания непрерывно рецидивируют. ОРЗ затяжные, продолжительностью до 5 нед, отмечается гипертермия с субфебрилитетом. Дети начинают болеть при переводе на искусственное вскармливание и посещении детских дошкольных учреждений. Во всех семьях у родителей выявляются обменные заболевания и хроническая патология мочевых органов. Беременность у матерей сопровождается гестозом первой половины и обострением хронического пиелонефрита. Роды патологические.

Выделяют также **«условно» и «истинно» часто болеющих детей.** «Условно» часто болеющие дети болеют не более 4–5 раз в год, их I составляет 0,33–0,49. У «истинно» часто болеющих детей I выше 0,5. У этих детей отмечаются:

- выраженная наследственная отягощенность;
- высокая частота острых заболеваний в течение года (от 6–7 раз, при I 0,5 и выше) с продолжительным и осложненным течением;
- сопутствующие морфофункциональные отклонения различных органов и систем;
- быстрое формирование хронических заболеваний и хронических очагов инфекции.

«Истинно» часто болеющие дети представляют собой группу высокого риска по формированию хронических форм патологии. По клиническим особенностям выделяют 3 основных клинических типа истинно часто болеющих детей.

Соматический тип. Формирование данного типа происходит на фоне перинатальной энцефалопатии, аллергического диатеза. Частота острых заболеваний высокая (до 8 раз и более в течение года, I 0,67 и выше). Заболевания сопровождаются выраженной интоксикацией, высокой температурой, фебрильными судорогами. В периоде реконвалесценции отмечается длительный затяжной кашель. Осложнения проявляются в виде бронхитов, обструктивных бронхитов, пневмоний.

Оториноларингологический тип. Формирование данного типа происходит на фоне лимфатического диатеза. Часто отмечается длительный, затяжной, волнообразный характер заболевания (4–6 раз в год).

Смешанный тип. К этому клиническому типу относится наиболее тяжелый контингент «истинно» часто болеющих детей с полисистемными и полиорганными отклонениями в состоянии здоровья. Наиболее часто у детей этого клинического типа выявляются неврологические нарушения вследствие перенесенного перинатального поражения ЦНС (минимальная моз-

говая дисфункция, гипертензионно-гидроцефальный синдром, синдром дефицита внимания с гиперактивностью, синдром повышенной возбудимости). Часто выявляются отклонения функции сердечно-сосудистой системы (систолический шум, пролапсы митрального и трикуспидального клапанов и т. д.), нарушения функционирования желудочно-кишечного тракта, опорно-двигательного аппарата, верхних отделов дыхательных путей. Обращает на себя внимание высокая частота поведенческих нарушений (повышенная тревожность, преобладание отрицательных эмоций, неадекватная внутренняя картина заболевания, нарушение сна, аппетита, двигательная расторможенность), а также нервно-психические нарушения, преимущественно невротического уровня. Число отклонений возрастает на 3-м и 7-м году жизни, совпадая с возрастными кризисами.

Нервно-психическое развитие «истинно» часто болеющих детей замедлено. Наблюдается задержка активной речи, сенсорики, конструирования как основы формирования логического и наглядно-образного мышления, нарушена моторика мелких мышц, что проявляется в трудностях с одеванием, застегиванием пуговиц, завязыванием шнурков.

К наиболее характерным клиническим симптомам обострения ОРЗ у «истинно» часто болеющих детей следует отнести:

- катаральные явления;
- увеличение и сочность регионарных периферических лимфатических узлов;
- значительное снижение мышечного тонуса и тургора тканей;
- изменения сердечно-сосудистой системы (приглушенность сердечных тонов, тахи-, брадикардия, дыхательная аритмия);
- кожные проявления аллергического диатеза;
- вегетососудистые нарушения (бледность, синева под глазами, холодные конечности).

Пики нарастания негативной клинической симптоматики условно соответствуют 8-му, 64-му, 128-му дням от начала посещения детского дошкольного учреждения. Эти дни считают критическими в плане возможной манифестации острых заболеваний.

Аутофлора, приобретенная на ранних этапах жизни, существенно влияет на морфологический и физиологический статус. С иммунологических позиций формирование микробиоценоза начинается задолго до рождения ребенка с развития иммунной толерантности, т. е. снижения ответа иммунной системы плода на микрофлору организма матери. Иммунная толерантность неизбежно приводит к ослаблению барьерной и детоксицирующей функции организма и как следствие — к относительному повышению патогенного потенциала для условно-патогенных (слабовиру-

лентных) агентов. Дисбактериоз кишечника является одним из самых частых патологических состояний у детей: он встречается у 70–90% детей в возрасте до 1 года, у 60–70% детей в возрасте от 1 года до 3 лет. Дисбактериоз разной тяжести определяется у 93–98% детей с кожными проявлениями пищевой аллергии. Любые заболевания с дисбактериозом, начинаясь в раннем возрасте, могут принимать затяжное, хроническое, рецидивирующее течение, избирательно поражая дыхательную, пищеварительную, мочевую и другие системы и приводя к тяжелым последствиям.

У детей первых 3 лет жизни к дисбактериозу в основном предрасполагают патология анте- и интранатального периода, перинатальная энцефалопатия, преимущественно гнойно-воспалительные, острые инфекционно-воспалительные заболевания и антибактериальная терапия.

В кишечнике снижены лакто-, бифидобактерии. Повышено представительство кокковой флоры. Отмечаются ассоциированные нарушения кишечного микробиоценоза.

Одной из причин повторной респираторной заболеваемости считают обилие и строгую специфичность респираторных вирусов, незрелость системы терморегуляции, снижение иммунной реактивности, а также сниженную устойчивость детского организма к меняющимся климатическим факторам.

Как известно, эпидемии гриппа возникают на фоне сезонных подъемов и снижений заболеваемости ОРЗ, вызываемыми более чем 150 вирусами (парамиксовирусы, аденовирусы, риновирусы, коронавирусы, реовирусы и др.). Ежегодно ОРЗ болеют десятки миллионов человек. Высказываются соображения о целесообразности создания вакцин против некоторых респираторных заболеваний, вызываемых аденовирусами, парамиксовирусами, но в целом для группы ОРЗ вакцинопрофилактика и химиопрофилактика не имеют больших перспектив, так как вряд ли возможны введение более сотни вакцин и применение десятков химиотерапевтических средств. Здесь нужны новые подходы, одним из которых является активизация естественного иммунитета с помощью индукторов интерферона и иммуномодуляторов. Последние приобретают особую значимость в защите от развивающихся и длительно протекающих иммунодефицитов с резким снижением антибактериальной резистентности организма. Особое место среди осложнений занимает так называемый синдром послевирусной астении (СПА), который развивается у 65% больных в течение 1 мес от начала инфекции. СПА имеет пеструю клиническую картину, ведущими симптомами которой являются усталость, разбитость, слабость, недомогание, эмоциональные расстройства.

Результаты эпидемиологических и вирусологических наблюдений во всём мире показывают, что ведущую роль в эпидемическом процессе иг-

рает вирус гриппа А(Н₃Н₂) и А(Н₁Н₁), вирус гриппа В ему сопутствует.

Заболееваемость ОРЗ обусловлена аденовирусом (22,3%), респираторно-синцитиальным вирусом (15,8%). Участие вирусов гриппа А и В колеблется от 3,9 до 11,8% случаев, вирус парагриппа 1-го и 3-го типа встречается соответственно у 3,3–6,6% соответственно. Одновременное выявление титров антител к двум и более вирусам встречается более чем в 52,2% случаев. На фоне снижения заболеваемости гриппом общий уровень заболеваемости ОРЗ в РФ остается высоким и не имеет выраженной тенденции к снижению. Кроме того, наблюдается рост числа осложнений, особенно у детей. Грипп и ОРЗ значительно влияют на фон соматической патологии и структуру заболеваемости населения в целом.

Грипп характеризуется системными и респираторными симптомами: повышенной температурой тела, усталостью, головной болью, кашлем, насморком, миалгией. Катаральные явления, особенно в первые дни болезни, могут быть нерезко выражены, ведущим симптомом бывает интоксикация. Сочетание повышенной температуры и других системных и местных симптомов в периоды активности гриппа позволяют достаточно эффективно диагностировать это заболевание.

Острые респираторные заболевания (ОРЗ) — это группа наиболее распространенных заболеваний, близких по клиническим и эпидемиологическим характеристикам. Этиология ОРЗ чрезвычайно разнообразна: их вызывают более 200 различных представителей 4 семейств РНК-содержащих вирусов (ортомиксо-, парамиксо-, корона-, пикорнавирусы) и 2 семейств ДНК-содержащих вирусов (адено- и герпес-вирусы) (табл. 1.1). Полиэтиологичность ОРЗ создает серьезные трудности для профилактики и терапии (табл. 1.2).

Табл. 1.1. Вирусы, вызывающие ОРВИ у детей и взрослых

Вирусы	Число штаммов	Число вирусов, вызывающих ОРЗ
Аденовирусы	39	13
Коронавирусы	9	3
Герпес -вирусы		
Герпес симплекс	2	1
Эпштейна – Барр	1	1
Гриппа	3	3
Парагриппа	4	4
Респираторно-синцитиальный	1	1
Энтеровирусы	72	19
Риновирусы	>100	> 100

Наибольшее место в структуре ОРЗ, безусловно, принадлежит гриппу, так как только вирусы гриппа вызывают эпидемии и пандемии.

Табл. 1.2. Этиология острых респираторных заболеваний (n=140)

Возбудитель заболевания	Процент выявления возбудителя
Вирус гриппа А	16,4
Вирус гриппа В	15,7
Вирус парагриппа 1-го, 2-го, 3-го типа	4,3
Аденовирус	16,4
Респираторно-синцитиальный вирус	6,4
Вирус простого герпеса	2,1
Микоплазма пневмонии	2,1
Наличие более 2 вирусов	33,0
Вирус не идентифицирован	3,6

В России число ежегодно болеющих гриппом достигает 30 млн, а в Москве ежегодно болеют гриппом около 2 млн. В России ежегодный суммарный экономический ущерб от ОРЗ оценивается экспертами в 40 млрд руб., составляя около 80% ущерба от всех инфекционных болезней. Ежегодный анализ заболеваемости гриппом и ОРЗ в нашей стране выявил ряд существенных изменений в их этиологической структуре. На протяжении последних лет отмечается тенденция роста заболеваемости ОРЗ при отсутствии роста заболеваемости собственно гриппом. В результате в настоящее время менее четверти респираторных заболеваний приходится на грипп (15,7–16,4%), а основную часть ОРЗ составляют респираторные вирусные заболевания (до 33,0%) негриппозной этиологии.

Многие вирусы вызывают более или менее характерные симптомы (табл.1.3), позволяющие определить по клинической картине этиологию респираторного заболевания, что важно для терапии. Так, аденовирусы вызывают обострение хронического тонзиллита; энтеровирусы — герпетическую ангину; парагриппозные вирусы — ларингит, а в детском возрасте являются причиной крупа. У маленьких детей бронхит чаще всего обусловлен риновирусом, РС-вирусом и/или вирусом парагриппа 3-го типа. Диффузное поражение мелких бронхов и легочной паренхимы вызывает вирус гриппа, респираторно-синцитиальный, аденовирус (на рентгенограмме определяется как усиление легочного рисунка). Очаговые изменения в легких обычно возникают при пневмонии (геморрагическая пневмония), вызываемой вирусом гриппа и аденовирусом (облитерирующий бронхиолит); при этом, как правило, в воспалении участвует и микробная флора.

Табл. 1.3. Респираторные вирусы и клинические признаки ОРЗ

Возбудитель	Синдром поражения дыхательных путей
Вирус гриппа	Ринит, лихорадка, фарингит, трахеобронхит, ларинготрахеит, бронхиолит
Вирус парагриппа	Ларинготрахеит, трахеобронхит, бронхиолит, круп, ринит, фарингит
Респираторно-синцитиальный вирус	Ринофарингит с лихорадкой, бронхиолит, трахеобронхит, фарингит, ринит, ларинготрахеит
Аденовирус	Фарингит с налетами на миндалинах, конъюнктивит, ларинготрахеит, ринит, бронхиолит, трахеобронхит
Риновирус	Ринит, фарингит, трахеобронхит, ларинготрахеит, бронхиолит
Микоплазма пневмонии	Ринофарингит, ринит, тонзиллит без налетов на миндалинах
Вирус простого герпеса	Герпетическая ангина

Разнесение по типам респираторных вирусов детей с заболеваниями дыхательных путей выявило у 11,9% гриппозную инфекцию типа А, в 3,1% случаев — типа В; вирус парагриппа обнаружен у 48,4%, аденовирус и респираторно-синцитиальный вирус составили соответственно 5,1% и 4,0%. Респираторно-синцитиальный вирус, аденовирус, вирус парагриппа создают основу для развития аллергии. В 2,7% и 1,2% случаев респираторные заболевания индуцировались микоплазмой пневмонии, энтеровирусами. Смешанная вирусная инфекция отмечена в 22,8% случаев.

Клинические проявления ОРЗ у часто болеющих детей такие же, как и у редко болеющих детей: повышение температуры, ринит, катаральные явления в ротоглотке. В целом клинические проявления зависят от возбудителя, который вызвал очередной эпизод ОРЗ. Так, при ОРЗ гриппозной этиологии в клинической картине доминируют инфекционный токсикоз, менингеальные знаки, обусловленные острым отеком (набуханием) головного мозга. Заболевание, вызванное вирусом парагриппа, сопровождается умеренным повышением температуры тела, обильными выделениями из носа, отчетливо выраженной гиперемией ротоглотки. При аденовирусной инфекции наряду с выраженными катаральными явлениями в верхних дыхательных путях отмечаются конъюнктивит, лимфоаденопатия, возможна спленомегалия. Инфицирование цитомегаловирусом наряду с катаральными явлениями может вызывать клинические проявления паротита, а при инфицировании *Mycoplasma pneumoniae* возможно возникновение тонзиллита. Основным клиническим синдромом респираторного заболевания является поражение дыхательных путей на фоне лихорадочного состояния. Особенности ОРЗ у часто болеющих детей являются

лишь высокая частота их возникновения и склонность к затяжному и рецидивирующему течению вплоть до непрерывно рецидивирующего. У определенного числа часто болеющих детей ОРЗ осложняется синуситом, отитом, бронхитом, приступами бронхиальной астмы. Пневмония возникает относительно редко и только у детей первых 3 лет жизни. Важнейшими входными воротами для патогенных микроорганизмов являются верхние дыхательные пути, но они оснащены комплексной эффективной системой защиты, препятствующей колонизации слизистой оболочки микроорганизмами, их размножению, нарушению целостности эпителиального слоя и попаданию патогенов в подлежащие ткани и кровь.

Даже если этот защитный механизм эффективно препятствует проникновению возбудителя, все равно остается относительно большая опасность возникновения ограниченных местных инфекций дыхательных путей. Если проследить путь возбудителя (от момента его попадания в организм до возникновения заболевания), то можно выделить фазу проникновения возбудителя в дыхательные пути, фазу фиксации на поверхности слизистой оболочки, а также стадию размножения на слизистой оболочке (организм отвечает защитной воспалительной реакцией и созданием средств иммунной защиты) и стадию возникновения инфекционного заболевания. После проникновения возбудителей последовательно «срабатывает» мукоцилиарная и иммунная защита.

Слизистая оболочка дыхательных путей покрыта секретом, содержащим вещества с антибактериальной активностью. Колебания ресничек эпителия лежат в основе мукоцилиарного транспорта, который обеспечивает удаление с поверхности слизистой оболочки секрета, содержащего проникшие в дыхательные пути патогены. В состав секрета входят различные вещества, препятствующие адгезии бактерий и вирусов к клеткам эпителия; этот секрет постоянно транспортируется наружу. В результате выводятся и попавшие в дыхательные пути возбудители. Если возбудителям удастся преодолеть мукоцилиарную защиту, закрепиться на поверхности слизистой оболочки и начать размножаться, мобилизуются защитные силы естественного/врожденного и адаптивного/приобретенного иммунитета.

Естественная защита «срабатывает» очень быстро (в течение нескольких часов) и осуществляется главным образом фагоцитирующими нейтрофилами и интерфероном. Специфическая защита исходит от локально образующихся антител класса IgA, препятствующих фиксации и размножению возбудителей. Эффективность муколитической защитной системы может быть снижена в силу внешних и внутренних воздействий.

К внешним факторам относятся вредные вещества в воздухе, его низкая влажность, холод. Особое значение имеют хронические поражения

слизистой оболочки, возникающие в ходе рецидивирующих воспалительных процессов. В области зарубцевавшегося эпителия слизистой оболочки происходит застой секрета, что дает толчок развитию местной инфекции. Секрет с измененной вязкостью хуже транспортируется, поэтому хронические заболевания дыхательных путей всегда связаны с высокой предрасположенностью к инфекциям.

Патогенез респираторных инфекций

Вирусы являются внутриклеточными инфекционными агентами. Весь репликативный цикл вируса осуществляется с использованием метаболических и генетических ресурсов клеток, поэтому патогенез вирусных инфекций следует рассматривать на молекулярном и клеточном уровнях (В.И. Покровский, О.И. Киселев).

Вместе с тем инфекционный процесс, вызванный вирусами, развивается в пределах того или иного органа или ткани, так как большинство вирусов обладают достаточно высокой органной или тканевой тропностью. В связи с этим развитие внутриклеточных процессов при вирусных инфекциях определяется, с одной стороны, цитопатическим действием вируса на клетки данной ткани и органа, а с другой — реакцией внутриклеточных и органных систем защиты от вирусной инфекции.

Понимание патогенеза вирусных инфекций важно для создания рациональных схем лечения, включающих сочетание противовирусной этиотропной химиотерапии, иммунотерапии и симптоматического лечения.

В.И. Покровский, О.И. Киселев (2002) считают, что изменения, вызванные вирусной инфекцией, являются результатом следующих процессов:

- поражения и нарушения функций жизненно важных органов;
- вирусемий: «вирусная нагрузка» прямо коррелирует с общим токсикозом, тяжестью общего состояния, лихорадкой;
- тесного взаимодействия с иммунной системой, реакция которой в значительной степени определяет характер, течение и исход инфекционного процесса;
- присоединения бактериальной инфекции и развития осложнений. При смешанных инфекциях бактериальная флора становится сильным ускорителем вирусной репродукции, а системные процессы являются результатом взаимодействия вирусов с организмом на клеточном и молекулярном уровнях.

Достижения фундаментальных и клинических исследований патогенеза вирусных инфекций позволяют рассматривать патогенез респира-

торных заболеваний на молекулярном, клеточном, тканевом и органом уровнях.

Стадии репликативного цикла вируса гриппа представлены на рис. 1.1. Такой репликативный цикл свойствен большинству РНК- и ДНК-содержащих вирусов, кроме тех, которые обладают особыми механизмами хронизации процесса, латенции и способностью к интеграции в клеточный геном (например, ВИЧ, вирус гепатита С, вирус папилломы). Ключевыми стадиями репликативного цикла вируса являются проникновение в клетку, декапсидация, активация процессов транскрипции и трансляции, собственно репликация вирусного генома и созревание зрелых вирусных частиц с выходом потомства инфекционного вируса.

Проникновение вируса в клетки — одна из ключевых стадий патогенеза инфекционного процесса. Для проникновения вируса в клетку необходимы высокое сродство к вирусоспецифическому рецептору; множественность рецепторов, высокая эффективность слияния вируса с клетками при инфицировании; способность к образованию синцития и образование гигантских симпластов, состоящих из множества слившихся клеток, в которых вирусный нуклеопротеид без эндоцитоза беспрепятственно переходит от одной зараженной клетки к другой через цитоплазму. Такими свойствами из респираторных вирусов обладает респираторно-синцитиальный вирус.

Стадии жизненного цикла вируса гриппа и соответствующие ингибиторы репродукции в известной степени можно экстраполировать на многие другие вирусы, за исключением тех, жизненный цикл которых включает интеграцию в клеточный геном. В процессе репликации вирусов обычно происходят селективная блокада трансляции клеточных мРНК и активация экспрессии клеточных генов, кодирующих интерфероны и другие провоспалительные цитокины. Многократные повторы репликации вирусного генома приводят к истощению энергетических ресурсов клеток и пула предшественников азотистых оснований. Повышенное содержание провоспалительных цитокинов приводит к развитию воспалительной реакции и локальному генерированию свободных радикалов, оказывающих в свою очередь повреждающее действие на клетки и ткани через перекисное окисление липидов клеточных мембран, инактивацию жизненно важных ферментов. Одним из важнейших факторов патогенности вирусов является их репликативный потенциал: чем активнее происходит репликация, тем сильнее цитопатическое действие вирусов на клетки и пораженную ткань (орган). Значительный вклад в цитопатическое действие вирусов вносит репродукция вирусов в митохондриях, что сопровождается нарушением функций этих органелл, падением продукции АТФ и индукцией опосредованного митохондриями пути апоптоза.

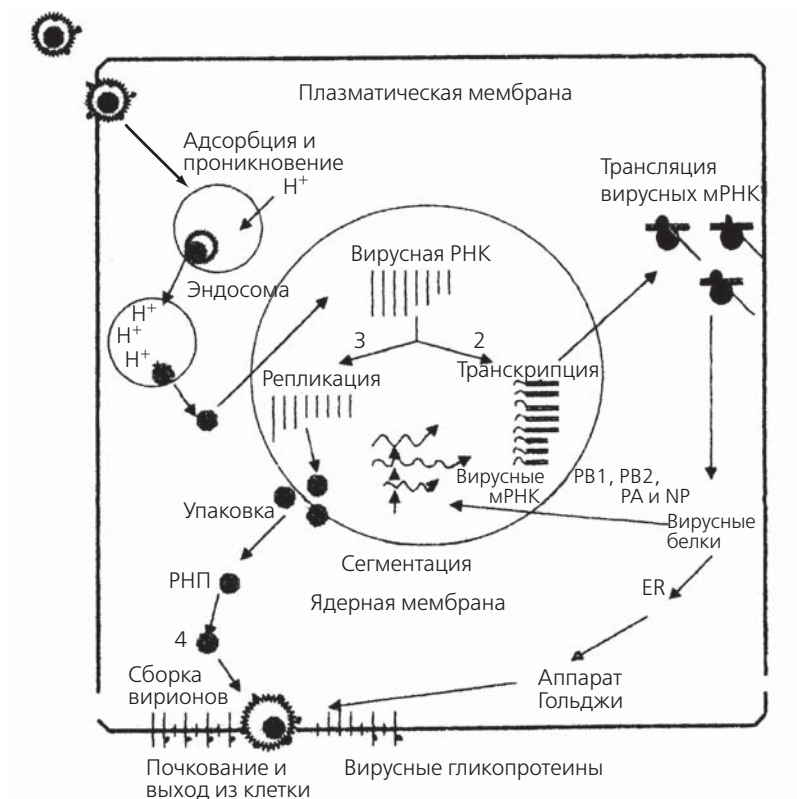


Рис. 1.1. Репликативный цикл вируса гриппа
[Покровский В.И., Киселев О.И., 2002].

- 1 — адсорбция и проникновение вируса в клетку хозяина;
- 2 — транскрипция вирусной РНК и трансляция вирусных белков;
- 3 — репликация вирусной РНК;
- 4 — самосборка вирионов и последующий выход из клетки.

Возможность репродукции вирусов в митохондриях была доказана еще в 70-х гг. отечественными вирусологами В.М. Ждановым, Ф.И. Ершовым, В.С. Гайпоцкой, О.И. Киселевым. Узкий тропизм вирусов в известной степени спасителен для организма, так как инфекционный процесс ограничен одним органом (А.Г. Букринская, В.М. Жданов).

Это обстоятельство позволяет проводить рациональную фармакотерапию, направленную на защиту органа-мишени (печень, легкие и др.).

Циклы репродукции всех вирусов имеют общие черты. Он продолжается от 30–40 мин до 40 ч и более (герпес-вирусы). При этом урожай вирионов широко варьирует и иногда достигает десятков тысяч частиц в расчете на одну клетку. Цикл репликации вирусов можно разложить условно на ряд стадий.

I стадия — прикрепление (адсорбция) вируса к клетке представляет собой связывание вирионного белка с молекулой клеточного рецептора. Вирус адсорбируется на клетке вначале обратимым образом и может быть элюирован с нее. Затем адсорбция принимает необратимый характер, что связано с изменением как вируса, так и клетки. Чувствительность к клетке (т.е. ее восприимчивость к тому или иному вирусу) определяется наличием рецепторов, но восприимчивость клеток не нужно путать с перmissивностью, их способностью обеспечивать размножение вируса. Одним из хорошо изученных примеров вирусрецепторного взаимодействия является адсорбция на клетке вируса гриппа.

II стадия — проникновение вируса в клетку. Этот процесс следует за этапом связывания вируса с рецепторами клетки и протекает сравнительно быстро. Проникновение вируса в клетку происходит в результате одного из ниже указанных событий:

- **транслокации** вируса целиком через клеточную мембрану. Такой способ вирусы используют редко;
- **виропексиса** (рецепторного эндоцитоза) — в результате вирус накапливается в цитоплазматических вакуолях. Процесс эндоцитоза подобен фагоцитозу;
- **слияния** оболочки вириона с клеточной мембраной. Этот процесс происходит непосредственно на поверхности клетки или следует за эндоцитозом в цитоплазматической вакуоли и требует наличия в составе вирусной оболочки специфического белка слияния. Под действием этого белка происходит слияние вирусной оболочки с мембраной клетки, в результате чего вирусная оболочка и встроенные в нее белки становятся частью клеточной мембраны, а капсид, содержащий генетический материал, проникает в цитоплазму и вызывает инфекцию.

III стадия — раздевание вируса. Этим обобщенным термином дают представление о событиях происходящих после проникновения вируса в клетку, которые завершаются полным (или частичным) разрушением вирусного капсида и появлением в цитоплазме вирусного генома в форме, способной к экспрессии. Раздевание — стадия репликации вирусов, которая пока наименее изучена. Чем заканчивается стадия раздевания, зависит от вируса. В случае адено- и герпес-вирусов клеточные ферменты разрушают капсид до ДНК или комплекса ДНК с основным (нуклеокап-

сидным) белком. У реовирусов удаляется только часть капсида, что не мешает вирусному геному экспрессировать все свои функции.

IV стадия — сборка вирионов. Под сборкой понимают концентрирование всех компонентов, необходимых для формирования зрелого вириона в определенном месте клетки, при этом формируются основные структуры вируса. Несмотря на усиленное изучение этой стадии вирусного репликативного цикла, еще непонятно, как осуществляется регуляция этого процесса.

V стадия — созревание и выход вирионов из клетки. На этой стадии жизненного цикла вирус приобретает инфекционность. Она обычно сопровождается структурными изменениями частицы в результате специфического расщепления определенных полипротеинов — предшественников зрелых структурных белков. Для одних вирусов сборка и созревание неразделимы, а для других созревание может происходить после того, как вирусная частица покинула клетку. Для вирулентных (простых) вирусов выход из клетки является сравнительно простым процессом: клетка разрушается, освобождая вирус. Сложные вирусы при выходе из клетки путем отпочкования приобретают липидную оболочку. Такой способ выхода вируса из клетки не всегда приводит к ее гибели.

Вирус гриппа. РНК-содержащий вирус относится к семейству *Orthomyxoviridae*. Из трех серотипов вируса гриппа (А, В и С) наиболее изучены закономерности распространения вирусов гриппа А и В. Вирус гриппа А наиболее широко распространен в биосфере и инициирует заболевания у людей, птиц, свиней и лошадей. Заболевания, вызываемые вирусом гриппа В и С, встречаются исключительно у людей. Вирус гриппа А, реже В, обладает способностью к изменению структуры поверхностных белков — гемагглютинаина (Н) и нейраминидазы (N). Для вируса гриппа А возможны два вида изменчивости: точечные мутации в вирусном геноме с соответствующим изменением в Н или N (дрейф) и полная замена одного или обоих поверхностных белков на новые путем реассортации (шифт). Для вируса гриппа А известно 15 вариантов гемагглютинаина и 10 вариантов нейраминидазы. Все известные эпидемии гриппа А были вызваны одним из трех вирусов, имеющих антигенные формулы $A(H_1N_1)$, $A(H_2N_2)$, $A(H_3N_2)$. Вирусы другого антигенного состава циркулируют среди птиц и животных. Для вируса гриппа В антигенная изменчивость ограничивается только дрейфом. Способность вирусов к антигенной изменчивости определяет высокую восприимчивость населения и основные эпидемиологические особенности: повсеместное распространение, короткие интервалы между эпидемиями, вовлечение в эпидемический процесс всех возрастных групп населения.

Отсутствие иммунитета у населения к шифтовым вариантам вируса и высокая вирулентность возбудителя приводят к быстрому распространению инфекции.

Вирус гриппа С, у которого имеется только 1 поверхностный антиген-гликопротеин гемагглютинин-эстераза, характеризуется значительно большей стабильностью антигенных свойств в сравнении с вирусами гриппа А и В. Ему присуща низкая репродуктивная активность в различных клеточных системах. Деструктивная активность вируса гриппа С связана с ферментом нейраминат-О-ацетилэстеразой.

Вспышки гриппа имеют выраженную зимнюю сезонность, являясь предвестниками эпидемического подъема заболеваемости.

Отличительными чертами вспышек гриппа А являются высокая контагиозность и быстрое распространение. Продолжительность вспышек составляет от 7 до 14 дней.

Для вспышек гриппа В характерны большая продолжительность (до 3–4 нед) и меньшая интенсивность.

Вирус гриппа С не вызывает крупных эпидемий, но является причиной локальных вспышек и спорадических случаев заболевания. Увеличение частоты выявления случаев гриппа С предшествует эпидемическим подъемам гриппа А и В или сопровождает их.

Парагрипп. Острое респираторно-вирусное заболевание с умеренно выраженной интоксикацией и поражением дыхательных путей, преимущественно гортани. **Вирус парагриппа** относится к семейству *Paramyxoviridae*, роду *Paramyxovirus*, который объединяет вирусы парагриппа человека 1–5-го типов, вирус Сендай и вирус болезни Ньюкасла. Основные вирусы парагриппа:

- парагриппозный вирус 1-го типа (ПГ1), к которому относятся гемадсорбирующий вирус (НА1) и вирус Сендай, имеющий антигенную общность;
- парагриппозный вирус 2-го типа (ПГ2);
- парагриппозный вирус 3-го типа (ПГ3);
- парагриппозный вирус 4-го типа (ПГ4).

Наиболее распространены и изучены в качестве этиологических агентов ОРЗ вирусы парагриппа 1-го, 2-го, 3-го типов. Вирусы имеют и гемагглютинин и нейраминидазу, они обладают гемагглютинирующими и гемолитическими свойствами, реплицируются в цитоплазме клеток, вызывая характерное цитопатогенное действие — образование симпластов. Антигенная структура достаточно стабильна. Серотипы 1 и 2 связывают с развитием стенозирующих ларингитов, серотип 3 ассоциируется с поражением нижних дыхательных путей. Предполагают, что серотипы 4 и 5 поражают как верхние, так и нижние дыхательные пути.

Вирусы парагриппа обладают стойкой антигенной структурой, содержат РНК, белки, липиды, ферменты. Функциональные белки гемагглютинин и нейраминидаза представлены гликопротеинами.

Восприимчивость к парагриппу высокая, особенно среди детей раннего возраста. На 1-м году жизни около 70% детей инфицируются вирусом парагриппа 3-го типа, что обуславливает в этой возрастной категории около $\frac{1}{3}$ всех ОРЗ. В более старшем возрасте вирусы парагриппа всех трех типов являются причиной 7–10% ОРЗ у детей. Вспышки парагриппа в детских учреждениях характеризуются интенсивным развитием. Их продолжительность до 2–2,5 нед, во всем учреждении — до 5 нед. Характерное время возникновения вспышек парагриппа — с октября по апрель, хотя возможно их развитие и в летний период.

Во внешней среде вирусы нестойки, при комнатной температуре теряют активность через 2–4 ч. Источник инфекции — больной человек, представляющий опасность для окружающих в течение 1-й недели заболевания. Инфекция передается воздушно-капельным путем. Заболевания парагриппом наблюдаются преимущественно в холодное время года, пик заболеваемости — февраль–март. Парагриппозные вирусы могут вызывать групповые заболевания в детских коллективах, крупные эпидемии этой инфекции не типичны. В межэпидемический по гриппу период парагрипп занимает одно из первых мест в респираторной патологии детей. Парагриппозные заболевания встречаются во всех возрастных группах, но преимущественно болеют дети первых 3–4 лет жизни. Входными воротами инфекции являются слизистые оболочки дыхательных путей, чаще поражается гортань. Размножившийся вирус и продукты распада клеток попадают в кровь, вызывая общую интоксикацию. Вирусемия при парагриппе непродолжительна. Перенесенный парагрипп вызывает типоспецифический иммунитет, но он не предохраняет от повторных заболеваний. Парагрипп у детей старше 3 лет, имеющих антитела в крови, протекает легче и менее продолжителен, чем у детей, не имеющих противопарагриппозных антител. Наиболее выраженные изменения выявляются в дыхательных путях, где наряду с дистрофическими процессами, сопровождающимися десквамацией эпителия, обнаруживаются очаговые разрастания эпителия, образующие подушкообразные выросты, состоящие из нескольких слоев клеток. Макроскопически определяется катаральный ларинготрахеобронхит с наибольшими изменениями в гортани. Инкубационный период составляет от 1 до 7 дней (чаще 3–4 дня). Заболевание начинается с симптомов поражения дыхательных путей, обильных слизисто-серозных выделений из носа, гиперемии зева и глотки, упорного сухого кашля, осиплости голоса; может развиваться ложный круп. Температура тела обычно повышается до 38–38,5 °С и держится 3–5 дней. Симптомы

интоксикации выражены нерезко, но у детей раннего возраста с нарушенным преморбидным фоном интоксикация может быть значительной, с аноксией, адинамией, повторной рвотой, судорогами. Течение заболевания более длительное, чем при гриппе; выздоровление затягивается до 2–3 нед из-за длительного насморка и упорного кашля. Так называемый ложный круп — стенозирующий ларинготрахеобронхит разворачивается на фоне умеренной интоксикации. При стенозе беспокойство ребенка сопровождается умеренными затруднениями на вдохе. О стенозе II степени свидетельствует появление одышки в покое. При беспокойстве наряду с втяжением уступчивых мест грудной клетки наблюдается западение грудины и появляется цианоз, исчезающий в покое. Стеноз III степени проявляется общей бледностью, потливостью, цианозом губ, акроцианозом, а также западением мечевидного отростка. В заключительной стадии (IV степень) развивается кома, попытки вдоха переходят в апноэ.

Аденовирус. ДНК-содержащий аденовирус принадлежит к семейству *Adenoviridae*, роду *Mastadenovirus*. Аденовирусы представлены 49 серотипами, различающимися по антигенным, биофизическим, гемагглютинирующим свойствам. Вирусы обладают общим растворимым антигеном и делятся на 7 подгрупп (A, B, C, D, E, F, G). Представители подгрупп существенно различаются между собой по ряду молекулярно-биологических свойств и по патогенности для человека. Заболевание вызывают преимущественно представители B-, C-, E- подгрупп, серотипы 1, 2, 3, 4, 5, 7, 14, 21. Клинически выраженная инфекция обусловлена серотипами вируса 3, 4, 7, 14 и 21. Аденовирусы 1-го, 2-го, 5-го, 6-го типов относятся к латентным, обнаруживаются у лиц без клинических признаков заболевания, но при неблагоприятных условиях для макроорганизма могут активироваться и вызывать типичные ОРЗ. Патогенными для человека являются серотипы 8, 19, 29, которые вызывают конъюнктивиты, и типы 12, 18, 31, 40, 41, инициирующие энтериты. Аденовирусная инфекция широко распространена, поражает все возрастные группы населения. Аденовирус обуславливает у детей до 3 лет 17% всех ОРЗ, у детей от 4 до 6 лет — 16,4%, а у детей старше 7 лет и подростков — 13,7% всех ОРЗ. Наиболее восприимчивы дети, у которых заболевание сопровождается развитием пневмонии. Вспышки аденовирусной инфекции возникают в течение всего года. Характерной их особенностью является длительное течение (до 1–1,5 мес).

Аденовирусная инфекция. Заболевание наблюдают в форме как эпидемических вспышек, так и спорадических случаев. Восприимчивы к аденовирусной инфекции дети всех возрастов, особенно первых 3 лет жизни.

Воротами инфекции чаще всего являются верхние отделы дыхательных путей и конъюнктивы глаз. Вирус интенсивно размножается и попадает в

кровь как непосредственно из очагов поражения, так и по лимфатическим путям. Вирус повреждает эндотелий сосудов, обуславливая экссудативное воспаление, склонность к выпадению фибрина, некротические изменения в слизистой оболочке (экссудативный фарингит, пленчатый тонзиллит, пленчатый конъюнктивит). Длительность вирусемии колеблется от 1 до 3 нед и зависит от повторного поступления возбудителей в кровь из очагов поражения. При всех формах аденовирусной инфекции вирус размножается в эпителии тонкой кишки (в течение 1,5–2 нед), откуда по лимфатическим путям может проникать в региональные лимфатические узлы и вызывать мезаденит. В первую очередь поражается эпителий дыхательных путей. Ядра клеток увеличиваются в размерах из-за образования включения, богатого ДНК. Эпителиальные клетки теряют связь друг с другом и отторгаются. В более глубоких слоях стенки крупных бронхов и трахеи развивается умеренно выраженная лимфоидная инфильтрация. В просвете бронхов содержится серозный экссудат с примесью макрофагов и единичных лейкоцитов. В респираторных отделах легких изменения альвеолоцитов сходны с таковыми в мерцательном эпителии. На вскрытии у большинства умерших находят отечность, разволокнение стенок и расширение просвета кровеносных сосудов, в ряде случаев тромбоз. Макроскопически отмечается катаральный ларинготрахеобронхит. В кишечнике изменения возникают на ограниченных участках, происходит гигантоклеточное превращение многих клеток эпителия, ворсин и крипт, клеток стромы. Клетки дистальных отделов почечных канальцев подвергаются дистрофическим и некротическим изменениям. Характерный для этой инфекции гигантоклеточный метаморфоз возникает во многих органах (ЦНС, надпочечники, лимфатическая система). Заболевания аденовирусной природы включают в себя ринофарингиты, фарингоконъюнктивальную лихорадку, конъюнктивиты и кератоконъюнктивиты. Аденовирусы могут вызывать ряд более редко встречающихся форм: острый мезаденит, тонзиллит, гастроэнтерит, геморрагический цистит, пневмонию. Инкубационный период длится от 4 до 14 дней, чаще 5–7 дней.

Заболевание может начинаться как остро, так и постепенно. Независимо от остроты начала постепенно, в течение нескольких дней, возникают новые симптомы болезни. При аденовирусной инфекции разнообразные поражения дыхательных путей и глаз имеют выраженный экссудативный компонент. Основными катаральными симптомами с первого дня заболевания являются обильные слизистые выделения из носа, застойная гиперемия зева, отечность языка, гранулезный фарингит. На поверхности миндалин, на задней стенке глотки иногда появляется экссудат в виде островчатых белесоватых пленок. Поражение глаз развивается как катаральный, фолликулярный, нередко пленчатый конъюнктивит.

Он может возникать одновременно с ринофарингитом или несколько позднее. Интоксикация, как правило, выражена не резко, проявляется вялостью, снижением аппетита, умеренной головной болью, иногда рвотой. Лихорадка неправильного типа длится обычно 5–7 дней, зачастую бывает волнообразной. Аденовирусному заболеванию свойственно поражение лимфатических узлов, преимущественно шейных, увеличение селезенки, реже печени. Частым симптомом у детей раннего возраста является диарея; стул энтеритный, учащается до 5–6 раз в сутки. Опорные диагностические признаки — постепенное начало заболевания с симптомов поражения носоглотки, экссудативное воспаление; умеренно выраженная интоксикация, преобладание местных симптомов над общими; повышение температуры до 38–38,5 °С в течение 5–7 дней, волнообразная температурная кривая; сочетание поражения дыхательных путей, лимфоидной ткани, конъюнктив, кишечника.

Респираторно-синцитиальный вирус. Этот вирус относится к семейству *Paramyxoviridae*, роду *Pneumovirus*. В отличие от других представителей этого семейства у вируса маленький размер нуклеокапсида и он не имеет поверхностных антигенов — гемагглютинаина и нейраминидазы. Вирус обладает стабильным антигенным составом. Сама популяция вирусов гетерогенна, имеются варианты, отличающиеся друг от друга структурными и биологическими свойствами. Вирус имеет выраженную тропность к поверхностному эпителию слизистых нижних дыхательных путей — бронхов и бронхиол. Вирус распространен повсеместно, наиболее актуален для маленьких детей. Риск инфицирования при наличии источника инфекции у детей раннего возраста составляет от 42 до 63%. Слабостью и незрелостью клеточных реакций иммунитета объясняется не только тяжелое течение заболевания, но и частое реинфицирование вирусом. Вспышки респираторно-синцитиальной инфекции наиболее часто развиваются в закрытых детских учреждениях. Типичное время их возникновения январь–март, хотя нередко они регистрируются и осенью. Инфекция высококонтагиозна. Продолжительность вспышек колеблется от 7 до 15 дней.

Респираторно-синцитиальная инфекция. Вирусное заболевание с поражением нижних дыхательных путей, преимущественно бронхов и бронхиол. Вирус поражает слизистую оболочку носа, глотки, но наиболее типично поражение мелких бронхов и бронхиол. Источником инфекции является больной человек. Инфекция передается воздушно-капельным путем. Вирус высококонтагиозен, восприимчивость к нему детей 1-го года жизни составляет 100%. Вирус вызывает как спорадические заболевания, так и эпидемические вспышки зимой или весной, реже осенью. Входными воротами инфекции являются верхние дыхательные пути (нос,

носоглотка), при заражении развиваются ринит, ринофарингит. Вирус можно обнаружить в крови до 10-го дня заболевания (фаза виремии). Наилучшие условия для дальнейшего размножения попавший с током крови вирус находит в слизистой оболочке мелких бронхов и бронхиол, создавая типичную для данной инфекции картину бронхиолита или обструктивного бронхита.

Инкубационный период длится от 2 до 7 дней. Начало заболевания постепенное. С первых дней болезни отмечаются заложенность носа, чихание, короткий сухой кашель, вскоре приобретающий навязчивый характер. Лихорадка обычно субфебрильная, длится от 2 до 7 дней. Явления общей интоксикации не выражены. У детей старше 3 лет выздоровление наступает через 5–7 дней. Заболевание протекает особенно тяжело у детей раннего возраста и 1-го года жизни. На 2–7-й день болезни начинается как бы второй ее период — в процесс быстро вовлекаются нижние дыхательные пути и отмечаются выраженные явления дыхательной недостаточности: дыхание учащается до 60–80 в минуту, наблюдаются удлинение выдоха, втяжение податливых мест грудной клетки, кожа приобретает цианотичный оттенок. В легких появляется большое количество сухих и влажных (мелкопузырчатых) хрипов. В результате эмфизематозного вздутия легких печень и селезенка нередко смещаются вниз. Обратное развитие изменений в бронхолегочной системе происходит в течение 5–7 дней, у недоношенных затягивается до 2–3 нед.

Диагностические признаки — постепенное начало заболевания; незначительная выраженность интоксикации; субфебрильная температура в течение 2–7 дней; бурное вовлечение в процесс нижних дыхательных путей с развитием симптомов дыхательной недостаточности на 2–3-й день от начала заболевания; обилие влажных (мелкопузырчатых) хрипов, разлитое поражение мелких бронхов и бронхиол; быстрое обратное развитие симптомов дыхательной недостаточности и поражения бронхов; обнаружение антигена респираторно-синцитиального вируса в клетках эпителия методом иммунофлюоресценции; нарастание титра антител к респираторно-синцитиальному вирусу в крови в 4 раза и более в серологических реакциях (РСК).

Дифференциальная диагностика острых респираторных заболеваний

Грипп, парагрипп, аденовирусные и риновирусные заболевания имеют много общих черт, затрудняющих их дифференциацию [Иванова В.В., 2002; 2003; Дринецкий В.П., 2001, 2004; Романцов М.Г., 2004].

Парагрипп дифференцируют от гриппа, для которого характерны острое начало с симптомами токсикоза, присоединение катарального синдрома, явления трахеита. При развитии стеноза гортани необходимо дифференцировать от дифтерии гортани, для которой типично прогрессирующее нарастание явлений стеноза без периодов улучшения, переход осиплости голоса в афонию, углубление дыхательной недостаточности на фоне выраженной интоксикации, появление токсического отека шейной клетчатки. При парагриппозном крупе затруднение дыхания возникает остро, нередко во время сна ребенка, осипший голос временами вновь становится звонким.

Аденовирусную инфекцию дифференцируют от гриппа и других ОРЗ, инфекционного мононуклеоза, дифтерии глаз, гастроэнтеритов бактериальной природы, псевдотуберкулеза.

При гриппе на первый план выступают симптомы интоксикации, а при аденовирусных заболеваниях — катаральный синдром с экссудативным компонентом.

Для парагриппа характерно поражение гортани, а для аденовирусной инфекции — носоглотки в сочетании с конъюнктивитом и лимфаденопатией.

Тонзиллит, конъюнктивит, шейный лимфаденит требуют исключения инфекционного мононуклеоза, при котором нет симптомов поражения дыхательных путей. Заболевание имеет острое начало с симптомов интоксикации. Увеличены многие группы лимфатических узлов, рано увеличиваются печень и селезенка, появляется экзантема; типичны изменения в периферической крови: лимфоцитоз, атипичные мононуклеары.

Пленчатые конъюнктивиты следует дифференцировать от дифтерии глаз, при которой выражен отек век, в отделяемом — примесь сукровицы, отсутствуют региональный лимфаденит и поражение дыхательных путей. Решающее слово принадлежит обнаружению возбудителя в отделяемом и эффективности сывороточной терапии.

При дисфункции кишечника у детей с аденовирусной инфекцией необходимо тщательное бактериологическое обследование для определения истинной причины диареи. При энтероколитах бактериальной природы симптомы поражения кишечника выступают на первый план, развивается картина токсикоза с эксикозом, респираторные симптомы отсутствуют.

Аденовирусные мезадениты сопровождаются острыми приступообразными болями в животе, поэтому их приходится дифференцировать от псевдотуберкулеза, аппендицита. При последнем боли постоянные, упорные, определяются симптомы раздражения брюшины, нет респираторных симптомов и конъюнктивита, в периферической крови отмечают лейкоцитоз, нейтрофилез, повышение СОЭ. Псевдотуберкулез имеет острое начало с симптомов интоксикации, гиперемии и отежности ладо-

ней и подошв, скарлатиноподобной сыпи. Отмечаются поражение желудочно-кишечного тракта, сильные схваткообразные боли в животе, увеличение и болезненность печени, артралгия.

Респираторно-синцитиальную инфекцию дифференцируют от гриппа и других ОРЗ, от бронхиальной астмы.

Грипп начинается остро с явления интоксикации, а для респираторно-синцитиальной инфекции типично постепенное начало с катарального синдрома, развития картины бронхоолита; интоксикация выражена слабо. Поражение бронхов и бронхиол возможно и при аденовирусной инфекции, но при последней выражен экссудативный компонент воспаления верхних дыхательных путей, конъюнктивит не свойствен респираторно-синцитиальной инфекции.

Бронхиальная астма развивается у детей более старшего возраста, приступы удушья снимаются спазмолитическими препаратами.

ОРЗ свойственна сезонность. В результате циркуляции разных вирусов период высокой заболеваемости, как правило, приходится на зимнее время года и растягивается приблизительно на 3 мес. Тем не менее вспышки ОРЗ, вызванные тем или иным вирусом, регистрируются круглогодично.

Перенесенный парагрипп или респираторно-синцитиальная инфекция, как правило, оставляет после себя иммунитет. Относительно стойкий иммунитет вырабатывается к гриппу, адено- и риновирусам, но обилие их серотипов обуславливает повторные заболевания. Однако если перенесенный грипп оставляет пожизненный иммунитет к данной или родственной разновидности вируса, антигенный дрейф вирусов гриппа (относительно небольшие антигенные изменения) повышает восприимчивость и вызывает сезонный подъем заболеваемости, нередко достигающий размеров эпидемии. Вирус гриппа А, помимо дрейфа, способен к внезапным мутациям с рекомбинацией фрагментов РНК (антигенный шифт), в результате чего возникают пандемии с периодичностью 10–14 лет, во время которых заболевает практически все население планеты.

В основе плохой контролируемости гриппа и ОРЗ лежит практическая невозможность охватить все население России (140 млн человек!) противоэпидемическими мероприятиями. Например, вакцинации (грипп) или этиотропных химиотерапевтических препаратов явно недостаточно. Эти меры позволяют охватить лишь 5% населения. Выборочные контингенты (дошкольники, школьники и другие группы риска) получают адекватную медицинскую помощь, уделом остальных групп населения остается самолечение. Можно перечислить ряд объективных причин плохой контролируемости гриппа и ОРЗ (табл. 1.4).

Табл. 1.4. Причины плохой контролируемости гриппа и ОРЗ

Причины	Следствия	Выводы
Убиквитарность, скорость распространения (особенно для гриппа)	Эпидемии, пандемии	Необходимость проведения всего комплекса профилактических мероприятий
Выраженная контактиозность вирусов, высокая чувствительность людей	Массовость поражений	Специальное внимание группам риска (дети, пожилые люди, медицинские работники и др.)
Множество возбудителей	Отсутствие вакцин (за исключением гриппа) против основной массы возбудителей	Основным средством лечения являются этиотропные химиопрепараты, интерфероны и их индукторы
Смешанный характер инфекций	Во время сезонных подъемов заболеваемости выделяют более 3 возбудителей, соотношение которых ежегодно меняется	Необходимость комбинированной терапии
Постоянный (круглогодичный) высокий фон ОРЗ	Грипп составляет не более 15% заболеваемости, ОРЗ — 15–40%	Необходимость использования препаратов широкого спектра действия (интерфероны и их индукторы, иммуномодуляторы)
Высокая изменчивость антигенных свойств вирусов (особенно вируса гриппа)	«Ускользание» от иммунного ответа (грипп), снижение эффективности вакцинопрофилактики	Необходимость использования препаратов широкого спектра действия (интерфероны и их индукторы, иммуномодуляторы)
Быстро развивающаяся резистентность к препаратам	Снижение эффективности терапии	Необходимость контроля чувствительности к препаратам. Смена препаратов. Создание новых препаратов
Развитие вторичных иммунодефицитов	Одна из основных причин многочисленных осложнений и обострений хронических заболеваний	Необходимость своевременной и эффективной иммунотерапии
Осложнения	Пневмонии, синуситы, отиты, пиелонефриты, СПА (20–30%)	Основная опасность ОРЗ. Необходимо менять стратегию терапии (антибиотики, патогенетические средства и др.)
Узкая специфичность действия большинства химиопрепаратов	Малая эффективность терапии при смешанных инфекциях	Необходимость использовать препараты широкого спектра действия (интерфероны и их индукторы, иммуномодуляторы)
Нерациональная фармакотерапия	Незначительная эффективность терапии	Необходимость рациональной последовательности использования средств, влияющих на разные стадии заболевания
Общее (популяционное) снижение иммунной защиты	Повышение чувствительности к инфекциям	Системное использование иммунокорректоров

В основе эпидемиологии ОРЗ и гриппа лежат первые две из этих причин. Третья причина ставит под сомнение вакцинопрофилактику, эффективность которой доказана только в отношении гриппа при использовании поливалентных вакцин. Последние причины указывают на необходимость рационально применять весь комплекс лекарственных средств, активирующих естественный иммунитет.

Максимальный клинический эффект при лечении гриппа и ОРЗ может быть достигнут только при сочетанном и последовательном приеме препаратов, так как только в этом случае происходит подавление репликации вирусов с одновременной коррекцией нарушений систем иммунитета и интерферона.

В целом обусловленное гриппом снижение иммунной резистентности, глубокое подавление функциональной активности различных звеньев иммунной системы приводят к обострению многих хронических заболеваний, а также к возникновению вторичных бактериальных осложнений. Это дает возможность рассматривать ОРЗ как фактор, значительно повышающий заболеваемость в целом, и придавать лечению и профилактике гриппа особую значимость и актуальность.

За 73 года, прошедших после открытия в 1933 г. вирусов гриппа, детально изучены особенности их репродукции, закономерности изменчивости, особенности патогенеза, реакции естественного и адаптивного иммунитета. Современным здравоохранением разработана и ежегодно осуществляется последовательная система мероприятий по борьбе с гриппом и ОРЗ. Постоянно увеличивается арсенал лекарственных средств, используемых при гриппе и ОРЗ, который охватывает практически все возможные способы влияния на инфекционный процесс. Он включает разобранные этиотропные химиопрепараты, а также средства для иммунокорригирующей, патогенетической и симптоматической терапии. Сюда же следует отнести и антибиотики широкого спектра действия для профилактики и лечения возможных постгриппозных бактериальных осложнений. Казалось бы, применение совокупности указанных средств может существенно снизить заболеваемость гриппом и ОРЗ, так как каждый подход достоверно снижает заболеваемость этими инфекциями в 2–3 раза. Тем не менее все названные средства пока не способны обеспечить радикальный эффект и ОРЗ остаются плохо контролируемыми.

Одной из причин изменения структуры заболеваемости гриппом является достаточно широко применяемая вакцинация против гриппа. В результате экологическая ниша, образовавшаяся после вытеснения вируса гриппа, заполнилась возбудителями других инфекций, не управляемых средствами иммунопрофилактики. В целом заболевания дыхательных пу-

Табл. 1.5. Характеристика сезонных подъемов ОРЗ, вызванных разными вирусами и их серотипами

Возбудитель инфекции	Эпидемиология
Грипп	Эпидемии зимой, каждые 1–2 года (тип А) или 3–5 лет (тип В). Максимальная заболеваемость приходится на январь–февраль. Длительность эпидемии составляет в среднем 4–8 нед
Парагрипп	Наряду со спорадической заболеваемостью парагриппом 1-го и 2-го типа наблюдаются вспышки, начинающиеся осенью; для парагриппа 3-го типа более характерно повышение заболеваемости весной
Аденовирусная инфекция	Имеет слабо выраженную сезонность заболевания, учащаясь в конце зимы, весной и в начале лета с эпизодическими подъемами каждые 4 года
Респираторно-синцициальная вирусная инфекция	Ежегодные эпидемии, чаще весной
Риновирусная инфекция	Пик заболеваемости осенью и зимой
Коксаки А	Пик заболеваемости летом и ранней осенью
Коронавирусы человека	Эпидемии весной и в начале весны

тей из года в год имеют тенденцию к росту. В сложившихся условиях очевидной становится необходимость качественно новых подходов к профилактике и лечению ОРЗ, так как высокоэффективная вакцинация против гриппа не может защитить от других возбудителей ОРЗ. Фактическая невозможность охватить эпидемически значимый процент населения профилактическими прививками делает основными средствами профилактики ОРЗ противовирусные препараты.

Класс болезней органов дыхания формируется и приобретает свои медико-статистические особенности за счет ОРЗ. Уровень заболеваемости ОРЗ в различных возрастно-половых группах является уменьшенным слепком такового болезней органов дыхания. Наибольшая доля ОРЗ в структуре заболеваний органов дыхания (табл. 1.6–1.7) приходится на возраст 1–6 лет, наименьшая — на 10–14 лет, в котором увеличивается удельный вес хронических заболеваний (тонзиллитов, синуситов и др.).

О весомой роли часто болеющих детей в формировании детской заболеваемости можно судить по материалам табл. 1.8. Особенно выражено влияние на уровень заболеваемости в раннем и дошкольном возрасте.

Табл. 1.6. Заболеваемость детей болезнями органов дыхания (на 1000 детей соответствующего возраста и пола) [по В.Ю. Альбицкому, 2003]

Класс болезней	Число детей	Возраст, годы					
		до 1	1–2	3–4	5–6	7–8	10–14
Все болезни	1698,9	1876,5	3224,5	2564,2	1656,6	1223,5	959,5
ОРЗ	1345,3	1425,1	2703,3	2070,4	1336,5	9382,2	697,3
Грипп	99,1	33,4	106,4	129,7	105,2	97,0	92,8
Пневмония	34,4	149,8	84,3	36,4	24,5	11,2	–
Бронхит	65,1	30,4	163,8	119,9	45,7	38,1	22,8
Ангина	44,1	31,4	56,9	56,3	52,5	35,3	–

Табл. 1.7. Структура болезней органов дыхания (% к итогу)

Болезни	Все дети	Возраст, годы					
		до 1	1–2	3–4	5–6	7–9	10–14
ОРЗ	79,2	75,9	83,8	80,7	80,7	76,7	72,7
Грипп	5,8	1,8	3,3	5,1	6,4	7,9	10,0
Пневмония	2,0	8,0	2,6	1,4	1,5	1,2	0,9
Бронхит	3,8	1,6	5,1	4,7	2,8	3,1	2,4
Ангина	2,6	0,9	1,2	2,2	3,4	4,3	3,7
Прочие заболевания	6,6	11,8	4,0	5,9	5,2	6,8	10,3
И т о г о...	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Табл. 1.8. Роль часто болеющих детей в формировании заболеваемости детского населения (%)

Показатель	Возраст, годы									
	до 1	1–2	3–4	5–6	0–6	7–9	10–14	7–14	0–14	
Удельный вес часто болеющих детей среди детского населения	20,3	24,7	28,8	25,5	25,4	20,5	12,5	15,7	20,2	
Удельный вес заболеваний часто болеющих детей среди всех заболеваний детского населения	42,9	46,9	53,4	53,1	49,5	49,6	37,1	42,6	47,1	

Удельный вес часто болеющих детей первых 10 лет жизни среди детского населения колеблется в пределах 20–28%.

На этих детей приходится 42–53% от всех заболеваний детского населения. Удельный вес часто болеющих детей раннего и дошкольного возраста среди сверстников составляет 25,4%, а их «вклад» в общую детскую

заболеваемость первых 7 лет жизни равняется 49,5%. Среди детей школьного возраста эти показатели соответственно равны 15,7 и 42,6%, а для всех детей (0–14 лет) — 20,2 и 47,1%.

Таким образом, часто болеющие дети составляют в зависимости от возраста $\frac{1}{8}$ – $\frac{1}{4}$ часть всего детского населения, обуславливая половину всей детской заболеваемости; уровень заболеваемости часто болеющих детей формируется за счет болезней органов дыхания. Следовательно, профилактика частых заболеваний у детей должна включать в себя в первую очередь мероприятия, направленные на предупреждение болезней дыхательных путей и легких.

Характеризуя заболеваемость часто болеющих детей болезнями органов дыхания, можно отметить, что ее уровень имеет высокую интенсивность в тех возрастных группах, в которых он наиболее высок во всей заболеваемости детского возраста, а именно в возрасте 1–2 года и младшем дошкольном возрасте. Второе, на что обращается наше внимание, — это превышение уровня заболеваемости школьников в возрасте 10–14 лет над таковым у детей младшего школьного возраста. Объяснить это можно интенсивной гормональной перестройкой в период начавшегося полового созревания, когда усиливается снижение резистентности организма часто болеющих школьников. Подтверждает это положение тот факт, что среди эпизодически болеющих детей скачка заболеваемости не отмечается, она уменьшается с увеличением возраста детей. Уровень заболеваемости ОРЗ у часто болеющих детей в первые семь лет жизни в 3 раза, а в школьном возрасте почти в 5 раз превышает таковой у эпизодически болеющих детей. В структуре болезней органов дыхания у часто болеющих детей на ОРЗ падает 80,4%, у эпизодически болеющих детей — 78,4%, а в структуре всей заболеваемости доля ОРЗ соответственно равна 66,0 и 59,9%, причем в обеих группах с увеличением возраста детей доля ОРЗ в структуре общей заболеваемости неуклонно снижается. Так, в возрасте 1–2 года среди всех заболеваний, зарегистрированных у часто болеющих детей, на ОРЗ падает 70,1%, в возрасте 5–6 лет — 66,4%, а в 10–14 лет — 61,7%. Среди эпизодически болеющих детей аналогичные показатели соответственно составили 69,6, 59,2, 51,4%.

Приведенные данные убедительно свидетельствуют о приоритете ОРЗ в формировании уровня заболеваемости как всего детского населения, так и для часто болеющих детей.

Второе место в структуре болезней органов дыхания часто болеющих детей занимает грипп начиная с трехлетнего возраста. Интенсивность обращений по поводу его наиболее высока в младшем дошкольном возрасте и у школьников 10–14 лет. На первом году жизни высок уровень заболеваемости пневмонией, а в целом первые 3 года жизни — бронхитом. Уровень заболеваемости бронхитом остается весьма значимым и в после-

дующих возрастных группах. Более того, у часто болеющих школьников по сравнению с эпизодически болеющими сверстниками в возрасте 7–9 лет бронхит регистрируется чаще в 8,4 раза, а в возрасте 10–14 лет — в 11 раз. Таким образом, в школьном возрасте заболеваемость бронхитом является уделом часто болеющих детей.

Интенсивность обращений по поводу ангины у часто болеющих детей наиболее высока в младшем, а у эпизодически болеющих детей — в старшем дошкольном возрасте. Уровень заболеваемости ангиной у часто болеющих школьников 10–14 лет выше (так же как и гриппом и бронхитом), чем у детей младшего школьного возраста.

Уровень заболеваемости часто болеющих детей болезнями органов пищеварения, составляя 67,1 на 1000 детей, наиболее высок у детей школьного возраста (98,8 на 1000 детей).

Таким образом, анализируя медико-статистическую характеристику часто болеющих детей, можно утверждать, что часто болеющие дети, составляя в зависимости от возраста детей $1/8$ – $1/4$ часть детского населения, обуславливают половину всей его заболеваемости. Чрезвычайно высокий уровень заболеваемости (в пределах 6000–7000 случаев на 1000 детей) отмечается у часто болеющих детей первых пяти лет жизни. В структуре заболеваемости часто болеющих детей на первом месте стоят болезни органов дыхания (82%).

Заболеваемость болезнями органов дыхания, по данным углубленного медицинского осмотра, среди часто болеющих детей регистрируется в 2,5 раза чаще, чем среди эпизодически болеющих детей (31,7 и 12,5%). В этом классе болезней доминирующее место занимают изменения со стороны носоглотки. У каждого пятого часто болеющего ребенка дошкольного возраста выявляются хронический тонзиллит, гипертрофия миндалин и т.д. Следовательно, санация носоглотки должна составлять важное звено в цепи мероприятий по оздоровлению часто болеющих детей. Экссудативный диатез и другие проявления аллергии на коже у часто болеющих детей по сравнению с эпизодически болеющими сверстниками отмечаются более чем в 7 раз чаще в раннем и в 10 раз чаще в дошкольном возрасте. Результаты врачебного осмотра свидетельствуют, что частота морфофункциональных отклонений и хронических заболеваний у детей раннего и дошкольного возраста лавинообразно увеличивается с возрастом как у часто, так и у эпизодически болеющих детей. Так, если частота различных патологических нарушений у часто болеющих детей второго и третьего года жизни равна 95,2 на 100 осмотренных, то в младшем дошкольном возрасте — 193,5 (в 2 раза больше), а в старшем дошкольном возрасте — 280,9 (в 1,5 раза больше), чем в 3–4 года, и в 3 раза больше, чем в 1–2 года. Это подтверждает общую зако-

Табл. 1.9. Распределение детей по группам здоровья в % (цит. по В.Ю. Альбицкому, 2003)

Группы здоровья	Ранний и дошкольный возраст 1–6 лет		Школьный возраст 7–14 лет	
	ЧБД	ЭБД	ЧБД	ЭБД
1-я	–	35,4/27,1	–	30,2/29,8
2-я	71,5/76,5	49,4/54,4	43,9/39,5	38,6/37,8
3-я	28,3/21,1	14,6/16,7	47,4/46,3	26,6/23,7
4-я	0,2/2,4	0,6/1,8	8,7/14,2	4,6/9,2
В с е г о...	100,0/100,0	100,0/100,0	100,0/100,0	100,0/100,0

Примечание. В числителе городские, в знаменателе — сельские дети.

номерность: старший дошкольный возраст является критическим в отношении возникновения различных нарушений в состоянии здоровья. Эта закономерность проявляется и у детей, подверженных частым заболеваниям.

Углубленный осмотр детей школьного возраста выявляет ту же закономерность, что и осмотр детей первых 7 лет жизни. Уровень хронических заболеваний и морфофункциональных отклонений у часто болеющих школьников значительно выше, чем у эпизодически болеющих сверстников, — 182,9 на 100 осмотренных против 120,2.

При комплексной оценке состояния здоровья детей рекомендовано использовать 4 критерия:

- наличие или отсутствие хронических заболеваний;
- функциональное состояние организма;
- резистентность организма;
- уровень развития и степень гармоничности развития.

Согласно этим критериям все дети подразделяются на 5 групп здоровья:

- 1-я — здоровые, с нормальным развитием и уровнем функций;
- 2-я — здоровые, но имеющие функциональные и некоторые морфологические отклонения, а также сниженную сопротивляемость острым заболеваниям;
- 3–5-я — дети, больные хроническими заболеваниями с различной степенью сохранения функциональных возможностей организма (табл. 1.9).

Резистентность организма определяется частотой перенесенных за определенный период (чаще всего за год) заболеваний. Отсюда часто болеющие дети являются контингентом с пониженной сопротивляемостью организма и в зависимости от наличия хронической патологии относятся ко 2-й или 3–5-й группам здоровья. Судя по данным литературы, отмечается существенная разница между показателями распределения детей по группам здоровья в различных возрастных интервалах.

Табл. 1.10. Распространенность факторов риска среди часто и эпизодически болеющих детей в % (В.Ю. Альбицкий, 2003)

Факторы	1–2 года			3–4 года			5–6 лет		
	ЧБД	ЭБД	P	ЧБД	ЭБД	P	ЧБД	ЭБД	P
Частые простудные заболевания беременной	17,1	5,1	< 0,001	20,9	2,8	< 0,001	7,7	4,8	
Заболевания ангиной беременной	11,4	4,6	< 0,05	7,9	4,3		9,6	2,2	< 0,01
Прием антибиотиков беременной	17,3	1,4	< 0,001	18,1	1,2	< 0,001	9,6	2,6	< 0,01
Токсикоз беременности	40,0	10,2	< 0,001	35,9	12,6	< 0,001	26,9	12,6	< 0,01
Состояние угрожающего выкидыша	13,3	5,1	< 0,05	13,5	7,9		10,9	6,3	
Преждевременные роды	26,7	3,7	< 0,001	24,2	4,3	< 0,001	11,5	7,4	
Патология родов	19,0	2,8	< 0,001	16,3	3,2	< 0,001	16,3	4,5	< 0,001
Масса тела новорожденного менее 2,5 кг	20,2	3,2	< 0,001	24,2	7,1	< 0,001	7,7	5,9	
Асфиксия или родовая травма новорожденного	14,3	3,7	< 0,001	9,6	2,8	< 0,01	10,6	2,7	< 0,05
Ребенок часто болел ОРЗ на 1-м году жизни	60,9	10,2	< 0,001	55,4	4,0	< 0,001	15,4	5,2	< 0,01
Члены семьи часто болеют ОРЗ	40,1	6,5	< 0,001	38,7	6,5	< 0,001	36,4	9,0	< 0,001
Члены семьи имеют повторные заболевания ЛОР-органов	40,1	10,9	< 0,001	36,4	7,2	< 0,001	34,4	10,5	< 0,001
Искусственное вскармливание	41,9	11,9	< 0,001	37,6	13,8	< 0,001	25,0	13,3	< 0,05
Отсутствие закаливания на 1-м году жизни	69,5	33,5	< 0,001	76,8	53,3	< 0,001	40,4	40,1	
Нерегулярность прогулок	41,9	16,3	< 0,001	29,0	12,6	< 0,001	26,9	10,0	< 0,001
Продолжительность прогулок менее 2 ч	40,9	19,0	< 0,001	16,4	9,1	< 0,05	12,5	5,9	
Отсутствие дневного сна	5,7	2,8	< 0,05	27,5	13,1	< 0,001	46,1	26,6	< 0,001
Низкая физическая активность во время прогулок	19,0	4,6	< 0,001	4,5	2,0		9,6	1,5	< 0,001
Отсутствие утренней гимнастики	81,6	61,6	< 0,001	60,2	39,2	< 0,001	63,5	40,4	< 0,001
Использование общественного транспорта по дороге в ясли-сад	25,7	4,2	< 0,001	27,7	2,4	< 0,001	16,3	5,6	< 0,01
Отсутствие летнего отдыха в прошлом году	57,3	36,6	< 0,01	53,7	18,3	< 0,001	54,8	20,0	< 0,001
Отсутствие летнего отдыха в текущем году	59,0	40,7	< 0,001	41,2	25,1	< 0,001	50,9	29,2	< 0,001

Среди детей раннего возраста на третью группу здоровья приходится от 8 до 17%, в младшем дошкольном возрасте — от 18 до 23%, в старшем дошкольном возрасте — от 25 до 35%.

Чем старше ребенок, тем выше у него вероятность приобрести хронические заболевания.

Распространенность факторов риска среди часто и эпизодически болеющих детей разного возраста представлена в табл. 1.10. В раннем возрасте на формирование контингента часто болеющих детей оказывает существенное влияние 21 фактор, в младшем дошкольном — 19 факторов, а в старшем школьном — 16 факторов. В возрасте 1–2 года не существенно влияние фактора «отсутствие дневного сна у ребенка». В возрастной группе 3–4 года потеряли свое влияние два перинатальных фактора — заболевание матери во время беременности ангиной и состояние угрожающего выкидыша, а также низкая физическая активность во время прогулок. Что же касается возраста 5–6 лет, то произошла «потеря» сразу 4 перинатальных факторов и оказалось несущественным влияние отсутствия закаливания на 1-м году жизни ребенка и продолжительности прогулок. У 35–40% часто болеющих детей независимо от их возраста члены семьи часто болеют ОРЗ и заболеваниями ЛОР-органов, тогда как в противоположной группе этот показатель имеет стабильный уровень в пределах 6–10%. Следовательно, можно утверждать несомненную значимость для формирования часто болеющих детей состояние здоровья членов семьи ребенка первых семи лет его жизни.

Таким образом, в настоящее время необходимо усилить работу по выявлению групп риска часто болеющих детей, при этом основной акцент должен быть сделан на профилактической работе и иммунореабилитационной терапии с использованием новых медицинских технологий: это применение препаратов неспецифического действия, обладающих широкой фармакологической активностью.

Лечебные мероприятия необходимо максимально индивидуализировать исходя из особенностей состояния здоровья ребенка. Оздоровление часто болеющих детей должно проводиться планомерно и систематически в течение года, поскольку у них отсутствует сезонный подъем заболеваемости. Непременным является комплексный подход, направленный на коррекцию режима дня, проведение закаливающих, иммунореабилитационных мероприятий, санацию очагов инфекции, специфическую и неспецифическую профилактику респираторной заболеваемости. Основной акцент необходимо делать на активном участии семьи во всех мероприятиях, что будет основой эффективного снижения заболеваемости у детей.

Глава 2

ОСОБЕННОСТИ СИСТЕМЫ ИММУНИТЕТА В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Становление и развитие иммунной системы служит основой возрастной устойчивости или, наоборот, подверженности детского организма определенным заболеваниям бактериальной, вирусной, грибковой, паразитарной природы, а также меняющихся с возрастом проявлений иммунопатологических реакций.

По аналогии с развитием мозга процесс созревания иммунной системы продолжается у ребенка многие годы. Во время беременности устанавливаются сложные иммуногенетические взаимоотношения между организмом матери и организмом плода, назначение которых состоит в обеспечении их сосуществования, так как половину антигенных белков ребенок наследует от отца.

Иммунная система беременной проявляет известную толерантность к антигенам плода (т.е. фактически отца), что обеспечивается плацентарным барьером.

При внутриутробном контакте с антигенами иммунная система плода отвечает нарастанием синтеза IgM. Повышенная концентрация уровня IgM в пуповинной крови свидетельствует об антигенной стимуляции плода и/или о внутриутробном инфицировании, материнские антитела, относящиеся к классу IgM, через плаценту не проходят, что объясняет недостаточную защищенность новорожденных от грамотрицательных микроорганизмов. IgA и IgE также не поступают к плоду от матери. Продукция IgE осуществляется самим плодом, что создает условия для его сенсибилизации аллергенами, проникшими из материнского кровотока через плаценту. Синтез IgA начинается после рождения.

В процессе созревания Т-лимфоциты проходят несколько стадий: сначала это пре-Т-лимфоциты, выявляемые по маркерам CD2+, CD1+, CD4+, CD8+. Окончательное созревание характеризуется появлением общих маркеров Т-лимфоцитов — CD3+ и CD5+, при этом CD1+ исчезает. Абсолютное число лимфоцитов в крови новорожденных резко возрастает после 5-го дня жизни, а процентное содержание

отдельных субпопуляций не имеет существенных отличий от такового у взрослых.

Иммунная система новорожденных находится в состоянии физиологической депрессии. Биологический смысл супрессорной направленности иммунных реакций в периоде новорожденности состоит в предупреждении риска тяжелой иммунокомплексной патологии и других иммунопатологических реакций, неизбежных при контакте родившегося ребенка с огромным числом антигенов. Особенности межклеточного взаимодействия в иммунном ответе новорожденных обусловлены низкой чувствительностью к цитокинам. Низкая продукция интерферона гамма определяет слабую противовирусную защиту.

Первый контакт с незнакомым антигеном у ребенка 1-го года жизни проявляется как первичный иммунный ответ, через повышение синтеза антител класса IgM. Иммунологическая память в этом случае не формируется. С возрастом у ребенка происходит переключение реакций иммунного ответа с синтеза IgM на синтез IgG-антител.

Недостаточность sIgA в слизистой оболочке кишечника наряду с повышенной проницаемостью кишечной стенки предопределяет высокую частоту кишечных инфекций и пищевой аллергии у грудных детей. На 2-м году жизни проявляется отчетливая активизация функций Т-лимфоцитов-хелперов (CD4+), определяющая способность к развитию аутоиммунных процессов.

Развитие иммунной системы, начавшееся во внутриутробном периоде, продолжается на протяжении периода детства, включая подростковый возраст. В процессе роста ребенка и развития его иммунной системы выделяют «критические» периоды, с максимальным риском развития неадекватных (парадоксальных) реакций иммунной системы при встрече с антигеном.

1-й критический период — до 29-го дня жизни. Организм ребенка защищен исключительно материнскими антителами, полученными через плаценту и с грудным молоком. Чувствительность к инфекциям очень высока.

2-й критический период — 4–6 мес. Утрачивается пассивный иммунитет, полученный от матери, в связи с катаболизмом материнских антител. Способность к формированию собственного активного иммунитета у ребенка развивается постепенно и ограничивается преимущественным синтезом IgM антител без формирования иммунной памяти. Недостаточность местного иммунитета связана с запаздыванием формирования sIgA. Чувствительность ко многим инфекциям очень высока.

3-й критический период — 2-й год жизни. Собственный иммунный ответ организма ребенка на большинство инфекционных антигенов остается неполноценным: преобладает синтез IgM, а при синтезе IgG со-

храняется физиологический возрастной дефицит продукции одного из наиболее важных для антибактериальной защиты субкласса IgG2. Местный иммунитет остается недостаточным. Чувствительность к инфекциям высока.

4-й критический период — 6–7-й год жизни. В крови уменьшается абсолютное и относительное количество лимфоцитов. В этот период уровни иммуноглобулинов IgM и IgG приближаются к уровням у взрослых, но уровень IgA остается более низким. Содержание IgE достигает максимума в сравнении с другими возрастными периодами, отражая высокий риск паразитарных инвазий и аллергических реакций. Система иммунорегуляции приобретает черты зрелости. Развитие системы местного иммунитета еще не завершено. Чувствительность к инфекциям высока.

5-й критический период — подростковый возраст: у девочек с 12–13 лет, у мальчиков с 14–15 лет. Пубертатный скачок роста сочетается с уменьшением массы лимфоидных органов, а начавшаяся секреция половых гормонов служит причиной супрессии клеточных механизмов иммунитета. Резко возрастают внешние, часто неблагоприятные, воздействия на иммунную систему.

В каждом из этих периодов есть определенные физиологические особенности иммунной системы.

Особенности клеточно-опосредованного иммунитета

После рождения иммунная система ребенка получает сильнейший стимул для быстрого развития в виде потока чужеродных (микробных) антигенов, поступающих через кожу, слизистые оболочки дыхательных путей, желудочно-кишечный тракт, активно заселяемые микрофлорой в первые часы после рождения. Быстрое развитие иммунной системы проявляется увеличением массы лимфатических узлов, заселяемых лимфоцитами. После рождения ребенка абсолютное количество лимфоцитов в крови резко повышается уже на 1-й неделе жизни (первый перекрест в формуле белой крови). Физиологический возрастной лимфоцитоз сохраняется в течение 5–6 лет.

Относительное количество Т-лимфоцитов у новорожденных ниже, чем у взрослых, но в связи с повышенным количеством лимфоцитов в крови абсолютное количество Т-лимфоцитов в крови новорожденных даже выше, чем у взрослых. Т-лимфоциты проявляют высокую способность к спонтанной пролиферации, но способность отвечать пролиферацией на стандартные митогены и бактериальные антигены снижена.

Среди Т-лимфоцитов новорожденных около 25% клеток несут маркеры ранних стадий внутритимической дифференцировки Т-клеток или коэкспрессируют оба маркера — CD4+ и CD8+. Это свидетельствует о выходе в кровоток незрелых тимоцитов.

У новорожденного тимус уже полностью развит и в течение 1-го года жизни достигает максимальных размеров (25 см³). Масса тимуса у шестимесячного ребенка достигает 20 г, что составляет 0,5% массы его тела. Сложная структура и напряженное функционирование сохраняются в первые 2–3 года жизни. В тимусе идет постоянная пролиферация тимоцитов: из общего количества $2 \cdot 10^8$ тимоцитов 20–25%, т.е. $5 \cdot 10^7$ клеток, ежедневно заново образуется при их делении. Однако только 2–5% из них в виде зрелых Т-лимфоцитов ежедневно покидает тимус, поступая в кровь и расселяясь в лимфоидных органах. Зрелые Т-лимфоциты берут на себя основные защитные функции в противовирусном и противоопухолевом иммунитете. Кроме того, они выполняют важные регуляторные функции, контролируя силу и форму любого специфического иммунного ответа. Самая высокая продукция Т-лимфоцитов сохраняется до 2 лет, так как значительную часть популяции Т-лимфоцитов составляют долгоживущие клетки, которые не нуждаются в постоянном обновлении. Костный мозг не претерпевает подобных возрастных изменений, если не считать накопления жира. Дифференцировка гранулоцитов и моноцитов с возрастом даже усиливается. Увеличивается с возрастом количество естественных киллеров — больших гранулярных лимфоцитов, дифференцировка которых не связана с тимусом.

Одним из ключевых цитокинов иммунного ответа является фактор роста Т-лимфоцитов — интерлейкин-2 (ИЛ-2). Особенности Т-лимфоцитов новорожденных служат отсутствием экспрессии на них рецепторов для ИЛ и слабый синтез ИЛ-2. Многие исследователи отмечают ослабленный синтез Т-лимфоцитами новорожденных цитотоксических факторов и интерферона гамма.

Абсолютный и относительный лимфоцитоз в крови детей вплоть до препубертатного периода отражает физиологический процесс накопления клонов лимфоцитов, несущих специфические рецепторы для распознавания всех возможных вариантов чужеродных антигенов. Этот процесс завершается в основном к 5–7 годам, что проявляется изменением формулы крови: лимфоциты перестают доминировать и начинают преобладать нейтрофилы.

Лимфоидные органы ребенка раннего возраста отвечают на любую инфекцию выраженной и стойкой гиперплазией. Лимфаденопатия сопровождает любой воспалительный процесс у ребенка первых лет жизни.

Ко 2-му году жизни заметно активизируются хелперные функции Т-лимфоцитов. К этому возрасту Т-лимфоциты приобретают способность к спонтанному и индуцированному пролиферативному ответу, не отличающемуся от ответа Т-лимфоцитов взрослых.

Особенности гуморального иммунитета

Содержание IgG в крови новорожденного не отличается от содержания этого иммуноглобулина в крови матери (около 12 г/л), так как все субклассы IgG проходят через плаценту. В течение первых 2–3 нед жизни уровень материнских IgG резко снижается в результате их катаболизма. Ввиду очень слабого собственного синтеза IgG ребенка это ведет к существенному снижению концентрации IgG между 2-м и 6-м месяцами жизни. Способность к синтезу собственных IgG начинает проявляться после 2-месячного возраста, лишь к препубертатному периоду уровень IgG достигает уровня взрослых людей.

Ни IgM, ни IgA не способны к трансплацентарному переходу из организма матери в организм ребенка, поэтому IgM обнаруживается в сыворотке новорожденного в очень небольшом количестве (0,01 г/л). Повышенный уровень этого иммуноглобулина (более 0,02 г/л) может свидетельствовать о внутриутробной инфекции или о внутриутробной антигенной стимуляции иммунной системы плода. Уровень IgM достигает уровня взрослых к 6 годам. Секреторные IgA и секреторный компонент отсутствуют у новорожденных, а появляются в секретах после 3-го месяца жизни. При грудном вскармливании недостаточность местного иммунитета слизистых оболочек частично компенсируется поступлением секреторного IgA с молоком матери. Свойственные взрослым уровни секреторного IgA в секретах слизистых оболочек достигаются к возрасту 2–4 года.

Количество В-лимфоцитов в крови новорожденных и их способность к пролиферативному ответу на митогены не имеют существенных отличий от В-лимфоцитов взрослых.

Все 4 критических периода детства: новорожденности; утраты материнских защитных антител (3–6 мес); расширения контактов ребенка с внешним миром (2-й год жизни) и период второго перекреста в содержании форменных элементов крови (4–6 лет) сопровождаются высоким риском развития инфекций. Иммунная система на протяжении всего детства остается недостаточно зрелой и недостаточно совершенной. Наиболее уязвима у детей система местного иммунитета слизистых оболочек. Серьезные дефекты и клеточного и гуморального иммунитета делают возможным развитие хронических рецидивирующих инфекций, пищевой аллер-

гии, различных атопических реакций и даже аутоиммунных заболеваний, связанных с дефектами иммунорегуляции. Индивидуальные особенности развития и созревания иммунной системы в период детства определяют особенности иммунного статуса взрослого человека.

Для незрелой иммунной системы плода в ранних стадиях онтогенеза особую опасность представляет недостаточность питания. Нарушения питания беременной сказываются на питании плода. У недоношенных маловесных новорожденных, у которых масса тела не соответствует сроку гестации, наблюдаются стойкое снижение количества Т-лимфоцитов, выраженные дефекты клеточного иммунитета и отставание синтеза собственных иммуноглобулинов в отличие от преждевременно родившихся детей, имеющих массу тела, соответствующую сроку гестации, у которых отдельные дефекты иммунитета сохранялись только в течение первых 3 мес жизни. Очень важным фактором, обеспечивающим специфическую антимикробную защиту организма новорожденного, является грудное вскармливание. При полноценном грудном вскармливании ребенок получает от матери ежедневно 0,5–1,0 г секреторного IgA, который эффективно защищает слизистые оболочки верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта ребенка.

Большую опасность для иммунной системы новорожденного представляют курение и алкоголизм матери. Курение в период беременности является одним из важных факторов риска развития аллергических реакций у новорожденного. Употребление алкогольных напитков матерью в период беременности крайне неблагоприятно действует на развитие иммунной системы ребенка: нарушаются процессы созревания, активации и миграции Т-лимфоцитов.

Период полового созревания становится периодом острого биологического стресса. В это время устанавливается гормональный фон, от которого зависит дальнейшая нейроэндокринная регуляция иммунитета.

Повышение секреции половых гормонов (прежде всего андрогенов) ведет к подавлению клеточных механизмов иммунитета при некоторой стимуляции гуморального иммунного ответа. С этим связывают повышение чувствительности подростков к туберкулезу. В крови подростков изменяется соотношение популяций и субпопуляций лимфоцитов: у девушек преобладают CD4⁺ лимфоциты, у мальчиков-подростков возрастает количество циркулирующих В-лимфоцитов, экспрессирующих CD19⁺, а также количество клеток, экспрессирующих антигены HLA-DR. Снижается содержание IgE в сыворотке крови.

В этот период окончательно формируется тип иммунного ответа, слабый или сильный, что зависит от экспрессии генов иммунорегуляции

(HLA-DR). Резко возрастает воздействие на иммунную систему экзогенных факторов: нарушения питания, курения и других факторов риска, связанных с недостатками школьного обучения и воспитания.

Курение как фактор риска развития нарушений иммунной системы

От курения прежде всего страдает местный иммунитет слизистых оболочек верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта. У курящих подростков и взрослых значительно снижен уровень sIgA, а уровень IgM несколько повышен по сравнению с таковым у некурящих. Снижение уровня sIgA зависит от числа выкуренных сигарет и обратимо при отказе от курения. При более длительном стаже курения с большой частотой выявляются сниженные уровни IgA, IgG и лизоцима в сыворотке крови.

Активное и длительное курение оказывает угнетающее действие на клеточно-опосредованный иммунитет, судя по снижению количества Т-лимфоцитов в крови. У курильщиков заметно снижены показатели системы интерферона, количество Т-лимфоцитов, экспрессирующих CD4+, и повышено количество Т-лимфоцитов, экспрессирующих CD8+, по сравнению с некурящими лицами того же возраста.

Угнетение местного иммунитета слизистых оболочек, клеточных механизмов неспецифической и специфической защиты служит причиной резкого снижения противовирусной резистентности организма.

Глава 3

ИММУННЫЙ ОТВЕТ ПРИ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЯХ

Взаимоотношения иммунитета и инфекции определяют развитие очень многих заболеваний. В полной мере сила и «разумность» инфекции проявляются в примере динамического противостояния живых систем — вирусной инфекции и иммунитета. Если вирус «спрятался» в клетках организма человека и заблокировал их апоптоз, то найти такую инфекцию и избавить организм от нее иммунная система может с помощью Т-клеток-киллеров. Они обнаруживают небольшие фрагменты вирусных белков, встроенных в поверхность инфицированной клетки. Задача Т-киллеров — выявить все инфицированные клетки и убить их путем апоптоза, чтобы не навредить соседним неинфицированным клеткам. Так и происходит в большинстве случаев, но когда Т-клетки-киллеры не обнаруживают признаков инфекции на поверхности инфицированных клеток и превращаются в бесполезное оружие иммунитета, на помощь приходят НК-клетки, имеющие точно такой же аппарат убийства других клеток, как и Т-киллеры. Такой иммунный контроль вирусной инфекции высокоэффективен.

Экспрессия генов ДНК-содержащих вирусов происходит в соответствии с центральной догмой молекулярной биологии: «ДНК — мРНК — белок». В процессе транскрипции участвуют вирусные и клеточные ферменты; как правило, неструктурные белки. По локализации ДНК-вирусы разделяются на ядерные (герпес-вирусы, аденовирусы, паповавирусы) и цитоплазматические (вирус оспы). У некоторых из ядерных ДНК-вирусов (паповавирусы, герпес-вирусы) возможна интеграция генома в клеточные хромосомы. У крупных ДНК-вирусов сначала синтезируется полицистронная РНК, которая затем нарезается и процессируется. У цитоплазматических ДНК-вирусов транскрипция осуществляется вирусными РНК-полимеразами.

У РНК-содержащих ретровирусов сначала происходит обратная транскрипция генома в ДНК, затем ее интеграция в клеточные хромосомы и лишь после этого транскрипция генов.

Цитопатические эффекты при вирусных инфекциях разнообразны, они определяются как вирусом, так и клеткой и сводятся к разрушению клетки

(цитолитический эффект), сосуществованию вируса и клетки без гибели последней (латентная и персистирующая инфекция) и трансформации клетки.

Вовлеченность организма в инфекционный процесс зависит от ряда обстоятельств: количества погибших клеток, токсичности вирусов и продуктов распада клеток, от реакций организма, начиная от рефлекторных и заканчивая иммунными. Количество погибших клеток влияет на тяжесть инфекционного процесса. Например, от того будут ли поражены при гриппе только клетки носа и трахеи или вирус поразит клетки эпителия альвеол, зависят тяжесть и исход болезни.

Хотя вирусы и не образуют типичных токсинов, однако и вирионы, и вирусные компоненты, накапливающиеся в пораженных тканях, выходя в кровотоки, оказывают токсическое действие. Не меньшее токсическое действие оказывают и продукты распада клеток. В этом случае действие вирусной инфекции столь же неспецифично, как и действие патогенных организмов, убивающих клетки и вызывающих их аутолиз. Поступление токсинов в кровь вызывает ответную реакцию — лихорадку, воспаление, иммунный ответ. Лихорадка является преимущественно рефлекторным ответом на поступление в кровь и воздействие на ЦНС токсичных веществ.

Если лихорадка — общий ответ организма на вирусную инфекцию, то воспаление — это местная многокомпонентная реакция. При воспалении происходят инфильтрация пораженных тканей макрофагами, утилизация продуктов распада, репарация и регенерация. Одновременно развиваются реакции клеточного и гуморального иммунитета. На ранних стадиях инфекции действуют неспецифические киллеры и антитела класса IgM. Затем вступают в действие основные факторы гуморального и клеточного иммунитета. Однако гораздо раньше, уже в первые часы после заражения, начинает действовать система интерферона, представляющая семейство секреторных белков, вырабатываемых клетками организма в ответ на вирусы и другие стимулы. Описанные явления относятся к так называемой острой репродуктивной вирусной инфекции. Взаимодействие вируса и клеток может происходить, как отмечалось выше, без гибели последних. В этом случае говорят о латентной, т.е. бессимптомной или персистирующей, хронической вирусной инфекции. Дальнейшая экспрессия вируса, образование вирусспецифических белков и вирионов вызывают синтез антител; на этой стадии латентная инфекция переходит в персистирующую и появляются первые признаки болезни.

Репродукция вируса в клетках сопровождается развитием цитопатических процессов, специфичных для разных вирусов и для разных типов инфекционных процессов. Цитопатические процессы при вирусных инфекциях разнообразны, они определяются как вирусом, так и клетками,

причем специфика их больше «задается» клеткой, нежели вирусом, и сводится в основном к разрушению клеток, сосуществованию вируса и клеток без гибели последних и трансформации клеток. Несмотря на значительные различия цитотоксического действия разных вирусов, в общем они сходны. Подавление синтеза клеточных макромолекул — нуклеиновых кислот и белков, а также истощение энергетических ресурсов клетки ведут к необратимым процессам, заканчивающимся гибелью пораженной клетки. Повреждение клеток вирусами, их отмирание и распад переносят вирусную инфекцию с клеточного уровня на уровень организма в целом.

При встрече организма с вирусной инфекцией продукция интерферона (растворимого фактора, вырабатываемого вирус-инфицированными клетками, способного индуцировать antiviral статус в неинфицированных клетках) становится наиболее быстрой реакцией на заражение, формируя защитный барьер на пути вирусов намного раньше специфических защитных реакций иммунитета, стимулируя клеточную резистентность — делая клетки непригодными для размножения вирусов.

Продукция и секреция цитокинов относятся к раннему этапу ответа на заражение, сопутствующему взаимодействию микроорганизмов с макрофагами. Этот ранний неспецифический ответ на инфекцию важен по нескольким причинам: он развивается очень быстро, поскольку не связан с необходимостью накопления клона клеток, отвечающих на конкретный антиген; ранний цитокиновый ответ влияет на последующий специфический иммунный ответ.

Интерферон активирует макрофаги, которые затем синтезируют интерферон гамма, ИЛ-1, -2, -4, -6, ФНО; в результате макрофаги приобретают способность лизировать вирус-инфицированные клетки.

Интерферон гамма является специализированным индуктором активации макрофагов, который способен индуцировать экспрессию более 100 разных генов в геноме макрофага.

Продуцентами этой молекулы являются активированные Т-лимфоциты (Th1-тип) и естественные киллеры (NK-клетки). Интерферон гамма индуцирует и стимулирует продукцию провоспалительных цитокинов (ФНО, ИЛ-1, -6), экспрессию на мембранах макрофагов, антигенов МНС II; гамма-интерферон резко усиливает антимикробную и противовоспалительную активность путем повышения продукции клетками супероксидных радикалов, а усиление иммунного фагоцитоза и антителоопосредованной цитотоксичности макрофагов под влиянием гамма-интерферона связано с усилением экспрессии Fc-рецепторов для IgG. Активирующее действие интерферона гамма на макрофаги опосредовано индукцией секреции этими клетками ФНО-альфа — этот пик наблюдается совместно с

ФНО-альфа. Максимум продукции ИЛ-4 наступает через 24–48 ч с момента активации клеток. При этом ИЛ-4 рассматривается как цитокин, ограничивающий иммунновоспалительные реакции и снижающий ответ организма на инфекцию, угнетая при этом экспрессию гамма-интерферона. Интерферон гамма *in vitro* усиливает фагоцитарную активность нейтрофилов, что обусловлено усилением экспрессии Fc-рецепторов и поверхностных белков семейства интегринов на нейтрофилы. Это позволяет нейтрофилам осуществлять цитотоксические функции и фагоцитоз. В качестве основных эффекторных клеток воспалительного процесса они обеспечивают элиминацию инфекта из организма.

Взаимодействие цитокина с клеткой определяется универсальной биологической системой, специфическим механизмом которой является рецепторный аппарат, связанный с восприятием метаболического кода. Для проявления биологической активности цитокина необходимо присутствие на поверхности чувствительных клеток специфических рецепторов, которые могут экспрессироваться параллельно с синтезом цитокина. Рецепторы цитокинов представляют собой комплексы, состоящие из двух и более рецепторных молекул, которые объединяются на мембране клетки-мишени и образуют высокоаффинный рецепторный комплекс. Большинство рецепторов состоит из отдельных молекул, связывающих цитокины, которые ассоциируются после связывания лиганда с сигнал-передающим рецепторным компонентом; часть рецепторов существует как растворимые изоформы, способные связывать и растворять цитокины, а часть функционирует как многокомпонентные блоки; механизм комплексирования субъединиц рецепторов объясняет плейотропные и дублирующие эффекты цитокинов, имеющих большое структурное сходство. Рецепторы ИЛ-10 имеют гомологию рецепторов интерферона и, подобно ИЛ-10, индуцируют экспрессию в моноцитах гена Fc-рецептора.

Для полного функционирования цитокиновой системы необходимы повышение уровня цитокина в ответ на инфект и экспрессия нормального количества рецепторов к ним на клетках. Изменение рецепторов после их связывания с цитокином заключается в интернализации комплексов цитокин — рецептор внутрь клетки. На поверхности клеток рецептор появляется заново, постепенно синтезируясь в течение 24–36 ч (время появления рецепторов интерферона альфа). В этот период клетки остаются чувствительными к последующим дозам цитокина, чем объясняется эффективность введения препаратов интерферона и их индукторов три раза в неделю.

Пик продукции цитокинов после стимуляции макрофагов наблюдается через 1–2, 6, 18–48 ч, а пик продукции интерферона гамма наступает через 20 ч после первого выхода цитокина из клетки. Поскольку интерфе-

рон гамма ингибирует миелопоэз, то нормализация числа нейтрофилов после элиминации инфекта связана с системой регуляции нейтропоэза.

Через 6 ч после стимуляции интерферона альфа для выполнения своих функций НК-клетки (активность которых регулируется ИЛ-1, -2, -4) продуцируют гамма-интерферон, в результате чего происходит лизис инфицированных клеток.

Изучение процессов, происходящих в клетке после взаимодействия с цитокином, обусловлено влиянием интерферона на геном клеток.

При антигенной стимуляции клеток трансдукция сигнала с активированного рецептора на генетический аппарат осуществляется с помощью внутриклеточных регуляторных систем, компоненты которых (белки мембран, ферментов, хроматина) связываются с чувствительными к ним последовательностями ДНК. После связывания цитокина (интерферон) с поверхностными клеточными мембранными рецепторами происходит активация ферментов протеинкиназы С (ПКС), тирозинкиназы, ц-АМФзависимой протеинкиназы, серин-треонинкиназы. Интерферон альфа активирует tyk 2- и jak 1-киназы, а интерферон гамма активирует jak 1- и 2-киназы. Далее факторы транскрипции перемещаются в ядро клетки и связывают гены раннего ответа.

Первый ответ клеток на цитокин — это быстрая индукция генов раннего ответа («immediate early» генов), в число которых и входит ген интерферона гамма. Стимуляция экспрессии этих генов важна для выхода клеток из G₀-стадии и перехода в G₁-стадию и дальнейшей прогрессии клеточного цикла. Их индукция происходит после активации рецепторов роста на клеточной мембране и активации протеинкиназной системы. Гены раннего ответа являются ключевыми регуляторами клеточной пролиферации и дифференцировки, кодируют белки, регулирующие репликацию ДНК.

Таким образом, при активации клеток происходит стимуляция генов раннего ответа, что ассоциируется с изменением фаз клеточного цикла. Основную протективную роль в иммунном ответе, направленном против внутриклеточных паразитов (грибы, простейшие, вирусы, микобактерии туберкулеза), играют клеточные механизмы. Способность перечисленных возбудителей пережить и размножиться внутри клеток делает их защищенными от действия антител и системы комплемента. Резистентность к антимикробным факторам макрофагов позволяет им длительно проживать внутри этих клеток. Для элиминации возбудителя необходим специфический клеточно-опосредованный ответ. Его специфичность определяется антигенраспознающими CD8⁺-Т-лимфоцитами, которые пролиферируют, активируются и формируют клон эффекторных цитотоксических лимфоцитов.

Решающий момент специфического иммунного ответа — это ответ CD4⁺-Т-лимфоцитов с хелперной направленностью на распознавание антигена. На этом этапе определяется форма иммунного ответа: с преобладанием либо гуморального иммунитета, либо клеточных реакций (ГЗТ). Направление дифференцировки CD4⁺-лимфоцитов, от которого зависит форма специфического иммунного ответа, контролируется цитокинами, образующимися в ходе воспалительной реакции. Так, в присутствии ИЛ-12 и интерферона гамма CD4⁺-лимфоциты дифференцируются в воспалительные Th1-клетки, начинают продуцировать и секретировать интерлейкин-2, интерферон гамма, ФНО и определяют клеточный характер специфического иммунного ответа. Присутствие ИЛ-12 обеспечивается его продукцией — макрофагами, а интерферона гамма — естественными киллерами, активированными в ранней фазе ответа на внутриклеточно паразитирующие бактерии и вирусы. В отличие от этого, в присутствии ИЛ-4 CD4⁺-лимфоциты дифференцируются в хелперы Th2, которые начинают продуцировать и секретировать ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6 и запускают гуморальный иммунный ответ, т.е. синтез специфических антител — иммуноглобулинов. Воспалительные Th1-лимфоциты нужны для борьбы с внутриклеточными паразитами, а Th2-хелперы — для элективной защиты от внеклеточных паразитов.

Вирусная инфекция может вызывать быстрое подавление экспрессии ряда клеточных генов (из которых наиболее изучены интерфероновые гены и гены, кодирующие дс-РНК-зависимые ферменты — 2,5-ОАС и ПК-дс), принимающих участие в антивирусном действии. Специальные исследования механизма антивирусного действия интерферонов и дс-РНК в клеточных и бесклеточных системах показали ключевую роль в этом процессе вышеуказанных ферментов. ПК-дс, взаимодействуя с дс-РНК, фосфорилируется и в активной форме фосфорилирует регуляторные факторы транскрипции и трансляции, из которых наиболее изучен иницирующий фактор трансляции (eIF2).

ПК-дс выполняет регуляторную роль в системе клеточной пролиферации на уровне факторов трансляции и активации ряда генов цитокинов. Вероятно, существует связь между подавлением транскрипции мРНК и ПК-дс, угнетением общего синтеза клеточного белка при вирусных инфекциях и накоплением в ядрах клеток белка нуклеокапсида и белка NSP2. Фрагментация клеточных хромосом, наблюдающаяся в ранние сроки вирусной инфекции, может быть одной из причин подавления экспрессии генов, участвующих в противовирусном ответе.

Есть основания предполагать участие белков NSP2 в регуляции активности генов цитокинов — низкомолекулярных белковых регуляторных

веществ, продуцируемых клетками и способных модулировать их функциональную активность. Нарушения в системе цитокинов приводят к нарушению кооперативных взаимодействий иммунокомпетентных клеток и нарушению иммунного гомеостаза.

В последние годы показано, что ИЛ-12, относящийся к провоспалительным цитокинам, является ключевым для усиления клеточно-опосредованного иммунного ответа и инициации эффективной защиты против вирусов.

Средства терапии гриппа и ОРЗ можно разделить на этиотропные, иммунокорректирующие, патогенетические и симптоматические. Приоритет принадлежит этиотропным препаратам, действие которых направлено непосредственно на возбудитель инфекции. Все препараты этиотропного действия целесообразно рассматривать с учетом их точек приложения в цикле репродукции вирусов гриппа и других ОРЗ.

Применение химиопрепаратов для профилактики и лечения гриппа и ОРЗ относится к базовой терапии и является общепризнанным мировым стандартом. Многолетние клинические исследования достоверно выявили их высокую лечебно-профилактическую значимость. Химиотерапевтические средства представлены тремя основными группами:

- блокаторы M_2 -каналов (амантадин, ремантадин);
- ингибиторы нейраминидазы (занамивир, озельтамивир);
- ингибиторы протеаз (амбен, аминокaproновая кислота, трасилол).

Препараты оказывают прямое антивирусное действие, нарушая различные фазы репликативного цикла вирусов. Несколько особняком стоит группа вирулицидных препаратов, применяемых местно для предотвращения адсорбции и проникновения вирионов в клетки.

Глава 4

НАРУШЕНИЯ В ФУНКЦИОНИРОВАНИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ

В современных представлениях о патогенезе инфекционных заболеваний всё большее место занимает иммунопатогенез. Его рассматривают с учетом взаимоотношений микро- и макроорганизмов, свойств микроорганизмов, способных не только укрываться от иммунного ответа при помощи антигенной мимикрии, но и модифицировать иммунный ответ человека. Под иммунным ответом в широком смысле понимают всю совокупность защитных реакций иммунной системы, направленных на ограничение распространения и элиминацию возбудителя инфекции. Неспецифический компонент ответа обеспечивают факторы естественного иммунитета, а собственно иммунный ответ на антигены возбудителя (адаптивный иммунитет) осуществляют Т- и В-лимфоциты в кооперации со вспомогательными клетками. Как специфический, так и неспецифический компонент включает две основные формы ответа — клеточную и гуморальную. Нормальное функционирование иммунной системы строится на балансе Th1 и Th2, основанном на равноценной продукции их регуляторных цитокинов, поэтому избыточная активация какого-либо из типов Т-хелперных клонов может направить иммунный ответ по одному из альтернативных вариантов, а хроническая несбалансированность их активации приводит к развитию иммунной патологии.

Оздоровление детей, часто и длительно болеющих ОРЗ, имеет медицинское и социально-экономическое значение. Снижение заболеваемости ОРЗ у часто болеющих детей возможно только при систематической и комплексной иммунореабилитации. Появление в арсенале иммунокорректоров с противовирусными свойствами (интерфероны и их индукторы, разрешенные для детской практики) открывает новые перспективы иммунореабилитации этого контингента.

Патогенетической основой частых ОРЗ, по мнению Н.П. Куприной (2004), является изменение иммунной реактивности организма, свидетельствующее о снижении местного иммунитета на фоне дисбаланса кле-

точного и гуморального звеньев, что и лежит в основе снижения противомикробной резистентности.

По мнению И.П. Барановой (2003), ОРЗ является пусковым механизмом обострения персистирующей вирусной инфекции, способствуя осложнениям у иммунокомпрометированных больных. Половина всех заболевших — а экономический ущерб составляет от 310 до 503 млн руб. — подтверждает большую вовлеченность в эпидемический процесс детского населения, в сравнении с населением старших возрастных групп (с 1980,5 до 2245,4 на 10 000 детского населения против 506,8 до 559,8 на 10 000 взрослого населения).

У часто болеющих детей младшего и старшего возраста имеют место выраженные полиморфные изменения в виде комбинированных (96,5%) и изолированных (3,5%) дефектов Т-клеточного, гуморального иммунитета, системы нейтрофильных гранулоцитов, а также нарушение способности лейкоцитов к продукции интерферона. Клинико-иммунологический анализ позволяет утверждать, что выявленные дефекты иммунной и интерфероновой системы способствуют частому повторению эпизодов ОРЗ и возникновению осложнений.

Сравнительный клинико-иммунологический анализ позволил выделить значимые и информативные диагностические критерии вторичного иммунодефицитного состояния: низкую способность лейкоцитов к продукции альфа- (менее 16 МЕ/мл) и гамма-интерферона (менее 4 МЕ/мл); увеличение в 2–5 раз экспрессии CD11+, 16+, 95+, маркеров на мембране нейтрофильных гранулоцитов; нарушение фагоцитоза, его завершенности и резервных возможностей; гипоиммуноглобулинемию класса G (менее 800 мг%) и класса A (менее 70 мг%). Кроме указанных изменений, установлено, что повторные респираторные заболевания в раннем детском возрасте активируют клоны Т-хелперов 2-го типа (Th2) и угнетают хелперы 1-го типа (Th1) с подавлением супрессорной активности Т-лимфоцитов. Рецидивирование заболеваний способствует гиперпродукции IgE, снижению синтеза интерферона гамма, развитию гиперреактивности бронхов и сенсibilизации организма к инфекционным аллергенам.

Иммунная система имеет важное значение в интегрированной деятельности организма, что позволяет считать, что иммунобиологические механизмы защиты являются хорошим биоиндикатором влияния различных факторов на организм ребенка. Изменения резистентности организма приводят к частым заболеваниям, которые в свою очередь способствуют угнетению функции иммунной системы.

Многочисленные факторы, влияющие на заболеваемость детей, разделяются на 2 группы — связанные с изменением иммунного реагирования организма и связанные с большим числом контактов с потенциальными

возбудителями, которые в условиях выраженного изменения иммунного реагирования проявляются в виде очередного эпизода ОРЗ. Имеют значение также неоправданно частые назначения антибиотиков, низкая медицинская культура и дефекты ухода за детьми в неблагоприятных социально-бытовых условиях. Быстрое выздоровление и меньшее число осложнений ОРЗ наблюдаются при повышенном содержании активированных Т-лимфоцитов (с высоким уровнем метаболизма, высокой функциональной активностью естественных киллеров) и способности лейкоцитов продуцировать интерферон, а также повышенной концентрации секроторного IgA и высокой активности лизоцима в носовом секрете.

Исследования иммунопатогенеза гриппа и ОРЗ убедительно доказали, что грипп, как и многие другие вирусные инфекции, грубо вмешивается в сбалансированную систему цитокинов. В частности, поражается хелперно-супрессорное звено клеточного иммунитета. Обусловленное гриппом снижение иммунной резистентности и глубокое подавление функциональной активности различных звеньев иммунной системы приводят к обострению многих хронических заболеваний, а также к возникновению вторичных бактериальных осложнений, что дает возможность рассматривать ОРЗ как фактор, значительно повышающий заболеваемость в целом.

Среди ОРЗ наиболее остро и тяжело протекают грипп, аденовирусная инфекция, а на 1-м году жизни ребенка — инфекция, вызванная респираторно-синцитиальным вирусом и вирусом парагриппа 3-го типа. По данным ВОЗ, собственно грипп является причиной летального исхода в 6% случаев, а основная смертность (около 60%) связана с вирус-ассоциированными респираторными инфекциями. Непосредственной причиной смерти обычно становится развитие на фоне вирусной респираторной инфекции тяжелых осложнений в виде пневмонии, бронхитов, синуситов, отитов, энцефалопатии, бронхиальной астмы. В 10–15% случаев грипп осложняется пневмонией, в 8–12% — поражением ЛОР-органов, в 2–3% — миокардитом. Во время эпидемий гриппа смертность от соматических (неинфекционных) заболеваний составляет 30 случаев на 1 млн населения.

У часто болеющих детей отмечаются транзиторные, корригируемые отклонения в защитных системах организма, которые не сопровождаются стойкими органическими нарушениями.

Нарушения иммунной системы часто болеющих детей связаны с ее морфофункциональной незрелостью. В целом часто болеющие дети имеют незрелый, инфантильный тип иммунного реагирования, не обеспечивающий оптимальной адаптации к окружающей среде. Транзиторные нарушения иммунной системы тесно связаны с нарушениями онтогенеза

(дизонтогенез). Наиболее часто происходят сдвиги местного иммунитета и в системе интерферона — первого звена защиты от респираторных заболеваний. Снижение секреторного IgA отмечается у 85% часто болеющих детей, продукция интерферона альфа снижена у 70%, интерферона гамма — у 89% детей. Изменения в Т-системе иммунитета достаточно распространены и выявляются у 62% часто болеющих детей (снижение хелперной активности, CD3+, CD4+-Т-лимфоцитов).

Изменения в иммунном статусе, проявляющиеся снижением показателей местного иммунитета, выявлены у 73,1%, нарушения в фагоцитарном звене — у 75% часто болеющих детей на фоне нарушений в системе клеточного звена иммунитета. Дисбаланс в системе интерферона выявлен у 51–72% часто болеющих детей.

Особенности функциональной активности нейтрофилов показаны в работе И.В. Карцевой (2003). Отмечено снижение показателей завершенности и эффективности фагоцитоза в период не только рецидива заболевания, но и клинической ремиссии. Охарактеризовано своеобразие гуморального иммунного ответа в виде повышения содержания IgM, IgE, циркулирующих иммунных комплексов и активности комплемента.

Иммунная система часто болеющих детей, хотя и не имеет дефектов, находится в состоянии крайней напряженности процессов иммунного реагирования с нарушением межклеточной кооперации и недостаточностью резервных возможностей. Это является результатом длительного, массивного антигенного воздействия на организм ребенка и фактором высокого риска развития как местных (присоединение бактериальных инфекций), так и общих (формирование иммунной патологии) осложнений. Изменения цитокинового статуса проявляются повышением концентрации ИЛ-4, ИЛ-8 и снижением содержания интерферона гамма. Изменения иммунного реагирования у часто болеющих детей многочисленны и указывают на особенности иммунного ответа. Так, полинуклеарные лейкоциты способны к фагоцитозу, но их мобилизация в ответ на воспалительные стимулы снижена в 2–3 раза по сравнению с такой реакцией у взрослых. Низкая способность лейкоцитов к продукции интерферона обнаружена у детей на раннем искусственном вскармливании, а также у живущих в условиях повышенной радиации и детей, подвергшихся внутриутробному или постнатальному инфицированию. Интерферониндуцирующая активность снижается в зимние месяцы, определяя сезонные подъемы респираторной заболеваемости, поскольку резистентность к вирусным инфекциям во многом зависит от потенциальной способности к продукции интерферона еще до инфицирования.

У 82,5% часто болеющих детей (даже в период клинического благополучия) имеются иммунные дисфункции с высокой спонтанной гиперпродукцией ИЛ-2, ИЛ-4 на фоне уменьшения количества активированных клеток (CD8+DR+, CD25+, CD71+, CD20+) при повышении числа клеток, экспрессирующих рецепторы индукции апоптоза (CD95+).

Изучение показателей периферической крови позволило нам выявить изменения у часто болеющих детей с проявлениями аллергии: лимфоцитопению, моноцитопению ($p < 0,001$) с умеренно выраженной эозинофилией ($p < 0,01$), причем лимфоцитопения была стойкой. Отмечена тенденция к увеличению абсолютного количества лимфоцитов.

В качестве дополнительного критерия оценки показателей периферической крови мы ввели суммарный показатель (отношение абсолютного числа гранулоцитов к числу мононуклеаров). Выраженное повышение этого показателя отмечено у детей с проявлениями аллергии по сравнению с детьми без указаний на атопию в анамнезе и проявлений аллергии в клинике. В динамике наблюдения этот показатель имел тенденцию к снижению, не достигая уровня у здоровых детей, а у детей без аллергических проявлений происходила его нормализация.

Ряд клинических симптомов сохраняется и в периоде клинического благополучия: это риноназофарингит, зернистость задней стенки глотки и отечность небных миндалин, кашель. Изменения сохранялись значительно дольше у детей с аллергией в анамнезе и ее проявлениями в клинике: так, кашель у «детей-атопиков» сохранялся в 2,7 раза чаще, чем у часто болеющих детей, в 3,5 раза чаще отмечалось жесткое дыхание с сохранением аускультативных изменений.

У 30% часто болеющих детей выявлены изменения в функциональных показателях, характеризующих резервные возможности аппарата внешнего дыхания.

Одним из методов изучения функциональной активности Т- и В-лимфоцитов *in vivo* является кожная реакция на введение митогенов. Так, снижение реакции на внутрикожное введение ФГА отражает нарушение функциональной активности Т-клеток. Реакция гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) опосредована Т-лимфоцитами. Иммунопатогенетические механизмы включают взаимодействие сенсibilизированных Т-лимфоцитов со специфическим антигеном, ведущее к секреции лимфокинов, опосредующих прямое цитотоксическое действие за счет активации макрофагов. Реакция зависит от функционирования субпопуляций Т-лимфоцитов CD4+ и CD8+. Взаимодействие антигена с антигенреактивными Т-лимфоцитами приводит к их активации, продукции и секреции различных лимфокинов с разнонаправленной биологической актив-

ностью: фактор, ингибирующий миграцию макрофагов, ингибирует миграцию макрофагов, задерживает их в очаге иммунного воспаления; макрофагаактивирующий фактор повышает микробицидную и цитолитическую активность макрофагов; макрофагальный хемотаксический фактор стимулирует мобилизацию макрофагов и инфильтрацию ими очага иммунного воспаления; ИЛ-2 стимулирует пролиферацию и дифференцировку Т-лимфоцитов; интерферон гамма выполняет функции макрофагаактивирующего фактора.

Реакции гиперчувствительности немедленного типа наблюдаются преимущественно у членов так называемых атопических семей. У таких лиц усиленная продукция IgE генетически детерминирована и связана с определенным HLA-гаплотипом. При повторном контакте с антигеном (аллергеном) происходит реакция антиген–антитело IgE на поверхности клеток. Связывание поливалентным антигеном двух соседних молекул антител IgE инициирует дегрануляцию тучных клеток и базофилов с секрецией ими биологически активных медиаторов. Среди секретируемых медиаторов важнейшим является гистамин, источником которого служат базофилы и тучные клетки. Функциональная активность базофила и тучных клеток в значительной мере определяется Т-клетками через фактор хемотаксиса базофилов. На эозинофилы он действует через активатор стимуляции и через лимфокин в сочетании с иммунным комплексом. Гистамин, напротив, действует через H2-рецепторы лимфоцитов, ингибируя РБТЛ, продукцию лимфокинов и другие эффекторные механизмы. Развитие атопической реакции нельзя представлять как сумму отдельных эффектов. Ранняя фаза проявляется на коже через 10–20 мин в форме эритематозного инфильтрата. В поздней фазе, через 6–12 ч, проявляются эффекты ГЗТ, но она отсутствует при низких концентрациях антигена (аллергена) при внутрикожных введениях. Результаты внутрикожных проб сопоставлены с абсолютным количеством мононуклеаров периферической крови и эозинофилов. Отмечены изменения в абсолютном числе эозинофилов у часто болеющих детей и у детей-аллергиков ($p < 0,001$), а также разница в размерах внутрикожных проб у 54,5–70,8% детей.

Нами выявлено снижение продукции лейкоцитами интерферона альфа у 51,0%, а интерферона гамма — у 71,3% часто болеющих детей. Сохранение в динамике наблюдения сниженных значений альфа- и гамма-интерферона у 28,9–32,4% обследуемых подтверждает дефектность системы интерферона.

Описанные выше иммунологические особенности часто болеющих детей способствуют повышению восприимчивости к новой инфекции и снижают работоспособность ребенка.

Иммунный дисбаланс, приводящий к развитию тяжелых и осложненных форм заболевания, поддерживается дисбиотическими нарушениями слизистых оболочек дыхательных путей и кишечника. Так, у часто болеющих детей супрессия синтеза sIgA и выраженные дисбиотические нарушения в кишечнике обуславливают длительную персистенцию условно-патогенных микроорганизмов, что приводит к усилению клинических симптомов дисбиоза.

Установлена тесная взаимосвязь иммунной перестройки у детей с дисбиозом кишечника и респираторной патологией, а при дисбиозе кишечника у детей чаще регистрируются повторные респираторные заболевания.

В детском возрасте, как считает Ф.Н. Рябчук, дисбактериозы формируются под действием вирусных инфекций (ОРЗ, гриппа), а самые тяжелые формы нарушения микробиоценоза происходят под воздействием активной терапии антибиотиками и химиопрепаратами. Развитию кишечного дисбактериоза способствует и прямое токсическое действие антибиотиков на эпителий и ретикулоэндотелиальную строму слизистой оболочки кишечника.

У 88,1% часто болеющих детей выявлены нарушения микрофлоры толстой кишки, а у 92% часто болеющих детей с функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта также выявлен дисбиоз с изменениями в системе иммунитета (повышение уровня CD3+, CD8+, снижение IgA).

Е.А. Дондурей и др. (2004) считают, что одновременное поражение дыхательных путей и кишечника у детей остается недостаточно изученным в отношении как этиологии, особенностей клинического течения, механизмов патогенеза, так и принципов лечения. Чаще всего ОРЗ с гастроинтестинальным синдромом регистрируется у детей 1-го года жизни (33,7%), реже у детей от 1 до 2 лет (30,4%), в возрасте 3–7 лет (27,2%), у школьников (21,2%). Респираторная вирусная этиология выявлена Е.А. Дондурей у 79% пациентов, бактериальная инфекция участвовала в поражении дыхательных путей в 5,4% случаев, всегда сочетаясь с вирусной. Ротавирусная инфекция выявлена в 39,1% случаев, с помощью электронной микроскопии выявлены коронавирусы, детекция которых не проводится в обычной клинической практике.

Акушерская патология матери (нефропатия беременных) способствует формированию повышенной склонности детей к повторным ОРЗ, нарушениям иммуногенеза на уровне клетки, формируя вторичное иммунодефицитное состояние.

При включении в группу риска по иммунному дисбалансу часто и длительно болеющих детей следует учитывать не только частоту ОРЗ, но и длительность течения, наличие осложнений, сопутствующей патологии

ЛОР-органов, плохо поддающихся антибактериальной терапии. У часто и длительно болеющих детей катаральный и респираторный синдромы сохраняются дольше при меньшей продолжительности лихорадки и интоксикации. В иммунном статусе часто болеющих детей отмечаются стойкие нарушения фагоцитарной функции нейтрофилов, дефицит IgA, разнонаправленная динамика концентрации циркулирующих иммунных комплексов и С3-компонента комплемента, дисбаланс Т- и В-лимфоцитов. Атопические проявления у часто болеющих детей со сниженной иммунологической реактивностью встречаются часто.

В ходе развития адекватного иммунного ответа необходима достаточная стимуляция синтеза его главного медиатора гамма-интерферона и провоспалительных цитокинов (ФНО и ИЛ-1). Вместе с тем гуморальная форма иммунного ответа состоит в пополнении пула иммуноглобулинов и образовании специфических антител. Дефицит этих факторов защиты в острой фазе инфекции является причиной развития осложнений или затяжного течения инфекционного процесса.

Активное вмешательство в работу иммунной системы, исправление дефектов ее функционирования входят в задачи иммунокоррекции. Препараты, действующие на процессы созревания и миграции фагоцитирующих клеток, на их функциональную активность, влияют прежде всего на уровень неспецифической противоинойфекционной защиты. Через влияние на мононуклеарные фагоциты могут быть опосредованы и другие иммуномодулирующие эффекты. Препараты, влияющие на процессы взаимодействия иммунокомпетентных клеток, оказывают разнообразное действие на клеточный и гуморальный иммунитет.

Подводя итог, следует сказать, что вторичные иммунодефициты, по мнению проф. Л.В. Лусса (2005), развивающиеся в постнатальном периоде, выражаются в изменении процессов дифференцировки, пролиферации и адаптации клеток иммунной системы. Развитие вторичного иммунодефицитного состояния проявляется снижением иммунного ответа (нарушением защиты организма от внешней и внутренней агрессии, прежде всего от инфекционных агентов).

Среди факторов риска развития вторичного иммунодефицитного состояния — экологические факторы, «истощающие» и ятрогенные заболевания: это цирроз печени, ожоги, анемия, алкоголизм, наркомания, терапия антибиотиками и цитостатическими средствами, глюкокортикоидами, иммунодепрессантами.

Весьма влияют на развитие вторичного иммунодефицита острый и хронический стресс; несбалансированное питание; эндокринная патология (сахарный диабет, заболевания щитовидной железы); трансплантация

органов и тканей; физиологические состояния (пожилой и старческий возраст, беременность). В зависимости от причин и механизмов формирования вторичного иммунодефицита выделяют 3 его формы:

- приобретенную — поражение иммунной системы вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ/СПИД);
- индуцированную — воздействие на иммунную систему радиационных и химических факторов;
- спонтанную — возникает без видимых причин с клиническими признаками вторичной иммунной недостаточности в виде часто рецидивирующих гнойно-воспалительных заболеваний разной локализации и этиологии (бактерии, вирусы, грибы, относящиеся, как правило, к условно-патогенным микроорганизмам); эта форма встречается в клинической практике наиболее часто.

Необходимо отметить, что вторичный иммунодефицит — клиническое понятие, включающее повышенную инфекционную заболеваемость. Его специфические клинические маркеры отсутствуют, но возможны нарушения в разных звеньях иммунной системы: клеточном, гуморальном, фагоцитарном, в системе комплемента. Тактика ведения больных определяется особенностями клинических проявлений иммунодефицита и изменениями в иммунограмме. К клиническим признакам относятся частые обострения хронических воспалительных заболеваний разной этиологии; повторные респираторные вирусные инфекции (более 5 раз в год); частые обострения герпетической инфекции; длительный субфебрилитет; лимфаденопатия; отсутствие достаточного клинического эффекта стандартной терапии по поводу имеющегося у пациента заболевания. Лабораторные признаки вторичного иммунодефицита — изменения гемограммы, снижение уровня IgA, IgM в сыворотке крови, уменьшение общего количества и субпопуляций лимфоцитов, снижение функциональной активности фагоцитов, комплемента, нарушение продукции интерферонов, дисбаланс синтеза цитокинов Th1- и Th2-клетками. Клинические проявления вторичного иммунодефицитного состояния требуют включения в комплексную терапию заболевания иммуностимулирующих лекарственных препаратов, восстанавливающих нарушенные функции иммунной системы. Врач-иммунолог назначает иммуномодулирующую терапию, исходя, как уже указывалось, из клинических особенностей течения заболевания, а при изменениях иммунного статуса — с учетом как клинических, так и лабораторных признаков.

К основным правилам клинического применения иммуномодуляторов можно отнести следующие.

- Назначение иммуномодуляторов проводится одновременно с антибактериальными или противовирусными препаратами, при этом по возбудите-

лю наносится «двойной удар» (антибактериальное средство снижает активность микроорганизма, а иммуномодулятор повышает функциональную активность клеток иммунной системы), позволяющий добиться клинического эффекта при заболеваниях, торпидных к стандартной терапии.

- Комплексная терапия рецидивирующих инфекционно-воспалительных процессов, сопровождающих любые заболевания, в том числе аллергические, включает применение иммуномодуляторов для снижения частоты инфекционных осложнений.
- Иммуномодуляторы в виде монотерапии назначаются при проведении иммунореабилитационных мероприятий часто и длительно болеющим лицам, а также перед началом осенне-зимнего сезона для профилактики обострений воспалительных заболеваний, особенно в экологически неблагоприятных регионах; онкологическим больным для повышения качества жизни.
- Иммуномодуляторы включают в комплексную терапию с первых дней заболевания (вместе с этиотропными средствами).

Отношение к использованию иммуномодуляторов колеблется от полного отрицания до злоупотребления включением иммуностропных препаратов в терапию разных заболеваний. Необоснованное назначение иммуномодулирующей терапии не только приводит к ее дискредитации, но и может служить причиной тяжелых осложнений, обусловленных развитием дисфункции иммунной системы, и ухудшения прогноза болезни в связи с отсутствием базисной, традиционной терапии основного заболевания. Не менее серьезные последствия заключаются в недооценке роли иммуномодуляторов и отказе от их включения в комплексную терапию болезней, протекающих на фоне вторичного иммунодефицита. В этих случаях также создаются условия для развития осложнений, хронизации заболеваний и резкого снижения качества жизни пациентов.

Таким образом, на современном этапе заболевания часто сочетаются (более $1/3$ всей патологии) с признаками иммунодефицита, требующими включения в комплексную терапию иммуномодуляторов. Врач должен подобрать иммуномодулятор в зависимости от особенностей клинического течения заболевания, его тяжести и стадии, иммунограммы, возраста, сопутствующих заболеваний.

Глава 5

ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ ДЛЯ ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ПОВТОРНЫМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ДЕТЕЙ

Для детей, часто болеющих респираторными заболеваниями, необходим поиск индивидуальных методов оздоровления с учетом этиологических и патогенетических механизмов заболевания, а также факторов внешнего окружения.

Основное внимание, как считает В.В. Бережной, нужно уделять вопросам эндогенной предрасположенности ребенка, иммунной недостаточности организма. Как инфекционные агенты, так и формы заболеваний могут быть различными. Часто болеющие дети переносят не только инфекции верхних дыхательных путей (ринит, назофарингит, ларингит, трахеит, бронхит), бронхопневмонию, но также и вирусно-бактериальные заболевания ЛОР-органов (отит, синуситы, аденоидит, тонзиллит).

Наиболее частым возбудителем этих заболеваний являются вирусы. Вирусная инфекция часто осложняется бактериальной, что приводит к нарастанию тяжести заболевания и повышению риска развития осложнений. В результате формируется инфекция смешанного генеза.

Этиологию острых респираторных заболеваний, кроме респираторных вирусов, связывают с грамположительными (*Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*) и грамотрицательными (*Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*) бактериями (см. табл. 5.1).

В последние годы возросла доля внутриклеточных возбудителей (хламидий, микоплазм, вирусов), а также грамотрицательных бактерий.

Патогенетической основой частых ОРЗ является изменение иммунной реактивности организма с угнетением местного иммунитета на фоне дисбаланса клеточного и гуморального звеньев, что и лежит в основе снижения противоинфекционной резистентности.

В результате многолетних исследований установлена значимость нормальной микрофлоры кишечника для поддержания здоровья человека.

Табл. 5.1. Основные бактериальные возбудители инфекционно-воспалительных заболеваний респираторного тракта и ЛОР-органов у часто и длительно болеющих детей

Нозологическая форма	Основные возбудители бактериального воспаления
Фарингит	<i>Streptococcus pyogenes</i>
Ангина	<i>Streptococcus pyogenes</i>
Острый гнойный средний отит	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i>
Синусит	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i>
Ларинготрахеит Трахеит Трахеобронхит Бронхит Бронхопневмония	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i>

В структуре хронической заболеваемости у детей второе место занимают заболевания органов пищеварения, установлена тесная связь иммунной перестройки у детей с дисбиозом кишечника и респираторной патологией.

Комплексная реабилитация часто болеющих детей на всех этапах (семья, организованный коллектив, поликлиника, санаторий) включает проведение профилактических мероприятий, направленных на предупреждение заболеваний и укрепление здоровья, а также лечебных воздействий, способствующих коррекции выявленных патологических отклонений.

Оздоровление (реабилитация) часто и длительно болеющих детей требует планомерного и систематического проведения комплекса медико-социальных мероприятий.

Реабилитационные (восстановительные) мероприятия, направленные на снижение антигенного воздействия, санацию очагов хронической инфекции, коррекцию дисбиоза (дисбактериоза), повышение резистентности организма ребенка в целом, являются основой успешного ведения таких детей. К ним относятся:

- рациональный режим дня;
- полноценное питание;

- закаливающие мероприятия;
- медикаментозная коррекция: орошение слизистой оболочки носа солевыми растворами (типа аква марис, физиомер, салин и др.);
- использование бактерицидных пастилок (типа стрепсилс, бронхikum, фарингосепт и др.);
- полоскание зева и промывание носовых ходов антисептическими растворами (раствор фурацилина, отвар ромашки, зверобоя и др.);
- физиотерапевтические мероприятия (УФО миндалин, УВЧ-, СВЧ- и гелий-неоновое лазерное облучение регионарных лимфатических узлов, ингаляции с морской водой, маслом эвкалипта и др.).

Одной из причин, способствующих высокой респираторной заболеваемости часто и длительно болеющих детей, нередко является дисфункция и/или незрелость вегетативной нервной системы с пониженной устойчивостью к изменяющимся климатическим и гелиогеографическим факторам внешней среды. В связи с этим всё большую значимость приобретают **методы рационального закаливания и физического воспитания**. Под влиянием закаливающих мероприятий нормализуются иммунологические показатели. **Систематическое контрастное воздушное или водное закаливание** сопровождается повышением устойчивости организма к температурным колебаниям окружающей среды и улучшением иммунобиологической реактивности. Закаливание по контрастным методикам способствует нормализации ионного гомеостаза и проявляется уменьшением выделения из организма ионизированного кальция, повышением выделения клетками натрия и хлора, что свидетельствует об улучшении вегетативной регуляции. Детям в периоде реконвалесценции закаливающие процедуры показаны не ранее 5-го дня после перенесенного ОРЗ.

Очень важно проводить закаливающие процедуры систематически, постепенно увеличивая нагрузку. Закаливающие процедуры необходимо сочетать с **гимнастикой** и **массажем** грудной клетки. Эти процедуры повышают функциональную эффективность дыхательной системы. Массаж проводят до 4 раз в год.

У часто болеющих детей из-за дисфункции вегетативной нервной системы часто наблюдается повышенная потливость. В связи с этим нужно часто менять белье, особенно у детей раннего возраста (2–3 раза в сутки). Желательно обеспечить детям хлопчатобумажную одежду. Рекомендуется систематическое проведение так называемой **стопотерапии**, представляющей собой массаж стоп подушечками пальцев или поглаживание, растирание и снова поглаживание подошв.

В оздоровлении часто болеющих детей большое значение имеет систематическое проведение специальных комплексов лечебной физкультуры,

направленных на улучшение дренажной функции бронхов и повышение тонуса дыхательной мускулатуры (особенно диафрагмы).

Рациональный режим дня является одним из важных мероприятий комплексного оздоровления детей. В связи с тем, что у часто и длительно болеющих детей нередко функциональные нарушения центральной и вегетативной нервной системы, необходимо исключить занятия и игры, приводящие к переутомлению и перевозбуждению ребенка. Целесообразно увеличить продолжительность сна на 1–1,5 ч, показан дневной сон или отдых. При нарушениях сна, астеноневротических расстройствах проводят спокойные прогулки на свежем воздухе перед сном, а также назначают сборы седативных трав (это пустырник, валериана, санасан, персен, алталекс и др.).

Одно из неперемных условий сохранения и поддержания здоровья детей — **рациональное питание**. В питании часто болеющих детей должно быть оптимальное количество белков, жиров, углеводов, минеральных солей и витаминов.

В ежедневный рацион обязательно включают свежие овощи, фрукты и ягоды. При их недостаточном потреблении необходимо проводить витаминопрофилактику с использованием поликомпонентных витаминно-микроэлементных лекарственных средств, содержащих не только витамины, но и железо, цинк, медь, йод и другие микроэлементы.

Полигиповитаминоз у часто болеющих детей носит, как правило, сочетанный характер. Наряду с недостатком витамина С наиболее часто отмечается дефицит витаминов В₁, В₂, В₆, РР, фолиевой кислоты и каротина. Нарушения обмена веществ, дефицит витаминов утяжеляют течение респираторных инфекций у детей, снижают эффективность профилактических и лечебных мероприятий, способствуют хронизации воспалительных процессов. Прием поливитаминных препаратов существенно снижает заболеваемость ОРЗ.

Для профилактической витаминизации целесообразно использовать поливитаминные комплексы, содержащие одновременно и микроэлементы (Алфавит, Дуовит, Центрум и др.). При этом следует учитывать химические и физиологические взаимодействия компонентов, которые могут оказывать существенное влияние на сохранность, усвоение или биологическую активность некоторых составляющих. Так, установлено, что цинк снижает усвоение меди и конкурирует за усвоение с железом и кальцием, кальций и железо снижают, в свою очередь, усвоение марганца; витамин Е плохо совмещается с железом, а витамин С — с витаминами группы В. В то же время отмечен синергизм витамина Е и селена, кальция и витамина К, меди и железа. В поливитаминных комплексах последнего поколения, таких, как отечественный препарат Алфавит, наиболее полно

учтена совместимость компонентов, что повышает эффективность витаминотерапии.

Детям с частыми респираторными заболеваниями показано использование бета-каротина; можно рекомендовать водорастворимый бета-каротин в комбинации с аскорбиновой кислотой и токоферолом отечественного производства (Веторон).

Детям с пищевой аллергией рекомендуется диета с исключением продуктов, содержащих причинно-значимые аллергены. Своевременное выявление причинно-значимого аллергена и проведение специфической иммунотерапии позволяют предупредить развитие тяжелых форм аллергии, в свою очередь предрасполагающей к частым респираторным заболеваниям.

Предлагаем ориентировочный суточный набор продуктов, который должен удовлетворять принципам достаточного и мультисбалансированного питания для детей. Рацион должен состоять из следующих групп продуктов.

- Белковая группа: мясо нежирное, птица, рыба, субпродукты, яйца, творог в комбинациях и с чередованием. Общее количество 100 г + 10n (n — число лет).
- Жиры растительного и рыбного происхождения: рыбий жир 1–3 г на 1 год жизни, или эквивалент по жирной рыбе без тепловой обработки и желателно без замораживания (малосольная сельдь, растительное, оливковое масло, также 1–3 г на 1 год жизни).
- Молочные продукты: молоко, кефир 500–600 мл в сутки, из них 50–200 мл продукта с пробиотиками.
- Разные овощи (кроме картофеля), фрукты, желателно нескольких цветов ежедневно. Количество в сумме от 100 г (в 1 год) до 50 г на 1 год жизни (старшие возрастные группы).
- Картофель, разнообразные каши, макаронные изделия, хлеб и выпечка — основной энергетический «паек», дозируется в зависимости от физической нагрузки и состояния питания ребенка в диапазоне от 50 до 150 г готовых блюд на 1 год жизни.
- Пак «вкусностей» желателно использовать только в целях поощрения ребенка, преимущественно в конце основных приемов пищи и в минимальных количествах. Желателно минимизировать сласти и применять в качестве привлекательных вкусов мед, домашние заготовки на основе ягод, особенно брусники, клюквы, черники, смородины, любимые ребенком фрукты или соки, черный горький шоколад.

В комплексной терапии часто болеющих детей используются **адаптогены** и **биогенные стимуляторы** — вещества, повышающие общую сопротивляемость организма. К ним относятся продукты растительного или животного происхождения, а также синтетические препараты, созданные

на основе природных аналогов, ускоряющие репаративные и регенеративные процессы в организме.

В качестве адаптогенов могут быть использованы **апилак, апилактоза, апиликвирит, политабс, прополис, экстракты элеутерококка, заманихи, лимонника китайского, аралии, корня женьшеня, эхинацеи пурпурной, пантокрин** и др.

Их целесообразно применять весной, при выраженных колебаниях погоды, в течение 1–3 нед после перенесенных заболеваний. Следует отметить, что противопоказаниями к назначению адаптогенов являются повышенная возбудимость, эпилепсия, артериальная гипертония.

Коррекции неспецифических факторов защиты способствуют **негормональные анаболические средства**. Негормональный анаболик оротат калия оказывает неспецифическое общестимулирующее действие. Оротовая кислота является одним из предшественников пиримидиновых оснований, необходимых для синтеза нуклеиновых кислот. Стимулируя белковый синтез, **оротат калия** усиливает метаболические, репаративные и регенеративные процессы в организме. Однако применение оротата калия в высоких дозах на фоне низкобелковой диеты может привести к развитию дистрофических изменений в печени.

Следует особо подчеркнуть, что стероидные анаболические средства (**неробол, ретаболил**) не следует использовать для общестимулирующего воздействия у часто болеющих детей из-за высокого риска развития серьезных побочных эффектов.

С лечебной и профилактической целью широко применяются так называемые стимулирующие и общеукрепляющие средства — адаптогены растительного происхождения — фитоадаптогены: таблетки и настойка **женьшеня**; экстракт **элеутерококка** (препарат «Элтон», содержащий экстракт элеутерококка, цветочную пыльцу, витамины Е и С). Многолетние исследования выявили их высокую профилактическую эффективность, вследствие чего их рекомендуется применять длительными курсами в межэпидемический период, а также в качестве общеукрепляющего, детоксифицирующего компонента в комплексной терапии гриппа и ОРЗ.

Из отечественных препаратов растительного происхождения следует упомянуть **гипорамин** — экстракт листьев **облепихи**, применяемый в виде таблеток, раствора или мази. Показано ингибирующее действие гипорамин на вирусную нейраминидазу и стимулирующее влияние на продукцию интерферона. Препарат эффективен не только для профилактики, но и для лечения гриппа и ОРЗ.

В сезон простудных заболеваний не следует забывать и о местных средствах защиты, среди которых отлично зарекомендовала себя мазь

Пиносол. Пиносол разработан на основе растительных средств и не имеет системных побочных эффектов. В состав мази входят компоненты эфирных масел лекарственных растений: сосны, эвкалипта, чабреца, мяты, хорошо известные своим антисептическим, антимикробным и иммуностимулирующим действием. Целебную силу лекарственных растений традиционно используют для укрепления здоровья и защиты от простудных и инфекционных заболеваний.

Мазь Пиносол активно используется для лечения острого и хронического насморка и защиты слизистых носа от адгезии бактерий и вирусов, вызывающих простуду и грипп. Современная упаковка – туба удобна в применении. Мазь наносят внутрь носа 1–2 раза в день. Мазь Пиносол рекомендована для надежной защиты слизистых носа от вирусов простуды и гриппа в сезон простудных заболеваний.

Интерферогенной и, следовательно, антивирусной активностью обладают лекарственные растения **арника, мать-и-мачеха, омела белая, кубышка желтая.** Их используют в виде отваров и настоев, они сокращают длительность заболевания, ослабляют выраженность синдрома интоксикации и снижают вероятность бактериальных осложнений.

Большую популярность приобрела ароматерапия, при которой лечебное воздействие оказывают высокоактивные вещества, содержащиеся в парах масел, получаемых из лекарственных растений.

В профилактических целях используются также адаптогены животного происхождения, такие, как **пантокрин** и **линетол**, а также **метилурацил, пентоксил, оротат калия, сафинор.** Эффект препаратов обусловлен усилением синтеза иммуноглобулинов, повышением фагоцитарной активности и завершенности фагоцитоза.

Глава 6

РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ¹

По мнению В.В. Ивановой (2004), одной из приоритетных проблем инфекционной патологии детского возраста является проблема лечения. Несмотря на появление новых медикаментов, расширение лекарственного арсенала, многократное увеличение доз и комбинаций препаратов, прогресса в результатах лечения не отмечено, но увеличилось число случаев лекарственной непереносимости, устойчивости и осложнений терапии. В связи с этим необходимы постоянное совершенствование существующих методов лечения и разработка новых терапевтических подходов. У детей жизненно важна разработка новых технологий этиотропной терапии на основе совершенствования антимикробного и противовирусного лечения.

ОРЗ, при которых поражаются слизистая оболочка полости носа, глотки, гортани, в России, по официальным данным, заболевают 35 млн человек в год. Экономический ущерб от гриппа превышает 5 млрд руб, а от ОРЗ негриппозной этиологии — 20 млрд руб.

Механизмы защиты (иммуноглобулины, ферменты, вырабатываемые клетками слизистой оболочки дыхательных путей) позволяют успешно справляться с агрессивным влиянием возбудителей. Основную функцию берет на себя эпителий слизистой оболочки дыхательных путей, способствуя их уничтожению и удалению.

К важнейшим факторам естественного иммунитета, обеспечивающим защиту организма от широкого спектра инфекционных агентов, относятся интерфероны, противовирусное действие которых, направленное непосредственно на причину заболевания, занимает одно из ключевых мест в борьбе против ОРЗ, поскольку репликация вируса достигает пика на ранних этапах заболевания.

На первом этапе вирусного инфицирования локально (в воротах инфекции) интерферон осуществляет внутриклеточную ингибицию репро-

¹ Глава подготовлена совместно с О.Г. Шульдяковой.

дукции вирусов; удаление инфицированного материала; защиту незараженных клеток. Однако не всегда исход может быть благоприятным, а описанные эффекты оказываются недостаточными для прекращения инфекционного процесса. В результате развивается острое или хроническое заболевание с продукцией ранних цитокинов. При активации CD4⁺-, CD8⁺-клеток развивается специфический, опосредованный Т-, В-клеточный иммунный ответ, переходящий в адаптивный, протекающий с продукцией про- и/или противовоспалительных цитокинов.

Несмотря на весьма обширный список лекарственных препаратов, ОРЗ и грипп остаются плохо контролируемыми инфекциями. Одной из причин этой парадоксальной ситуации следует считать нерациональную фармакотерапию, проводимую без учета фармакодинамики и фармакокинетики применяемых препаратов. Другие причины связаны с множеством возбудителей, отсутствием вакцин (за исключением гриппа) для специфической профилактики, скоростью и массовостью поражений, смешанным характером инфекций, изменчивостью антигенных свойств вирусов и развивающейся резистентностью к препаратам.

Целесообразно разделить рациональную фармакотерапию на 2 периода, выделив препараты первой линии защиты и поддерживающую (усиливающую) терапию.

Период сезонного подъема заболеваемости ОРЗ: на первый план выступают санитарно-оздоровительные мероприятия (особенно для групп повышенного риска), средства специфической профилактики (вакцинация против гриппа) и использование (по выбору) средств, повышающих неспецифическую резистентность организма (иммуномодуляторы, адаптогены, поливитамины и др.). Во время сезонного подъема заболеваемости в первую очередь следует использовать препараты первой линии защиты: химиопрепараты, интерфероны и их индукторы. Наряду с этим целесообразно использовать поддерживающую терапию с применением препаратов, активирующих естественный иммунитет (адаптогены, фитопрепараты, некоторые гомеопатические препараты, такие, как ифлюцид).

В случае уже начавшегося заболевания: в течение 48 ч после появления первых признаков болезни следует применять интенсивную этиотропную терапию (рибомунил, ликопид, биостим, полиоксидоний), затем основными становятся средства иммунокорректирующей, патогенетической и симптоматической (поддерживающей) терапии (антигриппин, жаропонижающие, противокашлевые, бронхолитические и антигистаминные препараты).

В последние годы доля вирусной патологии человека возрастает. Такая насыщенность биосферы вирусами не может не быть связанной с широким вовлечением вирусов в патологические процессы (вирусные инфек-

ции дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта, кожных покровов и слизистых оболочек).

Все биосинтетические процессы вирусов происходят в клетках макроорганизма, поэтому избирательно уничтожить вирус лекарственными препаратами, не повредив клетку-хозяина, невозможно.

В связи с этим противовирусные препараты должны иметь *широкий спектр противовирусной активности, низкую токсичность, отсутствие отрицательного влияния на иммунитет, способность подавлять размножение вируса.*

Этиотропная терапия частой респираторной заболеваемости является наиболее эффективной. Принцип создания современных противовирусных препаратов основан на достижении высочайшей селективности, когда препарат конструируется точно в соответствии с доменом вирусного белка. К наиболее изученным химиопрепаратам такого действия относятся в первую очередь **ремантадин** и **амантадин**. В педиатрической практике применяется ремантадин в сиропе со специальным матричным носителем, усиливающим противовоспалительное действие и снижающим токсичность (**альгирем**). Ремантадин почти в 10 раз активнее амантадина. Он применяется для профилактики и лечения гриппа А в период эпидемий у взрослых и детей в возрасте 2 лет и старше, а также оказывает антиоксидантное действие при гриппе А и В. Антивирусный эффект ремантадина реализуется путем ингибирования мембранного синтеза протеина М² вируса гриппа А, выполняющего функцию протонного насоса. При этом нарушается процесс репродукции и сборки полноценных вирионов. Одним из основных механизмов антиоксидантного действия ремантадина является его способность защищать организм от развития капилляротоксикоза и связанных с ним нарушений проходимости сосудов.

Ремантадин блокирует слияние оболочки вируса с мембранами эндосом и предотвращает передачу генетического материала в цитоплазму клетки. Препарат также угнетает выход вирусных частиц из клетки, т. е. прерывает транскрипцию генома вируса. При других ОРЗ он неэффективен. Опыт массового применения препарата в течение 20 лет показал его эффективность, особенно при сезонной профилактике (до 90% защиты) и при назначении в первые дни заболевания, тем не менее высокая токсичность и быстрое развитие устойчивости вирусов к ремантадину ограничивают его применение. В последние годы на основе ремантадина создан новый препарат **полирем**, представляющий собой его полимеразную форму.

Из других препаратов следует упомянуть известный отечественный препарат **дейтифорин** — синтетический препарат класса бициклотенов, по эффективности сопоставимый с ремантадином, но менее токсичный. Дейти-

форин обладает противовирусной активностью не только в отношении вируса гриппа А, но и парагриппа 3-го типа и респираторно-синцитиального вируса. Лечение дейтифоринем сокращает лихорадочный период и ускоряет выздоровление. Особое место занимает синтетический препарат класса аномальных нуклеозидов с широким спектром активности в отношении многих ДНК- и РНК-содержащих вирусов — **рибавирин (рибамидил)**. Рибавирин относится к классу ингибиторов протеаз. Проходя через клеточные мембраны, рибавирин метаболизируется, превращаясь последовательно в моно- и трифосфат. Как конкурентный ингибитор инозинмонофосфатдегидрогеназы он тормозит синтез вирусных ДНК и РНК. Хотя препарат обладает высокой эффективностью, токсичность и недостаточно изученный механизм действия ограничивают его использование в клинической практике. Применение рибавирина в виде аэрозольных ингаляций у детей с риносинцитиальной инфекцией ликвидирует основные симптомы заболевания. Неплохие результаты получены при лечении рибавирином гриппозной пневмонии. К группе химиопрепаратов относится также **арбидол** — синтетический химиопрепарат класса гидрохинонов, применяемый для лечения гриппа как А, так и В. Помимо противовирусного действия, арбидол обладает интерферониндуцирующей и иммуномодулирующей активностью. К этой же группе относится и **адапромин** — синтетический препарат класса адамантанов, разрешенный для применения в качестве профилактического и лечебного средства при гриппе А и В и превосходящий по спектру противовирусной активности ремантадин и дейтифорин. Адапромин активен в отношении ремантадинрезистентных штаммов вируса гриппа А.

Создание принципиально новых препаратов — **озельтамивира (тамифлю)** и **занамивира (реленца)** явилось достижением в области фармакотерапии гриппа. Оба препарата блокируют ключевой фермент репликации вирусов гриппа А и В — нейраминидазу. При ингибировании этого фермента нарушается способность вируса проникать в здоровые клетки, а также выход вирионов из инфицированных клеток. Это приводит к ограничению распространения инфекции в организме. Препараты характеризуются системностью действия, не вызывают развития резистентности, их применение резко снижает частоту вторичных бактериальных осложнений. Раннее назначение занамивира высокоэффективно (более 80%) для профилактики гриппа.

В настоящее время известно более 10 групп препаратов, действие которых основано на подавлении репликации вирусов. Однако их применение в педиатрической практике ограничено высокой токсичностью, так как метаболизм размножающихся вирусов тесно связан с метаболизмом клеток организма-хозяина, воздействие на вирус неизбежно влияет на

клетки растущего и развивающегося организма ребенка. В результате из противовирусных химиопрепаратов разрешено использование в детском возрасте лишь единичных и по строгим показаниям (ремантадин, альгирем, рибавирин, арбидол).

По мнению О.И. Киселева (2004), **ремантадин** и **арбидол** имеют «разные точки приложения» в репликативном цикле вируса, что в отдельных случаях позволяет применять их вместе для интенсивного лечения.

Противовоспалительную активность имеют антибиотики местного действия: **биопарокс**, **гексорал**, **эреспал**.

В исследованиях показано, что **эреспал (фенспирид)** обладает многогранными фармакологическими свойствами, направленными на подавление воспаления в дыхательной системе. По данным Н.А. Коровиной, А.А. Лебедево и других специалистов, препарат весьма эффективен при респираторных заболеваниях, включая бронхиты и бронхолиты у детей раннего возраста. Показана также целесообразность его применения и при ЛОР-патологии у детей [Балясинская Г.Л. и др., 2000] при синуситах и обострении хронических воспалительных процессов в придаточных пазухах носа. Подчеркивается и его благоприятное влияние на показатели функции внешнего дыхания и газообмен, а также на мукоцилиарный клиренс. Препарат применяют у детей в суточной дозе 4 мг/кг в 2–3 приема в виде сиропа.

В.М. Свистушкин (2005) показал быстрое уменьшение выраженности и исчезновение патологических проявлений при терапии эреспалом у больных с острыми воспалительными заболеваниями верхних дыхательных путей. К 7-му дню наблюдения у детей уже не было симптомов заболевания, а также не наблюдалось затяжных форм и развития осложнений. У детей с инфекционными заболеваниями нижних дыхательных путей препарат, воздействуя на ключевые звенья воспалительного процесса, уменьшает отек и гиперсекрецию, мукоцилиарный клиренс, противодействуя бронхообструкции. Улучшаются отхождение мокроты и облегчается кашель.

Применение **эреспала** у пациентов с воспалительными изменениями слизистой оболочки носа и околоносовых пазух [Носуля Е.В. и др., 2005] показало его эффективность в отношении патофизиологических механизмов воспаления слизистой оболочки верхних и нижних дыхательных путей. Препарат способствует быстрому купированию основных симптомов, восстановлению носового дыхания и мукоцилиарного транспорта. С.В. Лукьянов показал эффективность препарата при острых респираторных заболеваниях и острых отитах. Установлено избирательное противовоспалительное действие на дыхательные пути, что проявилось уменьшением количества и вязкости мокроты в результате снижения ее секреции, повышения мукоцилиарного клиренса и ослабления кашлевого рефлекса.

Механизм действия обусловлен уменьшением продукции метаболитов арахидоновой кислоты и внутриклеточной концентрации кальция, что приводит к снижению активности фосфолипазы A_2 . Из всех цитокинов, участвующих в воспалении, эреспал ингибирует синтез ФНО-альфа, снижает продукцию ИЛ-2, -3, -4. Препарат способен снижать образование ИЛ-8 и хемоаттрактантных факторов, препятствуя миграции клеток воспаления, уменьшая вторичную альтерацию. Эреспал позволяет повысить эффективность медикаментозной терапии, ускорить выздоровление, избежать присоединения осложнений и назначения системных антибиотиков.

В лечении заболеваний дыхательных путей В.С. Козлов использовал **биопарокс**, который показал высокую эффективность при снижении частоты применения антибиотиков системного действия. Биопарокс можно рассматривать как препарат выбора при лечении заболеваний ЛОР-органов (синусит).

Для экстренной профилактики рино-, корона-, аденовирусных инфекций и защиты групп риска (дети, лица пожилого возраста) показаны **препараты интерферона**. Препараты интерферона являются значимой составляющей комплексной терапии гриппа и других ОРЗ. Точкой приложения интерферона являются вирусные мРНК, которые блокируются интерферониндуцированными белками, что приводит к остановке трансляции вирусных белков и, следовательно, к подавлению репродукции вируса. Данный механизм универсален при всех респираторных вирусных заболеваниях. Кроме того, интерфероны потенцируют вирус-индуцированный апоптоз, ускоряя его и не давая сформироваться многочисленному полноценному вирусному потомству.

Продолжительность лечения препаратами интерферона, дозы и лекарственная форма препарата определяются целью применения (профилактика или лечение) и тяжестью заболевания. Клинический эффект в качестве средства неспецифической профилактики, а также для лечения в первые часы заболевания получен при применении **реаферона, реалдирона, роферона А, интрона А, вэллферона, человеческого лейкоцитарного интерферона**. Указанные препараты применяют интраназально, внутримышечно, а также в виде аэрозолей.

Кроме моновалентных препаратов интерферона созданы комбинированные препараты, в состав которых входят дополнительные компоненты, улучшающие фармакодинамику и повышающие их эффективность.

Так, в состав препарата **гриппферон** входят рекомбинантный интерферон, поливинилпирролидон, полиэтиленоксид и трилон Б. Препарат применяется в виде капель в нос для профилактики и лечения гриппа и других ОРЗ у детей (с 1 года) и взрослых, включая беременных женщин.

Лейкинферон представляет собой комплекс цитокинов (интерферона, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12, ФНО и др.), выделяемых лейкоцитами, индуцированными вирусными агентами. Указанный комплекс цитокинов составляет функциональную группу, участвующую в регуляции первой фазы иммунного ответа. Моделируя активность иммунных эффекторов-макрофагов, Т-хелперных лимфоцитов и нейтрофильных гранулоцитов, препарат повышает напряженность противомикробного и противовирусного иммунитета, ускоряя выздоровление.

Из интерферонов в педиатрической практике широко используется **виферон** — комплексный противовирусный препарат, состоящий из рекомбинантного альфа-интерферона, витаминов Е и С; применяется в ректальных свечах, в виде мази и геля, обладает противовирусной, иммуномодулирующей активностью. Препарат ингибирует репликацию вирусов; нормализация иммунного статуса осуществляется в результате иммуномодулирующей активности интерферона.

Пролонгированная терапия **вифероном** в течение 2,5 мес позволила уменьшить в 2–5 раз частоту ОРЗ, сократить в 3–4 раза длительность острого периода заболевания, уменьшить выраженность клинических проявлений и частоту осложнений. При этом период клинического благополучия увеличился в 4–7 раз. Заболевания протекали в легкой форме, смягчались гипертермические реакции и проявления интоксикации, уменьшались интенсивность, приступообразность, навязчивость и продолжительность кашля. Наряду с клиническим эффектом наблюдалась оптимизация показателей иммунитета: восстановление CD3, -4-Т-лимфоцитов, усиление фагоцитарной активности гранулоцитов, увеличение продукции сывороточного IgA, IgG, усиление продукции интерферона [Малиновская В.В. и др., 2005].

Выпускается в свечах по 150 000 МЕ, 500 000 МЕ, 3 000 000 МЕ. Все варианты виферона содержат токоферола ацетат и аскорбиновую кислоту в терапевтически эффективных дозах.

Индукторы интерферонов

Наряду с традиционными методами профилактики и лечения гриппа и ОРЗ целесообразно использование средств, активирующих естественный иммунитет, стабилизирующих и корригирующих адаптивный иммунитет и восстанавливающих систему цитокинов. К таким лекарственным средствам относится новое поколение весьма перспективных индукторов эндогенного интерферона. Антивирусная активность совпадает с ранее выявленной активностью экзогенных интерферонов, но индукторы интерферо-

на не требуют многократного введения, не обладают антигенностью, у них отсутствуют побочные эффекты, свойственные препаратам интерферона. Наконец, некоторые индукторы интерферона обладают уникальной способностью «включать» синтез интерферона в определенных популяциях клеток и органах, что в ряде случаев имеет определенные преимущества перед поликлональной стимуляцией иммуноцитов интерферонами. Индукторы интерферона хорошо сочетаются с химиопрепаратами, антибиотиками, иммуномодуляторами, препаратами интерферона и др.

В настоящее время проходит испытание детской дозировки нового отечественного препарата **кагоцел** компании ООО «НИАРМЕДИК ПЛЮС», который хорошо зарекомендовал себя как эффективное средство профилактики и лечения гриппа и других ОРВИ.

Кагоцел синтезирован на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы и низкомолекулярного природного полифенола, выделенного из семян хлопчатника. В противоположность большинству индукторов ИФН кагоцел стимулирует длительную продукцию ИФН. При однократном применении препарата ИФН циркулирует в организме пациента на терапевтическом уровне в течение 1 недели, что позволяет использовать кагоцел в профилактических целях, а также для лечения гриппа и ОРВИ.

Рандомизированные слепые плацебо-контролируемые многоцентровые клинические испытания эффективности препарата кагоцел при лечении гриппа и других ОРВИ, а также для их профилактики проводились на базе НИИ гриппа РАМН (С.-Петербург), НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН (Москва) и Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (С.-Петербург) в период 2000–2003 гг.

В результате клинического исследования терапевтической активности кагоцела было показано:

1. Кагоцел при применении в период до 96 часов от начала болезни оказывает выраженный терапевтический эффект при неосложненном гриппе: нормализация температуры в первые 24–36 часов после начала лечения кагоцелом наблюдалась у 70% пациентов, а в группе больных, получавших плацебо у 25%. Исчезновение симптомов интоксикации в эти же сроки отмечали 64% и 20% больных соответственно.
2. Кагоцел оказывает выраженный положительный эффект при гриппе, осложненном ангиной: у 92% больных, получавших кагоцел в комплексной терапии, температура нормализовалась через 24–36 часов и купировались воспалительные изменения в ротоглотке, тогда как при приеме плацебо облегчение состояния наблюдалось лишь у 40% больных.
3. Положительное действие кагоцела при других ОРВИ (парагрипп, аденовирусное заболевание) проявляется в сокращении лихорадочного

периода, укорочении и смягчении симптомов интоксикации почти у 90% пациентов, а при приеме плацебо у 40% заболевших.

4. Мониторинг ИФН-статуса и анализ полученных результатов показывает, что препарат кагоцел способен активно индуцировать продукцию интерферона и нормализовывать основные показатели системы ИФН при лечении больных неосложненным и осложненным гриппом и другими ОРЗ. Основные результаты применения препарата кагоцел для профилактики гриппа/ОРВИ:

Клинические испытания эффективности профилактического приема кагоцела в период сезонного подъема заболеваемости ОРВИ/гриппом показали достоверное снижение более чем в 2,5 раза заболеваемости ОРВИ/гриппом. У принимавших профилактически кагоцел в случае возникновения ОРВИ/гриппа отмечается более легкое течение заболевания и уменьшение в 2 раза осложненных форм. Профилактическое назначение кагоцела в коллективах может приводить к снижению (прекращению) циркуляции респираторных вирусов в этих коллективах.

Во всех исследованиях было отмечено отсутствие побочных эффектов и хорошая переносимость препарата. Такой профиль безопасности объясняется особенностями фармакокинетики препарата: кагоцел при приеме внутрь слабо всасывается в желудочно-кишечном тракте и менее 20% от принятой дозы попадает в кровоток.

К высокомолекулярным индукторам интерферона относятся также синтетический препарат **полудан** (представляет собой комплекс полиадениловой и полиуридиловой кислот) и **ридостин** (представляет собой дуспиральную РНК природного происхождения, полученную из лизата киллерных дрожжей *Saccharomyces cervisiae*). **Полудан** показан при аденовирусных поражениях глаз и применяется в виде глазных капель. **Ридостин** рекомендуется в качестве профилактического средства при гриппе и ОРЗ (аппликации в нос). Кагоцел дает лечебный эффект при гриппе и герпесвирусной инфекции. Основным достоинством индукторов интерферона является отсутствие зависимости клинического эффекта этих препаратов от возбудителя ОРЗ.

Для лечения и профилактики респираторных заболеваний (вызванных вирусами парагриппа, риновирусами, респираторно-синцитиальным вирусом, аденовирусами, вирусом гриппа) показано применение низкомолекулярного индуктора интерферона **амиксина** (класс флуоренонов). В детской практике он применяется начиная с 7-летнего возраста. Последствие препарата сохраняется до 2 нед.

Наиболее детально изучен в клинике отечественный синтетический низкомолекулярный индуктор интерферона **метилглюкамина акридо-ацетат**

(циклоферон)¹. Кроме того, проведено всестороннее исследование его безвредности и эпидемической эффективности. **Циклоферон** представляет собой низкомолекулярное синтетическое вещество класса гетероароматических соединений. В качестве средства экстренной профилактики гриппа и ОРЗ циклоферон применяла О.Г. Шульдякова (2004) у детей и подростков во время сезонных подъемов заболеваемости в условиях контролируемого эпидемиологического опыта. Ею показано, что из 320 человек, получавших циклоферон в качестве средства экстренной профилактики ОРЗ и гриппа, заболели лишь 43 человека (15,5%). Циклоферон как препарат этиотропного действия наиболее целесообразно применять в детских коллективах для экстренной профилактики во время начавшегося подъема заболеваемости ОРЗ и гриппом. Циклоферон дает бифункциональный эффект: он способен подавлять репродукцию широкого спектра возбудителей ОРЗ (ортомиксовирусы, парамиксовирусы, аденовирусы, коронавирусы и др.) и вместе с тем оказывает выраженное иммунокорректирующее действие, устраняя нарушения системы иммунитета (вторичные иммунодефициты), столь характерные для респираторных вирусных инфекций. Для лечения тяжелых и осложненных форм гриппа и ОРЗ рекомендуется парентеральное введение циклоферона, который хорошо сочетается с другими препаратами для лечения гриппа и ОРЗ и не вызывает побочных явлений. Показана стимуляция иммунного ответа при совместном использовании противогриппозных вакцин и циклоферона.

Циклоферон в таблетках предложено использовать в качестве иммунотропного препарата в комплексном лечении больных бронхиальной астмой с целью снижения уровня IgE и уменьшения рецидивов и повторных эпизодов обструкции.

Респираторные заболевания являются причиной экспираторного удушья. Применение циклоферона снижало частоту ОРЗ у 71% больных с бронхиальной астмой, а у 57% пациентов снизилось число обострений. В целом за год число обострений бронхиальной астмы снизилось с 7,1 до 5,2 случая, а частота ОРЗ — с 7,4 до 3,8 раза [В.В. Ботвиньева, 2003].

В многоцентровых пострегистрационных исследованиях эффективности циклоферона (таблетированной формы) при ОРЗ и гриппе (выборка

¹ За разработку технологии, организацию промышленного производства и внедрение препаратов циклоферона в медицинскую практику коллектив авторов удостоен премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники за 2003 г. с присвоением почетного звания лауреата премии Правительства Российской Федерации. Постановление Правительства РФ № 85 от 16.02.2004 г.

Более подробно см.: Романцов М.Г. Респираторные заболевания у детей. Этиопатогенез, клиника, фармакотерапия. — М.: Изд. дом «Русский врач», 2003. — С. 88–108.

Табл. 6.1. Сводные результаты по профилактической эффективности циклоферона в эпидемические сезоны 2002/2003 и 2003/2004 гг.

Место проведения	Выборка	Результаты
г. Иваново (взрослые)	517 человек	Заболели 15,5% получавших циклоферон, 84,3% — поливитамины. Индекс эффективности (по Т.А. Семеновко) 5,4. Показатель защиты — 82,0%
Омск (дети 4–16 лет)	320 получали циклоферон; 102 получали поливитамины; 95 — лечение ОРЗ циклофероном	Заболели 18,9% получавших циклоферон, 54,5% — поливитамины. Индекс эффективности — 2,9. Показатель защиты — 65,0%
Чита (дети 6–16 лет)	437 человек 270 получали циклоферон; 167 — поливитамины	Заболели 8,8% получавших циклоферон, 18,5% — поливитамины. Индекс эффективности — 2,1. Показатель защиты — 52,0%
Пятигорск (подростки) 450 человек	450 человек. 300 получали циклоферон; 150 — поливитамины	Индекс эффективности — 2,7. Показатель защиты — 62,9%. Снижение уровня заболеваемости в 2,7 раза у подростков, получавших циклоферон
Ленинградский военный округ (подростки 17–18 лет)	300 получали циклоферон; 100 — поливитамины	Заболели 26,7% получавших циклоферон, 45,4% получавших поливитамины, 68,6% получавших плацебо. Индекс эффективности — 2,6. Показатель защиты — 61,0%
Москва (школьники и дошкольники) 16 000 человек	3000 человек. 1500 получали циклоферон; 1000 — поливитамины; 500 получали плацебо	Индекс эффективности — 2,3. Показатель защиты — 58,3%. Снижение уровня заболеваемости в 2,9 раза
Саратов (дети 3–14 лет)	9299 получали циклоферон; 6701 — плацебо 706 человек. 506 получали циклоферон; 145 — поливитамины	Заболели 85,6 на 1000 чел, получавших циклоферон; 206,9, на 1000 чел, получавших поливитамины. Индекс эффективности — 2,42. Показатель защиты — 58,6%. Снижение уровня заболеваемости в 2,4 раза у детей, получавших циклоферон
ИТОГО	21 510 человек	Индекс эффективности — 2,9 (колебания от 2,4 до 3,4). Показатель защиты — 62,8% (колебания от 58,5 до 67,1). Снижение уровня заболеваемости в 2,9 раза у получавших циклоферон (колебания от 2,4 до 3,4)

составила более 22 000 человек) мы установили индекс эффективности препарата, равный 2,9 (колебания от 2,4 до 3,4) при показателе защиты 62,8% (колебания от 58,5 до 67,1%). Установлено снижение респираторной заболеваемости более чем в 2,9 раза (табл. 6.1).

Схема введения препарата с целью экстренной профилактики ОРЗ:

Детям до 7 лет: по 300 мг (2 таблетки) на 1-й, 2-й, 4-й, 6-й, 8-й дни и далее с интервалом в 72 ч еще 5–7 приемов.

Детям старше 7 лет по 600 мг на 1-й, 2-й, 4-й, 6-й, 8-й дни и далее через 72 ч по 300 мг еще 5–7 приемов.

О.А. Тихоненко (2005), проводя сравнительно-контролируемое исследование по оценке эффективности циклоферона для профилактики ОРЗ у часто болеющих детей, показала ее эффективность у 91%. Снижение заболеваемости в 2 раза наблюдалось у детей, получавших циклоферон.

В исследованиях А.В. Кокуева и Е.И. Сомовой (2005) индекс эффективности составил 10,7 при показателе защиты 91,0%.

В Саратовской области (О.Г. Шульдякова) объектом исследования были дети, посещающие дошкольные и школьные коллективы (возраст от 3 до 14 лет). В табл. 6.2 представлены сравнительные данные профилактической эффективности циклоферона в отношении ОРЗ в период сезонного подъема заболеваемости. Выборка включала 706 человек. Заболеваемость в группе детей, получавших циклоферон, в 2,4 раза ниже, чем в группе сравнения. Индекс эффективности и показатель защиты составили, соответственно 2,42 и 58,6%.

Табл. 6.2. Профилактическая эффективность циклоферона в отношении ОРЗ у детей в период сезонного подъема заболеваемости 2003–2004 гг.

Препарат		Заболевшие ОРЗ	
		Число детей	На 1000
Циклоферон	1-я группа, n=561	48	85,6
Ревит	2-я группа, n=145	30	206,9
Итого...	706	78	110,5

Профилактическая эффективность циклоферона при острых респираторных заболеваниях у часто болеющих детей подтверждается снижением числа обострений на 1 ребенка, средней продолжительности одного обострения. Среди часто болеющих детей, получавших циклоферон, 55% ни разу не болели в течение года, тогда как в группе часто болеющих детей, не получавшей циклоферона, 90% детей продолжали болеть.

Нами пролечено циклофероном 130 часто болеющих дошкольников в возрасте от 3 до 6 лет. Контрольную группу составили 70 детей того же возраста с аналогичной заболеваемостью ОРЗ, которые получали только симптоматическое лечение (полоскания, капли в нос, антигистаминные средства, жаропонижающие по показаниям, физиотерапия, адаптогены). Антибактериальные средства в начале наблюдения в обеих группах не применялись. Эффективность терапии оценивали каждый день по клиническим симптомам. Терапию считали эффективной при исчезновении заложенности носа, уменьшении кашля, слизисто-гнойного отделяемого из носа, нормализации температуры, отсутствии осложнений, а также при нормализации лабораторных данных. Достоверный клинический эффект при применении циклоферона у детей с ОРЗ отмечен в первые дни болезни в виде улучшения общего состояния, исчезновении заложенности носа, уменьшения продолжительности лихорадки, интоксикации, катарального синдрома.

Применение циклоферона способствовало сокращению продолжительности заболевания ОРЗ: длительность заболевания в основной группе составила в среднем 7, а в контрольной группе 13 дней. Под влиянием циклоферона уменьшились осложнения, в контрольной группе осложнения наблюдались в виде синусита, отита, трахеобронхита, что потребовало назначения антибиотиков. В группе детей, получавших циклоферон, осложнений не было.

Таким образом, применение циклоферона у часто и длительно болеющих ОРЗ детей способствует снижению заболеваемости ОРЗ в 2,5 раза, уменьшению продолжительности заболевания, снижению частоты обострений ОРЗ. Уменьшается общее число дней нетрудоспособности родителей по уходу за ребенком, частота использования антибиотиков и потребность в госпитализации.

И.Л. Высочина (Днепропетровск, 2005) изучила клинико-иммунологическую эффективность циклоферона у детей с ОРЗ в интеркуррентном периоде на этапе иммунореабилитации. Под наблюдением находились 92 ребенка в возрасте от 3 до 14 лет. Основную группу составили 54 ребенка, часто болеющих ОРЗ, а в группу контроля вошли 38 эпизодически болеющих детей. Все часто болеющие дети более 6 раз за период сталкивались с ОРЗ длительностью более 14 дней. В 38,5% случаев 10 часто болеющих детей школьного возраста за тот же период 2–3 раза заболевали острым бронхитом.

В группу дошкольного возраста (от 3 до 6 лет) включено 28 (51,9%) часто болеющих детей и 20 человек (52,6%), эпизодически болеющих ОРЗ. В группу школьного возраста (от 7 до 14 лет) вошли 26 детей (48,1%), часто болеющих ОРЗ, и 18 (47,4%) эпизодически болеющих детей.

В интеркуррентном периоде у всех часто болеющих детей сохранялся синдром периферической лимфаденопатии, у 57,1% — астенический

синдром, а у 35,7% были проявления синдрома хронической интоксикации.

У часто болеющих детей дошкольного возраста по сравнению с показателями детей, эпизодически болеющих ОРЗ, абсолютное и относительное содержание CD3+, CD4+, CD8+ ($p < 0,05$) было ниже. У часто болеющих детей дошкольного возраста концентрация CD22+-лимфоцитов, содержание сывороточного Ig A, субклассов IgG3, IgG4 в сыворотке крови оставались низкими, по сравнению с группой эпизодически болеющих детей ($p < 0,01$).

Установлены достоверные корреляционные связи ($p < 0,05$) между иммунологическими и некоторыми клинико-anamnestическими показателями у часто болеющих детей дошкольного возраста. Так, уровень лейкоцитов в периферической крови коррелировал с абсолютным и относительным количеством лимфоцитов ($r = 0,8830$; $r = 0,8998$), относительное количество CD3+ ($r = 0,6072$) — с абсолютным количеством CD4+ ($r = 0,5844$) и CD8+ ($r = 0,4877$), абсолютное и относительное количество CD22+ ($r = 0,4187$, $r = 0,6950$) — с содержанием в сыворотке крови IgA ($r = 0,4979$) и IgG ($r = 0,5192$) — с ИЛ-1 ($r = 0,4690$).

Уровень CD3+ в сыворотке крови коррелировал ($p < 0,01$) с концентрацией IgA ($r = 0,3905$), IgG ($r = 0,5335$), относительным и абсолютным содержанием CD22+ ($r = 0,6731$, $r = 0,8531$).

Абсолютное количество CD22+-лимфоцитов имело прямую корреляционную связь с кратностью и длительностью эпизодов острых респираторных заболеваний на 3-м и 4-м году жизни ($r = 0,4701$), а концентрация IgG2 находилась в обратной зависимости от длительности ОРЗ на 1-м году жизни ($r = -0,4678$).

Особенности иммунного ответа и установленные корреляционные взаимоотношения подтверждают существование значимых взаимосвязей между всеми звеньями иммунитета, а характер изменений свидетельствует об определенном напряжении и функциональной нестабильности иммунной системы у часто болеющих детей в возрасте от 3 до 6 лет в интеркуррентном периоде.

В клеточном звене иммунной системы у часто болеющих детей от 7 до 14 лет в интеркуррентном периоде так же, как и у детей дошкольного возраста, отмечено достоверное снижение содержания CD3+, CD4+, CD8+ ($p < 0,01$) по сравнению с этими показателями у эпизодически болеющих детей.

Особенно значимым было снижение содержания Т-супрессоров на фоне угнетения общего пула Т-лимфоцитов. Отмечалось также значимое достоверное снижение концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-1 и ИЛ-6 ($p < 0,05$).

В гуморальном звене иммунитета у часто болеющих детей школьного возраста концентрация IgA была достоверно высокой, а концентрации IgG2, -G3, -G4 были достоверно низкими ($p < 0,01$).

Корреляционный анализ отразил связь ($p < 0,05$) показателей иммунитета с некоторыми клиническими данными у часто болеющих детей школьного возраста. Так, заболеваемость ОРЗ (на 10-м году жизни) коррелировала с содержанием CD4+ ($r=0,5447$), с концентрацией сывороточного IgA ($r=0,5576$), с содержанием в сыворотке крови ИЛ-1 и ИЛ-6 ($r=0,5982$ и $r=0,6158$ соответственно). Кратность и длительность эпизодов ОРЗ на 12-м году жизни коррелировала с содержанием IgG3 ($r=0,5698$) и IgG2 ($r=0,6434$).

Содержание ИЛ-1 β и ИЛ-6 в сыворотке крови имело связь с факторами отягощенности раннего детства, а именно с симптоматикой экссудативно-катарального и/или лимфатического диатеза ($r=0,5592$) и гипотрофии ($r=0,5240$). Осложненное течение ОРЗ у часто болеющих детей школьного возраста имело обратную связь с иммунорегуляторным показателем ($r= -0,4959$) и относительным содержанием CD3+ ($r= -0,5580$).

Кратность и длительность пневмоний у часто болеющих детей школьного возраста коррелировала ($p < 0,05$) с относительным и абсолютным содержанием CD8+ ($r=0,5650$, $r=0,6908$) и высокой кратностью эпизодов острых бронхитов ($r=0,5572$). Течение острых бронхитов у этих детей имело обратную корреляционную связь ($p < 0,05$) с относительным и абсолютным количеством CD4+ ($r= -0,4268$, но $r= -0,4871$), относительным содержанием CD22+ ($r= -0,4886$) и содержанием ИЛ-6 ($r= -0,4444$).

Таким образом, состояние иммунной системы у часто болеющих детей школьного возраста характеризуется супрессорной направленностью, нарушениями.

Снижение концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-1 и ИЛ-6 в сыворотке крови часто болеющих детей школьного возраста в интеркуррентном периоде, по-видимому, связано с более выраженным влиянием частых и осложненных эпизодов ОРЗ.

Изменения иммунного статуса в интеркуррентном периоде у часто болеющих детей позволили определить этот период как функционально несостоятельный, что обуславливало необходимость проведения специфической иммунной терапии.

По мнению М.В. Ковровой (2005), выбор иммунотропных препаратов — серьезный и ответственный шаг, который должен основываться на убедительных данных об эффективности и безопасности данного вида терапии при конкретных патологических состояниях. Под наблюдением М.В. Ковровой в отделении реабилитации детской больницы № 3 г. Магнитогорска находились 113 детей в возрасте от 1,5 мес до 14 лет (68 мальчиков и 42 девочки), которым назначали циклоферон. Этиология респираторных заболеваний представляет клинический интерес, так как каждый возбудитель оказывает свое поврежда-

ющее воздействие на слизистую оболочку верхних дыхательных путей. У детей от 1 до 7 лет преобладала энтеровирусная, аденовирусная, хламидийная и бактериальная инфекции, что связано с повышенным уровнем IgM (<0,2 г/л), при нормальном уровне IgG (материнских антител с высокой avidностью). Сравнительный анализ заболеваемости по обращаемости за медицинской помощью и при активном выявлении заболевших, а также заболеваемости, подтвержденной результатами лабораторных исследований, показал ее снижение (в 3,1 раза) среди детей, получавших циклоферон, по сравнению с детьми группы сравнения, не получавшими индуктора интерферона. Снижение заболеваемости и тяжести течения зависело от лекарственной формы препарата. У детей, получавших циклоферон в таблетированной форме, оно составило 11,5%, а у детей, получавших циклоферон парентерально, — 6,2%.

Таким образом, установлены отсутствие нежелательных побочных явлений и осложнений и хорошая переносимость препарата. Циклоферон совместим с антибиотиками и средствами традиционного лечения вирусных и бактериальных инфекций, отчетливо влияет на клиническую выраженность и тяжесть респираторных заболеваний. Дети, получавшие циклоферон, чаще переносили заболевание в легкой форме, у них реже наблюдались осложнения. Лечебная и профилактическая эффективность циклоферона в отношении респираторных инфекций зависит от соблюдения рекомендуемых схем приема препарата, а также от способа его введения. Она выше при парентеральном введении.

Нами в течение 2003/2005 гг. в период неустойчивой эпидемической ситуации по ОРЗ и гриппу проведена сравнительная профилактическая оценка эффективности препаратов неспецифического действия на популяционном уровне. Возраст наблюдаемых 16–18 лет, подростки. Выборка включала 3000 человек. Наблюдение велось в течение 6 мес. Рассчитан уровень заболеваемости в промилле (‰) (табл. 6.3), в зависимости от выбора средств неспецифической терапии при проведении медикаментозной профилактики ОРЗ и гриппа.

Табл. 6.3. Уровень заболеваемости в зависимости от применения средств неспецифической профилактики

Препараты	Заболеваемость (‰)			
	ОРЗ, Грипп	Острая пневмония	Бронхит	Суммарная заболеваемость
Циклоферон	48,0	26,0	16,0	30,0
Олиговит+глутаминовая кислота	291,0	72,0	52,0	138,3
Без применения медикаментозных средств	988,0	167,0	51,0	402,0

Среди заболевших ОРЗ подростков, получавших препарат (1-я группа), уровень заболеваемости оказался низким и составил 30 %, тогда как у получавших поливитаминовый комплекс он был в 4,6 раз выше (138,3 %), а в группе лиц, которым не проводилась медикаментозная профилактика (группа контроля), заболеваемость составила 402,0 %.

Можно с уверенностью утверждать, что в настоящее время не существует лекарственных средств для профилактики ОРЗ и гриппа, обеспечивающих полную защиту от этой группы заболеваний. Частота осложнений среди заболевших у лиц, получавших плацебо, составила 11,7%, у подростков, получавших поливитаминовый комплекс, — 6,3% и 9,8% — среди подростков, не получавших медикаментозной профилактики (контроль).

Табл. 6.4. Влияние лекарственных средств на заболеваемость ОРЗ

Степень тяжести	Циклоферон	Препарат		
		Плацебо	Олиговит + глутаминовая кислота	Без препаратов
Легкая (абс./%)	12/85,7	25/73,5	209/71,8	687/69,5
Среднетяжелая (абс./%)	2/14,3	9/26,5	64/21,9	229/23,2
Тяжелая (абс./%)	0/0	0/0	18/6,3	72/7,3
Осложнения (абс./%)	Не было	4/11,7	18/6,3	97/9,8

На фоне приема циклоферона 85,7% наблюдаемых, больных ОРЗ, имели легкую форму, среднетяжелая форма регистрировалась лишь у 14,3% заболевших (табл. 6.4). Прием плацебо привел к смещению тяжести заболевания в сторону большего количества среднетяжелых форм заболевания и осложнений, составив соответственно 26,5 и 11,7%.

Прием реального препарата обеспечивал сокращение сроков длительности основных клинических симптомов заболевания (табл. 6.5), снижение уровня заболеваемости, предотвращал развитие осложнений.

Табл. 6.5. Длительность (в днях) основных симптомов ОРЗ у подростков

Симптом, признак	Препараты, применяемые с целью профилактики			
	Циклоферон	Плацебо	Олиговит	Без препарата
Группа контроля				
Температура	1,4±0,3*	3,3±0,2*	2,8±0,5	3,7±0,4
Интоксикация	1,4±0,2*	3,5±0,4*	3,0±0,7	4,1±0,8
Катаральный синдром	3,5±0,6*	6,2±1,1*	5,5±1,2	6,9±1,3
Частота осложнений	Н/о	11,7	6,2	9,8

* — различия ($p < 0,05$) в сравниваемых показателях.

Кроме того, показано снижение заболеваемости ОРЗ, острой пневмонией, острым бронхитом соответственно в 2,4; 3; 3,4 раза у подростков, получавших циклоферон, тогда как заболеваемость у получавших комплекс поливитаминных препаратов снизилась лишь незначительно.

В табл. 6.6 представлены показатели сравнительной эффективности различных лекарственных препаратов, применяемых у детей с профилактической целью.

Экономическая оценка эффективности фармакотерапии позволяет формировать взаимосвязанные клинические и экономические требования к эффективности, безопасности, совместимости и взаимозаменяемости лекарственных средств по определенным параметрам (табл. 6.7), а также разрабатывать алгоритмы и программы их применения в практике.

Важной характеристикой лекарственного средства является низкий фармакокинетический потенциал, т. е. свойство, позволяющее сочетать его с другими препаратами, вводить его в схемы полихимиотерапии. Нами использован один из пяти основных видов фармакоэкономической оценки лекарственных средств — анализ «затраты — эффективность», представляющий собой тип экономического анализа, при котором производят сравнительную оценку затрат при двух вмешательствах и более, результат которых измеряется в одних и тех же единицах.

При проведении анализа для каждой альтернативной схемы медикаментозного вмешательства рассчитывается соотношение «затраты — эффективность». Более приемлемой с экономической точки зрения является та схема, которая характеризуется меньшими затратами на единицу времени. Это анализ «затрата — эффективность» (*CEA — Cost effectiveness analysis*).

Полученные данные (табл. 6.8) свидетельствуют о том, что профилактическая эффективность применения указанных препаратов, за исключением арбидола, одинакова, индекс эффективности колеблется от 2,0 до 2,9, а эффективность арбидола — 1,6. Стоимость профилактического курса с использованием циклоферона укладывается в 455 рублей, что в 4,4 раза меньше стоимости применения арбидола, амиксина и в 3,8 раза меньше стоимости применения анаферона.

Таким образом, применение циклоферона наиболее экономически оправдано и выгодно с позиций фармакотерапевтической эффективности.

В связи с тем что в последние годы стали говорить о «многоцелевой монотерапии» (Л.Б. Лазебник), когда с помощью одного лекарственного препарата удается добиться нескольких клинических эффектов, что существенно отражается на фармакоэкономических характеристиках препарата, использование циклоферона (из группы индукторов интерферона) обосновано, поскольку он является полифункциональным препаратом, а исследо-

Табл. 6.6. Сравнительная эффективность лекарственных препаратов, применяемых для профилактики ОРЗ у детей

Препарат	Авторы	Цель исследования	Результаты
Ремантадин	В.М. Гагаринова	Экстренная профилактика гриппа и ОРЗ	Снижение заболеваемости в период приема препарата в 1,6–2,7 раза; отсутствие защитного эффекта после окончания эпидемии
Арбидол	Э.П. Корнеева Л.В. Осидак, В.П. Дриневский	Экстренная профилактика гриппа и ОРЗ Снижение внутрибольничной инфекции	Снижение заболеваемости гриппом и ОРЗ в 2,6 раза Снижение внутрибольничной инфекции под влиянием арбидола в 27,4% против 51,4% в контроле
Продигиозан	Л.С. Приймагин	Экстренная профилактика ОРЗ у часто болеющих детей	Снижение числа ОРЗ в 1,8 раза в сравнении с плацебо; уменьшение длительности заболевания на 2 дня
Дибазол	В.М. Гагаринова		Снижение заболеваемости в 1,6 раза, сокращение средней продолжительности одного случая заболевания на 1,4 дня
Читагин	М.Г. Романцов	Профилактика ОРЗ во вновь организованных детских коллективах	Индекс эффективности от 2 до 3,0, показатель защиты от 50 до 67% в зависимости от дозы и метода введения препарата (ингаляционно и интраназально)
Амбен	М.Г. Романцов	Профилактика ОРЗ во вновь организованных детских коллективах	Индекс эффективности составил 4,0 при показателе защиты 75% — ингаляционный путь введения
Реаферон	Э.П. Корнеева	Экстренная профилактика гриппа и ОРЗ	Снижение заболеваемости гриппом и ОРЗ в 2,1 раза
Анаферон детский	Е.В. Образцова	Профилактическая эффективность препарата	Индекс эффективности составил 2,02 при коэффициенте защиты 50%
ИРС-19	В.Ф. Учайкин	Профилактика гриппа и ОРЗ	Частота клинических симптомов сокращалась в 1,8 раза, в сравнении с группой детей, не получавших препарата
Арбидол	О.В. Кладова	Средство профилактики ОРЗ у часто болеющих детей	У часто болеющих детей снижение заболеваемости колебалось от 1,7 до 3,7 раза в зависимости от формы респираторного заболевания

Табл. 6.7. Параметры оценки лекарственных средств

Параметр оценки	Характеристика параметра
Действенность	Доказанное действие лекарственного препарата при его применении
Клиническая и экономическая эффективность	Оценка действия препарата в условиях обычного его применения
Безопасность	Частота и тяжесть нежелательных (побочных) реакций

Табл. 6.8. Стоимость профилактического курса и эпидемиологическая эффективность применения индукторов интерферона

Препарат	Стоимость профилактического курса	CEA — Cost effectiveness analysis	Эффективность применения по уровню снижения заболеваемости
Арбидол	321–00	2006–25	Снижение заболеваемости в 1,7 раза, по сравнению с группой контроля. Индекс эффективности 1,45, при показателе защиты 31,2%
Амиксин	591–00	2037–90	Снижение заболеваемости в 2,7 раза, показатель защиты 53,0%
Циклоферон	132–00	455–17	Снижение заболеваемости в 2,9 раза, показатель защиты 58,3%
Анаферон	347–00	1735–00	Снижение заболеваемости в 2 раза при показателе защиты 50,0%

вания В.О. Полонского (2003) показали, что и здоровые добровольцы, и больные ОРЗ и гриппом чувствительны к циклоферону в 73% случаев.

Состояние микрофлоры кишечника у часто болеющих детей

Рождение ребенка означает переход от стерильных условий внутриутробного развития к существованию в разнообразном мире микроорганизмов. Интенсивная колонизация кожных покровов и слизистых оболочек, контактирующих с внешней средой, ведет к формированию микробиологической системы человека. Сегодня под термином дисбактериоз понимается состояние динамического равновесия, которое определяется физиологическими и иммунологическими особенностями организма хозяина, а также видовым и количественным составом микробных ассоциаций и разнообразием их биохимической активности. Нормальная микрофлора в организме чело-

века выполняет различные функции. Одна из основных функций — защитная, так как бактерии-симбионты человека обладают выраженной антагонистической активностью по отношению к патогенным микроорганизмам. Представители нормальной микрофлоры организма тормозят рост и размножение условно-патогенных и патогенных микроорганизмов — энтеропатогенных кишечных палочек, протеев, сальмонелл, шигелл, стафилококка и др. Участие нормальной микрофлоры кишечника в обменных процессах организма хозяина определяется утилизацией ею непереваренных пищевых соединений, синтезом представителями нормальной микрофлоры кишечника витаминов группы В, витамина К, никотиновой и фолиевой кислот, разнообразных биологически активных соединений. Еще одной важной функцией нормальной микрофлоры кишечника человека является ее участие в формировании иммунобиологической реактивности организма хозяина. В результате антигенной стимуляции микроорганизмами иммунной системы организма человека у него создается и поддерживается общий пул иммуноглобулинов. Нарушение любой из функций приводит к изменению различных видов метаболизма, возникновению дефицита микронутриентов в организме человека и снижению его иммунного статуса. Изменения качественного состава и количественного соотношения в микробиоценозе кишечника, получившие название дисбактериоз, возникают от разнообразных причин: характера питания, возраста, проведения антибактериальной, гормональной, химиотерапии, наличия хронических заболеваний пищеварительного тракта и др. В основе их развития лежит изменение условий обитания в биотопе, в результате чего популяция одного из нескольких видов, составляющих микробиоценоз, получает преимущества для роста и размножения перед своими конкурентами, приобретая доминирующее, не свойственное им положение в микробиоценозе [Миторохин С.Д., 2002].

Т.А. Шишкина (2005) изучала микрофлору кишечника у 96 часто болеющих детей в возрасте от 4 до 6 лет с целью коррекции дисбиоза желудочно-кишечного тракта. В анамнезе у 44,8% матерей наблюдаемых детей были хронические заболевания и у 29,8% из них отмечались обострения этих заболеваний во время беременности. Гестоз первой половины беременности отмечался у 35,5% женщин, гестоз второй половины — у 80,2%, анемия — у 52,8%, угроза прерывания беременности — у 50,9%.

У 78% детей отмечались функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта, на периодическое недомогание жаловались 13,5% детей, у 46,8% наблюдался сниженный аппетит, у 11,4% отмечались изжога, тошнота, у 53,1% — боли в животе, у 46,8% — запоры, у 11,4% — неустойчивый стул. У 8,3% пальпировались спазмированные участки толстой кишки, у 11,4% — умеренное вздутие живота, урчание. У 18,0% детей,

отнесенных к часто болеющим детям, отмечалась прозрачная слизь на поверхности фекалий с неперевавшими частицами пищи. У 73,5% часто болеющих детей наблюдались осложнения в виде бронхита, пневмонии, ларинготрахеита, отита, лимфаденита, синусита. Прием антибактериальных средств потребовался 91,2% детей, а у половины они применялись практически при каждом заболевании.

Эпизодически болеющих детей было 24 (22%) ребенка. У 22,7% детей острые респираторные заболевания сопровождались осложнениями со стороны ЛОР-органов и бронхолегочной системы, антибактериальные препараты применялись у 18,2%.

Бактериологическое исследование выявило нарушение видового и количественного состава микрофлоры кишечника у 88,1% часто болеющих дошкольников. Патогенные микроорганизмы у них не высевались. Выявлены снижение среднего уровня *Lactobacillus* ($p < 0,001$) и повышение *E. coli* со сниженными ферментативными свойствами ($p < 0,01$) по сравнению с показателями у здоровых детей; среди условно-патогенной микрофлоры отмечалось увеличение содержания *Proteus* ($p < 0,01$).

Более чем у 1/3 детей отмечалось незначительное снижение бифидофлоры, у 3,2% бифидобактерии выделялись из минимальных разведений. Кишечная палочка выявлена у 76 детей (79,2%). У 31 (40,8%) из них определено выраженное ее снижение, у 45 (59,2%) — повышение ее количества. Лишь у 20,8% детей содержание соответствовало норме. Эшерихии со сниженной ферментативной активностью определялись у 50 (52,1%) часто болеющих дошкольников, гемолизующие формы кишечной палочки — у 3 детей.

На фоне снижения штаммов облигатных представителей микрофлоры у 48 детей (50,0%) диагностирована контаминация толстой кишки условно-патогенной флорой. Грибы рода *Candida* выявлены у 38,7%, *Proteus* — у 20,4%, *S. aureus* — у 3,2%.

Таким образом, у часто болеющих детей с функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта микробиологические исследования выявили дисбиоз кишечника с увеличением концентрации кишечной палочки со сниженными ферментативными свойствами ($p < 0,01$) и снижением концентрации лактобактерий ($p < 0,001$) по сравнению со значениями у здоровых детей.

В иммунограмме у детей с дисбиозом кишечника отмечено повышение уровня CD+3 ($p < 0,01$), CD+8 ($p < 0,001$) и снижение IgA ($p < 0,001$) в сыворотке крови.

У часто болеющих детей отмечались повышение уровня CD8+ ($p < 0,05$) и снижение IgA ($p < 0,01$) по сравнению с эпизодически болеющими детьми. Признаки значительного иммунного дисбаланса обнару-

жены у 76,7% детей. У 36,7% детей при обследовании отмечались отклонения в составе периферической крови: повышенное количество эозинофилов (более 5,0%) выявлено у 26 детей (23,9%), преимущественно с проявлениями аллергии в анамнезе. Низкий уровень гемоглобина выявлен у 16,5%, моноцитоз — у 15,6% детей.

Дети с установленным диагнозом дисбактериоза кишечника жаловались на периодическое недомогание (27,5%), у 50,0% из них отмечался сниженный аппетит, у 72,7% периодически возникали боли в животе, у 40,9% детей наблюдался запор, на неустойчивый характер стула указывали 54,6% детей. Обложенность языка наблюдалась у 36,4% дошкольников. У 8,3% пальпировались спазмированные участки толстой кишки, у 11,4% — умеренное вздутие живота, урчание. У 18,5% отмечалась прозрачная слизь на поверхности фекалий.

Коррекция дисбиоза кишечника у часто болеющих детей проводится строго индивидуально под контролем лабораторного исследования кала на дисбактериоз, показанного часто и длительно болеющим детям, получавшим много антибиотиков.

В настоящее время выбор биологических препаратов для коррекции дисбактериоза кишечника очень велик. Они представлены препаратами, содержащими живых, но специально обработанных представителей нормальной микрофлоры кишечника (табл. 6.9). К недостаткам пробиотиков относятся нестабильность при хранении, возможность побочных реакций, связанных с аллергическим воздействием компонентов сред наполнения. Для их приживания необходимы определенные условия (рН содержимого кишечника), которые часто отсутствуют при дисбиозе кишечника; пробиотические продукты, содержащие пробиотические культуры, обогащенные различными штаммами пробиотических микроорганизмов (лакто-, бифидобактерии). Пробиотики должны находиться в продукте живыми в большом количестве; сохранять жизнеспособность на протяжении всего срока хранения продукта; выживать в желудочно-кишечном тракте человека; должны приносить пользу здоровью. Содержание пробиотической культуры (функциональный ингредиент) в продукте должно составлять не менее 30% суточной потребности в нем. К достоинствам пробиотиков можно отнести возможность длительного применения и восполнения физиологической потребности в биологически активных веществах. В процессе ферментации продукта происходят снижение уровня лактозы, повышение концентрации лактата и свободных аминокислот, жирных кислот, галактозы, витаминов группы В.

У 96 часто болеющим детям с дисбиотическими нарушениями нами назначен комплекс **биовестина-лакто** и **циклоферона**. Применение биовес-

тина-лакто с циклофероном обеспечило рациональную коррекцию нарушений микробиоценоза кишечника и не оказывало отрицательного влияния на организм ребенка.

В исследованиях, проведенных под руководством О.В. Тихомировой (2004, 2005), показаны снижение частоты кишечных инфекций под воздействием циклоферона у часто болеющих детей и уменьшение длительности воспалительных явлений в кишечнике. Доказано влияние препарата на микробиоценоз кишечника, на санацию организма и показатели местного иммунного ответа (повышение уровня секреторного IgA). Под воздействием циклоферона отмечено увеличение индигенной анаэробной и факультативно-анаэробной микрофлоры, что предотвращало формирование персистенции возбудителя.

Ингибиторы протеолиза

Существуют химиопрепараты, действие которых основано на ингибировании протеолитического нарезания вирусных полипептидов (ингибиторы протеолиза). К таким препаратам относятся **трасилол, контрикал, цалол, аминокaproновая кислота, парааминометилбензойная кислота, амбен**, рекомендуемые для лечения острых заболеваний, вызванных орто-, парамиксо-, ретро-, герпес-, флави-, пикорна-, тогавирусами в первые дни заболевания.

Повышенный интерес к ингибиторам протеолиза обусловлен их участием в развитии заболеваний с явлением обструкции и обтурации. В связи с тем что ткань легких человека не содержит специфических ингибиторов протеиназ, при дефиците ингибиторов наблюдаются заболевания органов дыхания.

Полученные В.П. Буйко (1985), А.Г. Букринской (1986) данные о дефиците сывороточных ингибиторов способствовали выявлению их физиологической роли. Механизм регуляции протеолиза ингибиторами позволяет организму в нужное время купировать протеолитические реакции. Ингибиторы можно рассматривать как компоненты универсальной системы, предохраняющей организм от избыточного протеолиза в крови и тканях.

На модели экспериментальной гриппозной инфекции A(H₃N₂) белых мышей изучены показатели протеазно-ингибиторной системы. При вирусной инфекции у белых мышей, не получавших лечения, показано увеличение коэффициента дисбаланса в 1,28 раза из-за нарастания уровня ферментов сыворотки крови. Лечение синтетическими ингибиторами протеолиза (амбен, аминокaproновая кислота) привело к компенсации протеазно-ингибиторной системы под влиянием амбена и обусловило снижение коэффициента дисбаланса в 1,1 раза после лечения аминокaproновой кислотой.

Табл. 6.9. Характеристика про- и пребиотиков, применяемых у детей [Горелов А.В. и др., 2005]

Препарат	Механизм действия	Схема применения
Бифидумбактерин сухой	Заместительное действие при снижении бифидобактерий	5–10 доз 2 раза в день до еды. Курс 3 нед
Лактобактерин сухой	Заместительное действие при снижении лактобактерий	3 дозы 2–3 раза в день за 40 мин до еды. Курс 3–4 нед
Нормофлорин В, нормофлорин L	Восстанавливает естественную микрофлору	Внутри за 20–30 мин до еды утром и вечером. Курс лечения 14–30 дней
Примадофилос	Комплекс бифидо- и лактобактерий. Заместительное действие. Антагонист 25 видов бактерий	Курс лечения 1 мес. Подробнее см. инструкцию
Пробифор	Заместительное действие. Антагонистическое действие против широкого спектра условно-патогенных возбудителей	Курс лечения 10 дней. Дозы см. в инструкции по применению
Бифиформ	Восстанавливает нормальный состав микрофлоры	Курс лечения 10–14 дней. Дозы см. в инструкции по применению
Бифистим	Восстанавливает состав микрофлоры	По 1 пакетик 2–3 раза в день во время еды
Аципол	Заместительное действие. Антагонистическое действие на условно-патогенную флору	Курс лечения 10 дней. Дозы см. в инструкции по применению
Кипацид	Заместительное действие при снижении лактобактерий	1–2 таблетки до еды. Длительность курса 14 дней
Дюфалак	Энергетический материал для роста бифидо-, лактобактерий	Курс 10 дней. См. инструкцию по применению
Хилак-форте	Препарат на основе лактобактерий, E. coli, стрептококков. Поддержание в кишечнике рН, необходимой для нормальной микрофлоры	См. инструкцию по применению

При изучении протеазно-ингибиторной системы детей у 75 часто болеющих респираторными заболеваниями установлено увеличение протаминрасщепляющей активности сыворотки крови у 57,4% обследованных, а низкий показатель ингибиторов протеолиза регистрировался у 31,7% детей. На фоне терапии нормализация уровня ферментов отмечена у

45,1%, а нарастание сниженных значений ингибиторов протеолиза до нормальных значений отмечено у 60,0% наблюдаемых детей.

Наибольший интерес вызывает влияние табачного дыма на развитие изменений в легких. Это особенно важно для часто и длительно болеющих детей, так как у 91,4% обследованных зарегистрировано «пассивное курение». Нефракционный дым снижает ингибирующее действие протеиназ за счет содержания пероксидных и супероксидных анионов. Вдыхание табачного дыма изменяет соотношение протеиназ и ингибиторов в легочной ткани в сторону преобладания первых; окислители, находящиеся в дыме, превращают функционально активный ингибитор протеолиза в неактивную форму. Кроме того, ингибитор инактивируется под действием окислителей, освобождаемых нейтрофилами. Во время фагоцитоза из нейтрофилов наряду с окислителями выделяются активные протеиназы и накапливаются в пораженных тканях. Протеолитические ферменты усиливают образование окисляющих веществ, что приводит к резкой инактивации ингибиторов, т. е. исключению ингибиторного звена из механизма контроля за действием образующихся протеиназ.

В эксперименте на культуре клеток (модель риносинцитиальной и парагриппозной вирусной инфекций) показано синергичное действие препаратов **интерферона** и **синтетических ингибиторов протеолиза — аминокaproновой кислоты** и **амбена**, проявляющееся усилением противовирусной активности при комбинированном использовании препаратов.

В наших исследованиях у 47,5% часто болеющих детей отмечен дисбаланс протеазно-ингибиторной системы, что подтверждает снижение ингибиторного потенциала у 30,3% больных с бронхолегочными заболеваниями. Этот показатель можно использовать для отбора часто болеющих детей в группу риска по бронхолегочной патологии, а также использовать как обоснование для назначения синтетических ингибиторов с целью коррекции системы протеолиза у данной категории детей, что позволяет расценивать изменения иммунологических показателей, в частности сохранение моноцитопении и лимфоцитопении, низких показателей местного иммунитета, определяемых в ротоглоточном секрете, сохранение фагоцитарных сдвигов, снижение РТМЛ, сохранение дефектности системы интерферона, а также изменения гуморального звена иммунитета — сохранение повышенных значений циркулирующих ИК и сниженного СЗ-компонента комплемента, как прогностически неблагоприятные в отношении иммунного дисбаланса в группе часто болеющих детей.

Дисбаланс системы интерферона и протеазно-ингибиторного потенциала на фоне сниженных показателей иммунитета у детей, часто болеющих респираторными заболеваниями, свидетельствует о целесообразности комбинированной корригирующей терапии препаратами интерферона или его индукторами с ингибиторами протеолиза.

Аминокaproновую кислоту принимают внутрь по 2–3 г 3–5 раз в день, растворив порошок в сладкой воде. **Амбен (аминометилбензойная кислота)** рекомендуется для приема внутрь по 100–200 мг 3–4 раза в сутки. Мы назначали эти препараты в аэрозоле (1–1,5% раствора по 2,0 мл (5 ингаляций на курс). Их применение позволило увеличить индекс эффективности до 4,0, а показатель защиты — до 75,0%.

Иммунотерапия

Созданы иммуностропные препараты микробного происхождения и их синтетические аналоги. К настоящему времени имеется достаточно большой выбор иммуностропных препаратов. При рецидивирующих инфекциях используют бактериальные иммуностропаторы: **рибомунил**, лизаты капсульных микроорганизмов (**бронхомунал**, **ИРС-19**, **имудон** и др.), включающие лизаты основных пневмотропных возбудителей и оказывающие вакцинирующее действие. Они стимулируют ответ Th-1-типа, повышая концентрацию интерферона гамма и ИЛ-2, в том числе у часто болеющих детей с аллергией, что способствует выработке более стойкого иммунного ответа. Препараты можно использовать для профилактики частых ОРЗ и обострений рецидивирующего бронхита. Интерферониндуцирующая активность некоторых бактериальных вакцин, в частности препарата последнего поколения **рибомунила**, позволяет активно применять их в лечебных целях при гриппе и ОРЗ. В состав **рибомунила** входят рибосомы основных возбудителей инфекций ЛОР-органов и органов дыхания, оказывающие вакцинирующее действие, и мембранные протеогликианы, стимулирующие неспецифическую резистентность организма. На фоне терапии рибомунилом происходят изменения клеточного состава бронхоальвеолярной лаважной жидкости: уменьшается относительное содержание нейтрофилов и увеличивается число макрофагов. Активация клеток неспецифической защиты дыхательных путей: макрофагов, моноцитов, полинуклеарных лейкоцитов и естественных клеток-киллеров — сопровождается повышением продукции интерферона, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и некоторых других цитокинов. Усиливаются хемотаксические и адгезивные свойства макрофагов. Показано, что активация микробицидной активности макрофагов и полинуклеарных лейкоцитов под действием **рибомунила** сопровождается индукцией освобожденных активных форм кислороднатриевых ионов и «кислородным взрывом».

Применение **рибомунила** по короткой схеме в острой стадии заболевания позволяет сократить длительность лихорадки и быстрее купировать интоксикацию. Препарат сочетается с любой противомикробной и симптоматической терапией. Его можно использовать у детей любого возраста

с атопическими заболеваниями (бронхиальная астма, атопический дерматит). Для профилактики осложнений ОРЗ показаны более длительные курсы приема рибомунила (3 нед). Препарат также применяется в качестве лечебного и профилактического средства у часто и длительно болеющих детей (курс приема препарата 6 мес).

Для иммунотерапии используют **ликопид** и **биостим**, стимулирующие неспецифическую резистентность организма, но они не способствуют выработке специфического иммунитета против возбудителей. Применение ликопида, обладающего высокой иммуностимулирующей активностью и слабой пирогенностью, способствует устранению нарушений иммунного статуса и снижению частоты заболеваний гриппом и ОРЗ более чем на 50%.

Одним из главных биологических свойств полимерного синтетического стимулятора иммунитета **полиоксидония** является его способность стимулировать антиинфекционную резистентность организма путем повышения функциональной активности клеток фагоцитарной системы. Применение полиоксидония оправдано у часто и длительно болеющих детей, проживающих в экологически неблагоприятных регионах.

Полиоксидоний относится к группе иммуномодуляторов, восстанавливает иммунные реакции при различных формах иммунодефицитных состояний, вызванных инфекциями, стероидами.

Положительное влияние препарата [описано в работе А.Г. Кузьменко и др. (2005)] на показатели иммунитета у часто болеющих детей проявляется уменьшением лимфатических узлов и небных миндалин и снижением в 2–3 раза заболеваемости ОРЗ у детей.

Оценка сублингвального применения полиоксидония (по 12 мг 2 раза в сут в течение 10 дней) с целью профилактики гриппа и ОРЗ проведена в работе А.А. Михайленко (2005). Показано отсутствие побочного действия и установлен значимый профилактический эффект препарата. Заболеваемость снижалась на 66% по сравнению с группой контроля.

Специфическая активная иммунизация против наиболее распространенных возбудителей острых респираторных заболеваний выгодно отличается своей целенаправленностью и эффективностью от неспецифической иммуностимуляции. К сожалению, у наиболее высокоэффективного метода профилактики инфекционных заболеваний – **вакцинации** возможности ограничены, против большинства возбудителей вакцин не существует. В связи с этим актуальны **вакциноподобные** препараты, направленные на создание специфического иммунитета против конкретного возбудителя.

В последние годы для лечения и профилактики заболеваний у часто болеющих детей применяют иммунокорректоры бактериального происхождения, вызывающие формирование селективного иммунного ответа против конкрет-

ного возбудителя. Бактериальные иммунопрепараты делятся на очищенные бактериальные лизаты, иммуностимулирующие мембранные фракции и бактериальные рибосомы в комбинации с мембранными фракциями.

Бактериальные лизаты: **бронхомунал**, **ИРС-19**, **имудон** — инициируют специфический иммунный ответ на бактериальные антигены, присутствующие в препарате.

Комбинированный иммунокорректор, содержащий бактериальные антигены и протеогликаны (**рибомунил**), дает такой же эффект. Синтетический препарат ликопад оказывает активирующее влияние на функциональный статус макрофагов, стимулирует фагоцитоз, влияя на иммунокомпетентные клетки.

Ликопад представляет собой синтезированный фрагмент клеточных стенок всех известных бактерий — глюкозаминилмурамилдипептид, оказывающий иммуномодулирующее действие. Д.Г. Чувиров (2005) оценивал эффективность ликопада на основании частоты и длительности эпизодов ОРЗ и обострений сопутствующих заболеваний (препарат назначали вне периода обострения) в течение 6 мес. Выборка включала 30 человек. Препарат назначали по 1 мг 1 раз в день в течение 10 дней каждый 3-й месяц. Хорошая эффективность препарата отмечена у 12 (40%) человек, удовлетворительная — у 15 (50%), отсутствие эффекта у 3 (10%) человек. Авторы отмечали побочные эффекты в виде диспепсических расстройств, повышения температуры до 38,5 °С в течение 3 дней.

Кроме этих препаратов широко используется **тактивин** (препарат полипептидной природы, получаемый из тимуса крупного рогатого скота). Препарат нормализует функциональные показатели Т-системы иммунитета, стимулирует продукцию цитокинов (интерферона).

Курсы терапии местным иммуномодулятором бактериального происхождения **ИРС-19**, проводимые дополнительно к традиционной симптоматической терапии ОРЗ, позволяют достоверно уменьшить частоту и продолжительность острых респираторных заболеваний у часто болеющих детей.

Т.И. Гарашенко (2005) показано, что на фоне применения ИРС-19 число заболеваний ЛОР-органов снижается в 4,75 раза, их продолжительность сокращается в 4,5 раза, снижается потребность в антибиотикотерапии. Н.Н. Лыткина и соавт. (2005) показали снижение заболеваемости гриппом и ОРЗ среди детей, получавших **ИРС-19**, до 32,1 на 100 человек, а среди не получавших препарат заболеваемость составила 95 на 100 человек.

Н.Г. Буянова (2002) показала эффект рибомунила в комплексной терапии часто болеющих детей, заключающийся в уменьшении выраженности респираторных симптомов, снижении потребности в антибактериаль-

Табл. 6.10. Иммуномодуляторы, рекомендуемые часто болеющим детям

Название	Механизм действия	Показания
Алкимер	Усиливает активность Т- и В-лимфоцитов, макрофагов	Лечение и профилактика иммунодефицитов при инфекционных и аллергических заболеваниях
Биостим	Активирует локальный иммунный ответ на бронхолегочном уровне, активирует фагоцитоз, гуморальный и клеточный иммунитет	Профилактика хронических рецидивирующих инфекций дыхательных путей
Глутоксим	Воздействует на внутриклеточные процессы тиолового обмена, влияет на редокс-состояние клеток	Профилактика и лечение иммунодефицитных состояний
Ибупрофен	Ингибирует циклооксигеназу и тормозит синтез простагландинов, стимулирует образование эндогенного интерферона	Инфекционно-воспалительные заболевания ЛОР-органов, ревматоидный артрит, суставные и внесуставные формы ревматоидных заболеваний
Имунофан	Оказывает дезинтоксикационное, гепатопротективное и антиоксидантное действие. Активирует иммунную систему и окислительно-восстановительные процессы	Профилактика и лечение иммунодефицитных состояний различной этиологии — злокачественные опухоли, СПИД, цитомегаловирусные инфекции, токсоплазмоз, хламидиоз, вирусный гепатит, псориаз
ИРС-19	Повышает активность секреторного IgA, содержание лизоцима и стимулирует фагоцитоз	Профилактика и лечение инфекционно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов, органов дыхания, инфекционно-аллергическая бронхиальная астма. Профилактика осложнений гриппа и ОРЗ

ных препаратах, уменьшении длительности заболевания и снижении частоты обострений хронических заболеваний.

Среди наиболее изученных препаратов нового поколения следует выделить **биостим, ибупрофен, иммунал, имунофан, ИРС-19, ликопид, миелопид, полиоксидоний**. Эти препараты уже завоевали признание врачей и больных, что само по себе служит известным критерием истинности их эффекта.

Ниже (табл. 6.10) представлена информация о новом поколении иммуномодуляторов.

Препарат **чигаин**, содержащий антитела к респираторным вирусам, получен из женского молозива путем обработки по специальной технологии. Вы-

пускается в НИИ гриппа РАМН. Мы вводили препарат интраназально и ингаляционно. Это позволило повысить индекс эффективности до 2,0 и 3,0, против 1,1 в группе контроля при показателе защиты 50–67%. Комбинированное применение чигаина с индуктором эндогенного интерферона (ларифаном) повысило индекс эффективности до 4,0, а показатель защиты — до 75,0%.

В период сезонного повышения заболеваемости ОРЗ часто болеющим детям рекомендуются рекомбинантные интерфероны — реальдирон; индукторы интерферонов — циклоферон, чигаин; ингибиторы протеаз — аминокaproновая кислота, а также ремантадин, что позволяет повысить индекс эффективности с 1,1 до 4,0, а показатель защиты до 75%.

Отдельную группу препаратов, применяемых при тяжелых, осложненных ОРЗ, особенно у лиц с иммунодефицитом, составляют как стандартные **иммуноглобулиновые препараты**, так и препараты, обогащенные антителами IgM (пентаглобин и др.). Дозу и кратность введения иммуноглобулинов подбирают индивидуально. Если не удается достичь минимального защитного уровня IgG в сыворотке крови или происходит его быстрое снижение, кратность введения и разовые дозы стандартных иммуноглобулиновых препаратов можно изменить.

В России зарегистрированы и разрешены к применению для внутривенного введения **иммуноглобулин человека для внутривенного введения** («Имбио», Россия); **иммуноглобулин** (Biochemie GmbH, Австрия); **интроглобин Ф** (Biotest Pharma GmbH, Германия); **октагам** (Oktapharma AG, Швейцария); **сандоглобулин** (Novartis Pharma Services, Швейцария); **эндобулин** (Immuno AG, Австрия); **биавен В. И.** (Pharma Biagini Spa, Италия); **вигам-ликвид** (Bio Products Laboratory, Великобритания); **вигам-С** (Bio Products Laboratory, Великобритания). Из иммуноглобулинов, обогащенных антителами класса IgM, разрешен к применению только **пентаглобин** (Biotest Pharma GmbH, Германия).

Симптоматическая терапия

В комплексном лечении гриппа и ОРЗ у детей применяются для симптоматической терапии следующие лекарственные средства (см. Приложение к Главе 6, табл. 6.11–6.17).

Жаропонижающие препараты. Необходимо помнить, что доказана опасность для детей ряда жаропонижающих препаратов. У детей не применяются **амидопирин, антипирин, фенацетин, аспирин, анальгин, салициламид**, а в качестве жаропонижающих используются только **парацетамол, ибупрофен**, а также литическая смесь (**раствор аминазина и пипольфена или, что менее желательно, аминазина и анальгина**).

Препараты для нейровегетативной защиты — **дроперидол, дофамин (допамин)**.

Средства, применяемые при лечении ринита. Сосудосуживающие капли (**ксилометазолин, нафазолин, оксиметазолин, навизин, длянос, отривин, галазолин, санорин, виброцил**); назальные сосудосуживающие спреи (**фервекс-спрей от насморка, назол, длянос, виброцил**); препараты для приема внутрь, уменьшающие секрецию слизистой оболочки носа (ринопронт-капсулы, ринопронт-сироп, клариназе, фервекс для детей).

Противокашлевые и отхаркивающие средства. Терапевтический эффект противокашлевых средств достигается путем снижения чувствительности рецепторов трахеобронхиального дерева или в результате угнетения кашлевого центра продолговатого мозга. Показанием к их применению является сухой, раздражающий, непродуктивный и мучительный кашель при гриппе, ОРЗ и других заболеваниях верхних дыхательных путей. Из наркотических препаратов используют **кодеин** или комбинированный препарат **кодипронт (кодеин + фенилтолоксамин)**. Из ненаркотических препаратов центрального действия следует назвать **синекод (бутамират), глаувент (глауцина гидрохлорид), седотуссин (пентоксиверин), фервекс** от сухого кашля, а также препараты периферического действия — **либексин (преноксиндиазин гидрохлорид), левопронт (леводропропизин), гелицидин** и противокашлевые комбинированные препараты — **туссин плюс (декстрометорфан + гвайфенезин), стоптуссин (бутамират + гвайфенезин), бронхолитин**. Отхаркивающие средства представлены следующими препаратами: **бронхikum (эликсир), бронхолитин, гексапневмин, глицерам, грудные сборы № 1, 2 и 3, грудной эликсир, доктор Мом, колдрекс, ликорин, мукалтин, пектуссин, пертуссин, термопсин, туссин**.

Муколитические средства можно назначать внутрь, в виде ингаляций или интратрахеально. Это **дорназа-альфа (пульмозим), ацетилицистеин (АЦЦ, мукобене, мукодин, экзомюк), месна (мистарбон), карбоцистеин (бронкатар, мукодин, мукопронт, флювик)**; из муколитических препаратов с отхаркивающим эффектом хорошо зарекомендовали себя **бромгексин (бизолвон, броксин, сольвин, флегамин, фулпен), амброксол (амбробене, амброгексал, амбролан, амбросан, лазолван)**.

Бронхолитические препараты — **сальбутамол (вентолин), тербуталин (бриканил), фенотерол (беротек), беродуал, орципреналин (алупент, астмопент)**.

Противовоспалительные препараты — глюкокортикостероиды для ингаляций или системного действия. Накоплен позитивный опыт использования нового нестероидного противовоспалительного препарата **эреспал (фенспирид)** с тропностью к слизистой оболочке верхних дыхательных путей.

Антигистаминные препараты — **супрастин, диазолин, фенкарол, перитол, тавегил, кларитин, фенистил, зиртек, семпрекс**.

Следует упомянуть комбинированный отечественный препарат **антигриппин** (ЗАО «Антивирал», Санкт-Петербург), представляющий собой сбалансированную смесь ацетилсалициловой кислоты, аскорбиновой кислоты, рутина, метамизола, дифенгидрамина, кальция глюконата. **Анальгин** (входящий в состав антигриппина) запрещен в США и европейских странах, поскольку он вызывает агранулоцитоз, представляя реальную угрозу для пациентов с осложненным гриппом, так как респираторные вирусы вызывают подавление иммунитета, связанное с лейкопенией [Киселев О.И., 2004].

Отдельную группу составляют активно предлагаемые многочисленные гомеопатические средства. Истинную эффективность этих препаратов можно будет оценить только в ближайшем будущем. Назовем прежде всего **афлубин, алликор, грипп-хель, ифлюцид, тонзилгон, траумель, флу, энгистол, сандра, ЭДАС-903 (гранулы), ЭДАС-131 (капли), назентропфенС, АГРИ — взрослый и детский.**

Осложнения ОРЗ и их лечение

Большинство осложнений, связанных с гриппозной инфекцией, представляет собой заболевания дыхательных путей и ЛОР-органов, хотя инфекция может поражать и мышцы, головной мозг, сердечно-сосудистую систему. Острый бронхит развивается у 10–30% заболевших гриппом, частота осложнений зависит от конкретного циркулирующего штамма. У 5–38% больных гриппом диагностируется вторичная бактериальная пневмония. До 35% детей младшего возраста страдают воспалением среднего уха.

Грипп особенно опасен для детей младшего возраста в связи с частыми осложнениями, приводящими к формированию хронической легочной патологии и целого ряда других заболеваний.

В группу риска по развитию осложнений при респираторно-вирусных заболеваниях входят дети в возрасте до 2 мес с фебрильными судорогами в анамнезе, заболеваниями ЦНС, наследственными метаболическими заболеваниями, а также взрослые с хроническими заболеваниями легких и бронхов.

ОРЗ, ослабляя местный иммунитет, нередко провоцируют развитие острых воспалительных заболеваний ЛОР-органов: синусита, фарингита, ангины, ларингита, отита, аденоидита и острого стеноза гортани (ложного крупа). Чаще это наблюдается у детей с аллергией. Среди подростков наиболее подвержены простудам и их осложнениям курильщики. Табачный дым является поллютантом, который раздражает слизистую оболочку дыхательных путей. Для раздраженной слизистой оболочки полости носа характерно нарушение микробиоты, мукоцилиарного клиренса и как следствие — изменения в состоянии местного иммунитета. Это создает предпосылки для внед-

рения патогенных микроорганизмов через барьер, создаваемый слизистой оболочкой, с развитием местного воспаления в верхних дыхательных путях. Воспаление способствует сенсibilизации организма и более тяжелому течению аллергических заболеваний, в частности аллергическому риниту. Кроме того, ОРЗ вызывают обострение бронхиальной астмы.

Инфекционный ринит

Изначально на симптоматику этого заболевания не обращают внимания, считая ее затянувшимся ОРЗ. При инфекционном рините развиваются дисбиотические изменения, поэтому при лечении целесообразно использовать препараты-пробиотики.

Хилак-форте. Рекомендуется детям грудного возраста по 15–30 капель на прием, с года и старше — по 20–40 капель на прием.

Бифидум-бактерин форте назначают детям до года по одному пакету 2–3 раза в сутки, с 1 года и старше — по 1 пакету 3–4 раза в сутки. Курс лечения от 5 до 21 дня.

Антибактериальную терапию назначают эмпирически. Чаще всего можно использовать 0,01% раствор мирамистина. Его вводят в полость носа в виде капель.

Местно можно использовать 2% бактробан в виде мази.

Комбинированный препарат камфобен обладает противовоспалительным и противомикробным действием. Выпускается в виде дозированного аэрозоля, вводится в полость носа на фазе вдоха по 2–3 распыления 3–4 раза в сутки. Противопоказанием является возраст младше 5 лет.

С успехом можно использовать пиносол (мазь, капли, крем), обладающий противовоспалительным и антисептическим действием.

Острый фарингит

Бактериальные фарингиты и ангины вызываются бета-гемолитическим стрептококком группы А. Острый фарингит может иметь вирусную и грибковую природу. Симптоматика острого фарингита может сопровождать ОРЗ или развиваться вслед за респираторным заболеванием.

Это могут быть болевые ощущения разной степени выраженности, а также жжение, першение, сухость, затруднение при глотании, кашель, нарушение общего состояния организма в виде недомогания, слабости, ощущения разбитости. Возможен подъем температуры тела. Антимикробные препараты назначают в виде полосканий, ингаляций, а также в виде таблеток-леденцов для рассасывания.

Главным требованием является широкий спектр антимикробного действия, желательны противовирусная и антимикробная активность, отсутствие токсического эффекта и низкая скорость абсорбции со слизистой оболочки, низкая способность вызывать сенсibilизацию и отсутствие раздражающего действия на слизистую оболочку.

Гексализ, Дрилл, Септолете, Фарингосепт, Стрепсилс — таблетки, леденцы. Эти формы рекомендуются при легких формах заболевания (табл. 6.12). Для полоскания глотки можно использовать препараты, обладающие антибактериальным действием: растворы мирамистина, фурацилина, гексорала, тантум-верде, 1% раствор хлорфиллипта, эвкалимина. Кроме полосканий назначают орошения, которые оказывают более выраженный терапевтический эффект, так как в них входят вещества антибактериальной направленности: биопарокс, гексорал-спрей, ингалипт, тантум-верде, пропосол, шалфей.

При тяжелом течении острого фарингита, а также при неэффективности проводимой терапии рекомендуются антибактериальные препараты (производные феноксиметилпенициллина). Рекомендуется 10-дневный курс. Противопоказанием к назначению являются аллергические реакции на все бета-лактамы антибиотики.

Препаратами выбора являются макролиды, полный курс лечения которыми, за исключением азитромицина, составляет 10 дней.

Антибактериальная терапия показана детям в возрасте до 2 лет при наличии общей интоксикации, затяжном течении заболевания, при подозрении на развитие вторичного иммунодефицита. При клинических признаках вторичного иммунодефицита целесообразно применять циклоферон — наиболее изученный и максимально безопасный иммуномодулятор с полифункциональной активностью (включая и противовоспалительный эффект).

Адекватность и эффективность выбора стартовой эмпирической терапии оценивают по динамике клинической картины, прежде всего по температурной реакции, уменьшению проявлений интоксикации в течение первых 24–48 ч от начала терапии. Если положительной динамики нет, это указывает на отсутствие эффекта и диктует необходимость смены препарата.

В случаях, когда возникает необходимость применения жаропонижающей терапии, целесообразно руководствоваться рекомендациями ВОЗ, согласно которым препаратами выбора являются парацетамол (панadol) и ибупрофен (бруфен).

Ангина

Ангина — острое инфекционное заболевание с преимущественным поражением небных миндалин. Ангина похожа на вулканическое извер-

жение. Первые дни обычно бывают тяжелыми, однако уже через 3–4 дня, если не развиваются осложнения, наступает улучшение. Симптомы болезни исчезают так же быстро, как и появились, но слабость, повышенная утомляемость, потливость остаются еще 7–10 дней.

Существует несколько форм ангины: катаральная, фолликулярная, лакунарная и некротическая. Чаще других форм имеет место **катаральная ангина**. Отмечаются наличие гиперемии слизистой оболочки с вовлечением в процесс лимфоидной ткани миндалин, боль при глотании, ощущение дискомфорта в глотке. Общее состояние может быть удовлетворительным, но может и ухудшаться, что проявляется интоксикацией, вялостью, повышенной утомляемостью, повышением температуры тела.

Фолликулярную ангину отличить от острого фарингита или ОРЗ достаточно просто: при этой форме заболевания имеют место воспаление фолликулов на ткани миндалин, расположенных под слизистой оболочкой, гипертермия, изменения в периферической крови, выраженное недомогание, интоксикация.

Лакунарная ангина протекает более тяжело, но встречается редко. Воспалительный процесс протекает как бы на поверхности ткани миндалин, и гнойное отделяемое локализуется в лакунах.

Некротическая форма ангины встречается крайне редко и сопровождается некрозом ткани миндалин. Общая интоксикация выражена значительно, обязателен болевой синдром.

Принцип лечения всех форм ангин различен. При выраженной интоксикации следует назначать дезинтоксикационные средства. 1,5% раствор реамберина показал высокую эффективность при эндотоксикозах бактериальной природы.

Лечение должно быть направлено на причину — основное заболевание, вызвавшее ангину, и, безусловно, на устранение симптомов ангины как вторичного проявления основного процесса. В лечении ангин антибиотикотерапия — явление обязательное. Важен правильный выбор антибактериальных средств. Препаратом выбора для лечения острого стрептококкового тонзиллита, вызванного бета-гемолитическим стрептококком группы А, являются пенициллины. Из цефалоспоринов в официальные рекомендации по лечению неосложненной ангины входят только пероральные средства. Это цефалексин и цефадроксил, цефуроксим, цефепим. Парентеральное введение цефалоспоринов должно осуществляться в стационаре.

Карбапенемы обладают наиболее широким из всех антибиотиков спектром антимикробного действия, поэтому рассматриваются как опти-

мальные средства эмпирической терапии. Это имипенем/циластин (тиенам), меропенем.

Макролиды следует рассматривать в качестве базовых препаратов для лечения ангины и хронического тонзиллита: это эритромицин, азитромицин (сумамед), ровамицин, фромилид, макропен. Активно проникая в миндалины, они способствуют эрадикации возбудителя.

К другим антибиотикам, входящим в официальные рекомендации по лечению острого тонзиллита (ангины) в амбулаторных условиях, относятся линкозамиды. Это линкомицин и клиндамицин. При стафилококковых тонзиллитах незаменим ванкомицин — антибиотик из класса гликопептидов.

Тетрациклины используются в основном в виде доксициклина, который обладает потенциальным эффектом против возбудителя ангины.

Классические фторхинолоны вследствие низкой антистрептококковой активности не могут применяться при ангине.

Большие перспективы имеют «респираторные фторхинолоны». Это левофлоксацин, спарфлоксацин, моксифлоксацин. Спектр их действия распространяется на стрептококки. Препятствием к их назначению служит их высокая стоимость.

Комплекс терапии включает в себя и местные средства в виде полоскания, орошения глотки и смазывания миндалин. Применяемые при этом препараты устраняют или снижают боль в глотке, обладают антибактериальной активностью и жаропонижающим эффектом.

Необходимо помнить о комбинированном препарате тонзилгоне Н, обладающем противовоспалительной и противовирусной активностью. Препарат также влияет на уменьшение отека слизистой оболочки дыхательных путей и повышение неспецифических факторов защиты.

Для смазывания миндалин широко используют раствор Люголя, 1% спиртовой раствор хлорофиллипта или эвкалипта, иокс, повидон, а также 5% линимент циклоферона. Таблетированную форму циклоферона назначают с целью получения противовоспалительного эффекта.

К типичным ошибкам при лечении бактериальных ангин можно отнести необоснованное предпочтение местного лечения в ущерб системной антибиотикотерапии, недооценку клинической и микробиологической эффективности и безопасности средств первого ряда (пенициллинов и макролидов), раннее прекращение курса антибиотикотерапии (при клиническом улучшении), назначение сульфаниламидных препаратов (тримоксазола).

Скарлатинозная ангина является одним из распространенных детских заболеваний. Вызывается бета-гемолитическим стрептококком группы А и

характеризуется высокой контагиозностью. Ангина (скарлатиноподобная энантема на краю твердого неба) является типичным симптомом скарлатины. Миндалины увеличены, гиперемированы, могут быть покрыты налетами, как при лакунарной или фолликулярной ангине. При септической форме скарлатины может наблюдаться некротическая ангина.

Характерным **симптомом для дифференциальной диагностики** является мелкоточечная сыпь, которая появляется в первые сутки заболевания на фоне гиперемированной кожи по всему телу, за исключением носогубного треугольника. Наиболее отчетливо сыпь выражена в подмышечных впадинах, паховой области и на локтевых сгибах.

Ангина при инфекционном мононуклеозе. Изменения в ротоглотке при инфекционном мононуклеозе появляются на 3–4-й день и характеризуются клиникой типичной ангины (катаральной, фолликулярной и лакунарной). Для дифференциальной диагностики необходимо помнить об изменениях со стороны крови: выраженный лейкоцитоз (более 30 000), лимфоцитоз и моноцитоз с появлением «атипичных мононуклеаров». Помогает в постановке диагноза вирусологическая диагностика инфекции Эпштейна – Барр, а также реакция Пауля – Буннеля – Давидсона.

Говоря **об осложнениях ангины**, мы прежде всего должны помнить о ревматизме и поражении почек. Если учитывать тяжелые последствия ревматизма, крайне важной является профилактика его развития, т. е. своевременное и грамотное лечение стрептококковой инфекции, санация очагов хронической инфекции (хронического тонзиллита), а также лечение осложнений в ранних стадиях заболевания, что позволит предотвратить развитие пороков сердца.

Поражение почек при ангине и тонзиллите можно условно разделить на изменения функции почек на фоне инфекционной интоксикации, исчезающей после прекращения основного заболевания, и органические поражения в паренхиме почек, возникающие как осложнение стрептококковой инфекции, прогрессирование которых связано с аутоиммунными процессами. Гломерулонефрит, возникший после ангины, развивается в циклической форме, с бурным началом, выраженными клиническими проявлениями и исчезновением симптомов через 3–4 нед с последующим практически полным восстановлением самочувствия. Вторая форма острого нефрита — латентная. Она часто переходит в хроническое течение. Длительность существования отдельных симптомов заболевания определяет клиническое течение гломерулонефрита и характеризует его исход. Довольно часто (до 50% случаев) заболевание переходит в хроническую форму. Прогрессирование гломерулонефрита и отсутствие адекватного лечения приводят к почечной недостаточности.

Острый синусит

Заподозрить наличие синусита можно в случае, когда насморк длится более 10 дней с длительным и/или обильным отделяемым из полости носа, которое окрашено в зеленый или желтоватый цвет. Отмечаются резкое затруднение носового дыхания, чувство распирания в области проекций околоносовых пазух в области лба, переносицы и над верхней челюстью. Тревогу должно вызывать наличие отечности или гиперемии верхнего века в области внутреннего угла глаза. Это может быть одним из признаков воспаления околоносовых пазух, расположенных в решетчатой кости (этмоидит).

Синусит может сопровождаться симптоматикой со стороны глаз: отечностью и гиперемией век, экзофтальмом, хемозом, птозом. Самолечение в этих случаях недопустимо — необходимо обратиться к окулисту и ЛОРу. Нередко синусит сопровождается кашлем.

Лечение синусита должно быть комплексным. При наличии умеренно выраженной симптоматики назначается амбулаторное лечение, которое включает антибиотики, топические деконгестанты, мукорегуляторы, поливитамины, дезинтоксикационные средства. При назначении антибактериальной терапии руководствуются теми же принципами, которые были описаны при лечении острого фарингита.

Острый средний отит

Достаточно частым осложнением ОРЗ является острый средний отит. Вследствие того что слизистые оболочки слуховой трубы и среднего уха родственны по происхождению и функциональному строению слизистой оболочке полости носа, при развитии воспалительного процесса он распространяется и на область среднего уха. Средний отит сопровождается болью в ухе различного характера, снижением слуха, ощущением заложенности. В ряде случаев наблюдаются повышение температуры тела и симптомы общей интоксикации. Острый средний отит требует обязательного и рационального лечения: в противном случае может развиваться стойкая тугоухость, а иногда и гнойные внутричерепные осложнения. Терапия должна включать антибактериальные средства, сосудосуживающие капли, анальгетики. Также рекомендуется применение согревающего полуспиртового компресса на заушную область при отсутствии высокой температуры тела.

Антибактериальная терапия при остром среднем отите имеет свои особенности: она эмпирическая, показана всем детям до 2-летнего возраста, независимо от тяжести заболевания.

Золотым стандартом антибактериальной терапии при среднем отите в течение длительного времени является амоксициллина клавуланат (аугментин).

Обязательным компонентом комплексной терапии при среднем отите являются ушные капли, терапевтическое действие которых связано с согревающим эффектом. Для этой цели рационально назначать борный и левомицетиновый спирт. В настоящее время в арсенале ЛОР-врачей имеется множество ушных капель, представляющих собой сочетание антибиотика и местного анестетика. Это софрадекс, гаразон, анауран, изофра, полидекса, дексона и другие. Препаратом выбора следует считать отофа, содержащий рифампицин, обладающий широким спектром антибактериального действия и не имеющий ототоксического эффекта и противопоказаний.

В последние годы появились ушные капли ципромед, циплокс, содержащие антибиотик фторхинолового ряда, не обладающий ототоксическим действием.

При гнойных формах среднего отита можно использовать мази, содержащие фунгицидные средства, — кандид, экодак. В состав кандида входят клотримазол и беклометазона пропионат, используемые при грибковых отитах.

При рецидивах острого среднего отита необходимо провести иммунологическое обследование и использовать иммунокорректирующие средства (циклоферон, тималин, полиоксидоний и др.), которые назначает иммунолог.

Острый ларингит

В ряде случаев течение ОРЗ осложняется потерей голоса. Появляются охриплость, боль при фонации, полная афония. Эти симптомы свидетельствуют о том, что у больного развился острый ларингит — воспаление слизистой оболочки гортани, которая покрывает голосовые складки. В результате воспалительного процесса нарушается смыкание складок, что ведет к расстройству голосообразования — охриплости или афонии. Патологический процесс протекает с образованием слизи, кашлем и вовлечением в воспалительный процесс нижних дыхательных путей.

Антибиотики назначают при выраженной интоксикации. Для орошения глотки и гортани используются аэрозоли (биопарокс, гексорал-спрей). Хорошо зарекомендовали себя ингаляции 12,5% раствором циклоферона. С успехом применяются также ингалипт, пропосол.

Острый аденоидит

Другим возможным осложнением ОРЗ является острый аденоидит, при котором наблюдается распространение воспалительного процесса на ткань

глоточной миндалины. Симптоматика аденоидита — боль в глотке, затруднение носового дыхания, гнусавость, стекание слизи по задней стенке глотки, кашель, повышение температуры и наличие интоксикации.

В комплексной терапии чаще всего используют сосудосуживающие капли, мукоактивные препараты, при необходимости — антибактериальные средства, чаще местного назначения (биопарокс, полидекс с фенилэфрином), аэрозоли, физиолечение (аэрозольная терапия), при хроническом течении — иммуностимулирующую терапию. Назначают индукторы интерферона (циклоферон), лизаты бактерий (ИРС-19, имудон).

Острый бронхит и трахеит

Среди острых респираторных заболеваний у детей значительное место занимают острые бронхиты и различные клинические варианты его течения.

В последние 3 года отмечается ежегодное увеличение числа детей (на 3%), госпитализированных в детские отделения по поводу острого бронхита, осложняющего течение ОРЗ.

Под острым бронхитом понимается острое воспалительное поражение слизистой оболочки бронхов, связанное с вирусной, бактериальной инфекцией или их сочетанием. Рецидивирующий бронхит характеризуется склонностью дыхательных путей к развитию воспалительных реакций на различные возбудители. Бронхит принимает рецидивирующее течение в том случае, если ребенок имеет предрасполагающие к нему факторы: это недостаточность мукоцилиарного транспорта вследствие поражения мерцательного эпителия, повышение вязкости слизи, изменение диаметра бронхов. Хронический бронхит характеризуется распространенным поражением бронхов, сопровождается продуктивным кашлем, постоянными влажными хрипами в легких, наличием 2–3 обострений заболевания в году на протяжении не менее 2 лет. Обязательным условием диагноза «хронический бронхит» сегодня является исключение у ребенка другой хронической патологии легких, протекающей с симптомами бронхита. В формировании хронического бронхита инфекционный агент играет огромную роль. Обструктивные формы острого бронхита чаще встречаются у детей в возрасте до 3 лет, бронхиолит — в возрасте до 1 года.

Наибольшее значение в этиологии бронхитов у новорожденных и детей первых месяцев жизни имеют цитомегаловирус, вирус герпеса, энтеровирусы; в возрасте от 6 мес до 1 года их место занимает респираторно-синцитиальный вирус. Остальные вирусы встречаются во всех возрастных группах. В качестве самостоятельного этиологического фактора могут выступать внутриклеточные возбудители и грибы.

Высокая частота заболеваемости бронхитами среди детей обусловлена анатомо-функциональными особенностями бронхолегочной системы у детей, которая характеризуется: узостью дыхательных путей мягкостью и податливостью хрящевого каркаса, склонностью слизистой оболочки к отеку, медленной скоростью движения трахеобронхиального секрета, слабостью дыхательных мышц, слабым кашлевым толчком, низкой возбудимостью дыхательного центра.

Такой симптом, как кашель, развивающийся при нарушении секретообразования слизистой оболочки верхних дыхательных путей, может быть при бронхите, трахеите, ларингите, фарингите. При остром простом бронхите кашель вначале сухой, через 3–5 дней он становится продуктивным и сопровождается отхождением мокроты. Кашель, при котором выделяется мокрота, называют влажным. При влажном кашле очень важно обратить внимание на цвет мокроты. Он зависит от примесей трахеобронхиального секрета и может быть использован для характеристики воспалительного процесса. Сухим называют кашель, который не сопровождается отхождением мокроты. В этом случае используют противокашлевые, муколитические или отхаркивающие лекарственные средства.

Противокашлевые средства — лекарственные препараты, подавляющие кашлевой рефлекс. Терапевтический эффект достигается за счет снижения чувствительности рецепторов трахеобронхиального дерева или в результате угнетения кашлевого центра продолговатого мозга. Все противокашлевые препараты в зависимости от механизмов фармакодинамики делятся на препараты центрального и периферического действия.

Среди противокашлевых лекарственных средств центрального действия выделяют наркотические и ненаркотические препараты. Препараты, как правило, комбинированные, и в их состав одним из компонентов входит средство, обладающее наркотическим действием. Обычно это кодеин. Такие препараты у детей не используются, поскольку они вызывают наркотическую зависимость и угнетают дыхательный центр.

Ненаркотические противокашлевые препараты центрального действия (бутамират, глауцин, окселадин) угнетают активность кашлевого центра, но не вызывают привыкания и лекарственной зависимости, поэтому их чаще используют в детской практике.

Противокашлевые препараты периферического действия (леводропропизин, преноксидиазин) уменьшают частоту и интенсивность кашля за счет снижения чувствительности рецепторов трахеобронхиального дерева и угнетения кашлевого рефлекса. По силе противокашлевого эффекта препараты не уступают препаратам центрального действия.

Действуя на рецепторы слизистой оболочки дыхательных путей, препараты левопропт и фалиминт уменьшают ее раздражение, тем самым снимают кашель.

Показанием к применению противокашлевых лекарственных средств является сухой раздражающий, мучительный кашель.

Многолетним опытом лечения воспалительных заболеваний доказана целесообразность включения в комплексную терапию муколитических препаратов. В задачи мукоактивной терапии входят стимуляция выведения слизи, ее разжижение, уменьшение внутриклеточного ее образования, регидратация.

Острый бронхит как осложнение ОРЗ в изолированном виде встречается редко, чаще в сочетании с трахеитом, ларингитом, а иногда и с пневмонией. Антибактериальная терапия в сочетании с индукторами интерферона (циклоферон) в большинстве случаев приводит к элиминации патогенной бактериальной микрофлоры. Но вопрос о назначении антибактериальной терапии решается индивидуально.

При неосложненном течении острого простого бронхита антибактериальная терапия не показана. Она назначается только лишь в следующих случаях: при стойкой лихорадке более 3 сут, наличии неблагоприятного преморбидного фона (гипотрофия, рахит), нарастании интоксикации, респираторном микоплазмозе, хламидиозе, наличии гнойной мокроты, лейкоцитозе более 12 тыс.

С целью восстановления и/или усиления гуморальной реакции назначают бактериальные лизаты, противовоспалительный эффект которых связан с индукцией противовоспалительных цитокинов (ИРС-19, имудон, бронхомунал, рибомунил, ликолипид, биостим).

Таким образом, противокашлевые лекарственные средства показаны только в случаях, когда заболевание сопровождается непродуктивным, мучительным, болезненным кашлем, приводящим к нарушению сна, аппетита и истощению ребенка. Муколитические препараты показаны при заболеваниях органов дыхания, сопровождающихся продуктивным кашлем с густой, вязкой, трудноотделяемой мокротой. Отхаркивающие лекарственные средства показаны при острых и хронических воспалительных заболеваниях органов дыхания в отсутствие густой, вязкой, трудноотделяемой мокроты.

Приложение к главе 6

Табл. 6.11. Препараты, используемые при острых заболеваниях

Группа препаратов	Острый синусит	Острый средний отит	Острый фарингит	Ангина
Антибиотики	+**	+***	+/-**	+
Деконгестанты топические	+	+	—	—
Поливитамины	+	+	+	+
Анальгетики*	+	+	+	+
Мукоактивные препараты	+	+	+/-	—
Местные лекарственные средства	—	+****	+*****	+*****

* — при наличии гипертермии свыше 38 °С;

** — при наличии общей интоксикации;

*** — детям до 2 лет обязательно, а в более старшем возрасте при наличии интоксикации;

**** — ушные капли;

***** — местные антимикробные средства и препараты, уменьшающие болевой синдром.

Табл. 6.12. Возрастные ограничения при использовании средств, предназначенных для рассасывания

Препарат	Возрастные ограничения
Септолете	С 4 лет
Септогал	С 4 лет
Нео-ангин	С 6 лет
Дрилл	С 6 лет
Доктор Тайсс Анги Септ	С 6 лет
Стрепсилс	С 12 лет

Табл. 6.13. Антибиотики, рекомендуемые при патологии ЛОР-органов

Группа антибиотиков		Название
Пенициллины	Незащищенные	Амоксициллин (Флемоксин солютаб)
	Защищенные	Аугментин, Амоксиклав, Панклав, Медоклав
Цефалоспорины	Первого поколения	Цефазолин
	Второго поколения	Цефуросксим, Зиннат, Зинацеф, Цефтриаксон, Цефиксим
	Третьего поколения	Цефтазидим, Цефепим (Максипим)
Макролиды и азалиды	Кларитромицин, Азитромицин	(Клацид, Фромилид) (Сумамед, Хемомицин, Азитрал)
Линкозамиды	Клиндамицин	(Клиндацин)

Табл. 6.14. Классификация бронхитов (цит. по Н.А. Коровиной, 2004)

Бронхиты	Форма бронхита
Острый	Простой
Рецидивирующий (в течение года не менее 3 обострений)	Обструктивный Бронхиолит
Хронический (продуктивный кашель не менее 3 мес в году)	Первичный Вторичный

Табл. 6.15. Классификация мукоактивных препаратов по механизму действия

Группа препаратов	Рекомендуемые средства
Препараты, разрывающие полимеры секрета	Ацетицистеин, цистеин, метилцистеин, этилцистеин, мистаброн, террилитин Бромгексин, амброксол, лазолван Трипсин, химотрипсин, химопсин, рибонуклеаза, дезоксирибонуклеаза
Препараты, способствующие гидратации секрета	Неорганический йод, соли натрия и калия, гипертонические солевые растворы
Препараты, стимулирующие гастропульмональный рефлекс	Препараты термопсиса, алтея, солодки, истода, эфирные масла, терпингидрат, ликорин
Препараты, регулирующие выработку секрета	Карбоцистеина лизиновая соль, карбоцистеин

Табл. 6.16. Выбор противокашлевой терапии в зависимости от характера кашля

Сухой навязчивый кашель, нарушающий общее состояние ребенка	Ненаркотический противокашлевый препарат центрального действия
Непродуктивный кашель, связанный с заболеваниями верхних дыхательных путей	Таблетки для рассасывания с анти-септическим компонентом или пастилки с растительными экстрактами (детям старше 6 лет)
Непродуктивный кашель, связанный с острым простым бронхитом	Ингаляции паровые, с гидрокарбонатом натрия, травами, комплексные противокашлевые препараты
Кашель с легкоотделяемой жидкой мокротой	Ингаляции, отхаркивающие препараты, препараты комбинированного действия
Кашель с густой, трудноотделяемой мокротой	Муколитические препараты

Табл. 6.17. Характеристика отхаркивающих растительных препаратов

Препарат	Состав	Механизм действия
Алтей	Смесь полисахаридов, крахмал, пектин, сахара, аспарагин, бетаин, каротин, лецитин, фитостерин, минеральные соли	Отхаркивающее, противовоспалительное, обволакивающее, смягчающее
Мукалтин	Смесь полисахаридов (сухая слизь из корня алтея)	Отхаркивающее, обволакивающее, смягчающее
Солодка	Ликоризидглициризиновая кислота и флавоноиды	Отхаркивающее, спазмолитическое, противовоспалительное
Глицирам	Аммониевая соль глициризиновой кислоты, выделенной из корней солодки голой	Отхаркивающее, противовоспалительное
Девясил (корневище)	Сапонины, эфирные масла	Отхаркивающее
Подорожник большой (лист)	Гликозид, ринантин, каротин, витамин С, дубильные вещества	Отхаркивающее
Чебрец (трава)	Эфирное масло, дубильные, горькие вещества	Отхаркивающее, смягчающее, обезболивающее
Багульник болотный (трава)	Эфирные масла, гликозид (арбутин), дубильные вещества	Отхаркивающее, антибактериальное
Фиалка трехцветная (трава)	Гликозиды, флавоноиды (рутин, кверцетин)	Отхаркивающее
Почки сосновые	Эфирные масла (линенны), дубильные вещества, пиницикрин	Отхаркивающее, антисептическое

Глава 7

ОСНОВНЫЕ ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ДЕТЕЙ

Химиопрепараты¹

Амантадин (мидантан)

Амантадин обладает антивирусной активностью в отношении вируса гриппа А. Повреждает ионные каналы в оболочке вируса, что приводит к нарушению сборки вирионов и инфекционности вируса. Показан в качестве средства экстренной профилактики и лечения гриппа А.

Арбидол

Противовирусный (противогриппозный) препарат. Ингибирует вирусы гриппа А и В, стимулирует фагоцитоз и антителообразование, обладает интерферониндуцирующей активностью и иммуномодулирующими свойствами.

Ремантадин

Противовирусный (противогриппозный) препарат. Обладает противовирусной активностью в отношении вирусов гриппа А и оказывает антитоксическое действие при гриппе В. Оказывает ингибирующее влияние на синтез М-белка вируса гриппа, нарушая репродукцию и сборку полноценных вирионов.

Препарат показан для раннего лечения гриппа и для профилактики в период эпидемий. Особенно эффективен при инфекции, вызванной вирусом гриппа (H₃N₂).

Рибавирин (верорибавирин, рибавирин медуна, рибамидил)

Противовирусный препарат, обладает широким спектром противовирусной активности в отношении ДНК-, РНК-содержащих вирусов. Про-

¹ Более подробно о препаратах см. Ершов Ф.И. Антивирусные препараты: справочник. – Изд. 2-е, доп. – М., 2005; Ершов Ф.И., Романцов М.Г. Антивирусные препараты в педиатрии. – М., 2005.

ходя через клеточные мембраны, рибавирин метаболизируется, последовательно превращаясь в моно- и трифосфат. Тормозит синтез вирусных ДНК и РНК, в вирусингибирующих концентрациях не влияет на ферментные системы клеток хозяина.

Озельтамивир (тамифлю)

Озельтамивира фосфат, активный метаболит, подавляет нейраминидазы вирусов гриппа А и В, размножение вирусов гриппа *in vivo* и *in vitro* и снижает их патогенность, уменьшает выделение вирусов гриппа А и В из организма, подавляя выход вирусов из инфицированных клеток. Оказывает системное действие; не вызывает развития быстрой резистентности; резко снижает развитие вторичных осложнений, типичных для гриппа (пневмонии, бронхиты, отиты, синуситы и др.).

Показан для лечения гриппа, вызванного вирусами А и В, у взрослых и детей старше 12 лет.

Побочные явления. Наиболее часто встречаются тошнота и рвота, диарея. Возможны бронхит, боли в животе, головокружение, головная боль, кашель, бессонница, слабость.

Реленца (занамивир)

Высокоселективно ингибирует нейраминидазу — поверхностный фермент вируса гриппа, в том числе все известные подтипы нейраминидазы вируса гриппа А, блокирует репликацию вирусов гриппа А и В. Препятствует высвобождению новых вирусных частиц из инфицированных клеток, взаимодействию вирусов с поверхностью эпителиальных клеток дыхательных путей и их инфицированию.

Препарат показан при гриппе А и В у взрослых и детей старше 5 лет (профилактика и лечение).

Интерфероны

Интерферон человеческий лейкоцитарный в свечах

Представляет собой смесь природных лейкоцитарных интерферонов и цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО и др.). Выпускается в виде свечей, содержащих не менее 40 000 МЕ активности альфа-интерферона. Препарат обладает антивирусной и иммуномодулирующей активностью. Показанием для назначения служат грипп, ОРЗ, вирусно-бактериальные инфекции новорожденных.

Лейкинферон для инъекций

Препарат человеческого альфа-интерферона и природных цитокинов, синтезированных лейкоцитами крови доноров.

Обладает антивирусной и иммуномодулирующей активностью. Ускоряет процессы пролиферации и дифференцировки иммунорегуляторных

субпопуляций лимфоцитов, активирует цитолитические и фагоцитарные реакции в организме, предотвращает развитие цитопении и явлений иммунодепрессии, вызванных цитостатической химио- и радиотерапией.

Препарат показан для лечения вирусных инфекций (грипп и ОРЗ), коррекции вторичных иммунодефицитных состояний на фоне острых и хронических инфекций различной этиологии.

Локоферон

Препарат представляет собой таблетки активностью не менее 8000 МЕ, обладает широким спектром антивирусной и антибактериальной активности.

Препарат применяется для лечения заболеваний глаз вирусной этиологии (герпес-вирусные, аденовирусные конъюнктивиты, кератиты), а также для профилактики и лечения гриппа и ОРЗ.

Виферон

Отечественный комплексный препарат, в состав которого входят человеческий рекомбинантный альфа2-интерферон, токоферола ацетат, аскорбиновая кислота и масло какао.

Обладает выраженным антивирусным, иммуномодулирующим действием.

Применяют в комплексной терапии при различных инфекционно-воспалительных заболеваниях новорожденных: ОРЗ, пневмонии (вирусная, бактериальная, хламидийная), менингите, сепсисе; внутриутробной инфекции (хламидиоз, герпес, цитомегаловирусная инфекция, энтеровирусная инфекция, висцеральный кандидоз, микоплазмоз), а также при гриппе и ОРЗ.

Гриппферон

Рекомбинантный альфа2b-интерферон. Обладает антивирусным, иммуномодулирующим, противовоспалительным и противомикробным действием. Препарат рекомендован в качестве экстренной профилактики и лечения гриппа А, В, аденовирусной, парамиксовирусной, риновирусной, коронавирусной инфекций детям с момента рождения в первые дни заболевания.

Кипферон

Смесь комплексного иммуноглобулинового препарата (КИП), человеческого рекомбинантного альфа2-интерферона, кондитерского жира (или масла какао). Содержит IgG, IgM, IgA, выделенные из плазмы крови человека.

Препарат показан детям для лечения ОРЗ, острых вирусных и бактериальных кишечных инфекций, дисбактериоза кишечника различного происхождения.

Интераль

Рекомбинантный альфа2-интерферон. Препарат обладает антивирусной, иммуномодулирующей и противоопухолевой активностью. Показан для лечения острого и хронического вирусного гепатита В, при вирусных конъюнктивитах, кератитах, кератоконъюнктивитах.

Индукторы интерферона

Амиксин

Низкомолекулярный синтетический индуктор интерферона ароматического ряда, относящийся к классу флуоренонов.

Амиксин вызывает образование позднего α -интерферона при всех возможных способах применения, включая пероральный и ректальный. В крови пик накопления интерферона (60–120 ЕД/мл) отмечается через 12–18 ч после перорального применения. Полностью интерферон исчезает из кровотока через 48 ч. Практически целиком (99%) выводится почками в неизменном виде.

Амиксин обладает антивирусным, иммуномодулирующим действием. К действию амиксина чувствительны гепатно-, герпес-, миксовирусы. Стимулирует стволовые клетки костного мозга, усиливает антителообразование, осуществляет коррекцию соотношения Т-супрессоров и Т-хелперов. Препарат показан в комплексной терапии для профилактики гриппа и ОРЗ. У отдельных больных возможны аллергические реакции, диспепсические проявления, кратковременный озноб.

Циклоферон

Циклоферон является низкомолекулярным индуктором α -интерферона, что определяет широкий спектр его биологической активности (антивирусной, иммуномодулирующей, противовоспалительной и антитуморогенной). Интеркалирует в ДНК-клетки, с чем связан механизм его интерферониндуцирующей активности. Препарат индуцирует интерферон альфа и гамма в органах и тканях, содержащих лимфоидные элементы (селезенка, печень, легкие). Ввиду того что циклоферон является низкомолекулярным препаратом, он легко преодолевает гематоэнцефалический барьер, вызывая образование интерферона в мозге. Препарат быстро выводится из организма: 99% введенного препарата элиминируется почками в неизменном виде в течение 24 ч. Препарат показан при респираторных инфекциях (грипп, ОРЗ). В качестве комплексной терапии препарат широко используют для лечения хронических вирусных гепатитов В и С, герпес-вирусной инфекции, нейроинфекций (серозный и бактериальный менингит), ВИЧ-инфек-

ции, острых кишечных инфекций, туберкулеза легких, а также в качестве средства профилактики вторичных осложнений при остром нарушении мозгового кровообращения, при различных хирургических вмешательствах, с целью профилактики гнойно-септических осложнений. Препарат хорошо себя зарекомендовал в качестве средства этиотропной терапии при инфекциях, передающихся половым путем (ИППП).

Иммуномодуляторы

Иммунал

Препарат повышает активность фагоцитов и клеток ретикулоэндотелиальной системы. Стимулирует костномозговое кроветворение, увеличивает количество гранулоцитов.

Иммунал показан для профилактики гриппа и ОРЗ, а также с целью предупреждения развития иммунодефицитного состояния при длительной терапии антибиотиками.

Имунофан

Препарат обладает иммунорегулирующим, детоксикационным, гепатопротективным и антиоксидантным действием. Активирует иммунную систему и окислительно-восстановительные процессы, нормализует дисбаланс Т-клеточного звена иммунитета, лейкопению, инактивирует свободнорадикальные и перекисные соединения.

Имунофан необходим для профилактики и лечения иммунодефицитных состояний различной этиологии у детей и взрослых, а также в качестве адъюванта при проведении вакцинации против бактериальных и вирусных инфекций у взрослых.

ИРС-19

Дозированный аэрозоль для интраназального применения, содержит лизат 19 инактивированных патогенных бактерий, наиболее часто вызывающих ОРЗ. Препарат стимулирует продукцию секреторных IgA и фагоцитоз. Увеличивает содержание лизоцима. ИРС-19 необходим для профилактики и лечения инфекционно-воспалительных заболеваний органов дыхания, инфекционно-аллергической бронхиальной астмы.

Ликопид

Синтетический аналог мурамилдипептида — биологически активного фрагмента клеточной стенки всех известных бактерий. Препарат необходим в комплексной терапии затяжных пневмоний, показан с целью оптимизации лечения часто болеющих детей, используется в комплексной терапии гормонозависимой астмы, атопического дерматита, для коррекции микробиоценоза.

Метилурацил

Препарат обладает противовоспалительным, иммуномодулирующим действием, а также антиоксидантным и анаболическим эффектом. Повышает резистентность к инфекциям на фоне иммуносупрессии. Ускоряет регенерацию клеток, стимулирует лейкопоз, усиливает фагоцитоз и продукцию антител.

Препарат показан при хронических и рецидивирующих вирусных инфекциях органов дыхания, а также широко применяется в комплексной терапии вторичных иммунодефицитов.

Натрия нуклеинат

Стимулирует миграцию и кооперацию Т- и В-лимфоцитов, фагоцитарную активность макрофагов, активность факторов естественного иммунитета. Способствует ускорению процессов регенерации, стимулирует деятельность костного мозга и лейкопоз.

Показан в качестве иммуностимулирующего средства при вторичных иммунодефицитах (в том числе при лейкопениях и агранулоцитозе).

Оксиметилурацил

Имуностимулирующее средство, повышает фагоцитарную активность макрофагов и нейтрофилов, количество и кооперацию Т- и В-лимфоцитов, стимулирует гуморальный иммунитет. Повышает поствакцинальный иммунитет, резистентность к инфекции на фоне иммунодепрессии. Стимулирует регенерацию клеток, оказывает противовоспалительное, антиоксидантное и анаболическое действие.

Показан при инфекционно-воспалительных (в составе антибиотикотерапии) заболеваниях органов дыхания (пневмония, бронхит, абсцесс легких).

Пентоксил

Оказывает противовоспалительное действие. Стимулирует лейкопоз, фагоцитарную активность лейкоцитов и мононуклеарно-фагоцитарной системы, репаративные процессы. Препарат показан при вторичных иммунодефицитах, лейкопении различной этиологии, агранулоцитарной ангине.

Полиоксидоний

Оказывает дезоксицирующее действие, повышает иммунную резистентность организма (активирует фагоциты и ЕК-клетки) в отношении локальных и генерализованных инфекций. Восстанавливает иммунные реакции при тяжелых формах иммунодефицитов и в частности при вторичных иммунодефицитных состояниях. Обладает выраженной антитоксической активностью, которая определяется полимерной природой препарата: повышает устойчивость мембран клеток к цитотоксическому действию, снижает токсичность лекарственных средств при совместном введении.

Показанием для применения у детей старше 6 мес являются острые и хронические вирусные инфекции.

Тактивин

Препарат полипептидной природы, полученный из вилочковой железы крупного рогатого скота. Иммуностимулирующее средство. Нормализует количественные и функциональные показатели Т-системы иммунитета, стимулирует продукцию лимфокинов, в том числе интерферонов.

Показан в комплексной терапии рецидивирующих инфекционных, гнойных, септических процессов, при лимфопролиферативных заболеваниях, офтальмогерпесе, при иммунодефицитных состояниях с преимущественным поражением Т-системы иммунитета.

Тималин

Комплекс полипептидных фракций с молекулярной массой около 5000 Д, выделенных из вилочковой железы крупного рогатого скота. Стимулирует иммунную реактивность организма. Регулирует количество Т- и В-клеток, стимулирует клеточный иммунитет и фагоцитоз. Активирует процессы регенерации тканей, стимулирует кроветворение, оказывает антивирусное действие.

Препарат показан взрослым и детям в качестве иммуностимулятора и биостимулятора в комплексной терапии заболеваний, сопровождающихся снижением клеточного иммунитета, в том числе при хронических заболеваниях вирусной и бактериальной этиологии, пневмониях, хронических вирусных гепатитах.

Тимоген

Стимулирует иммунореактивность организма и клеточные факторы иммуногенеза. Нормализует число Т-хелперов, Т-супрессоров у больных с иммунодефицитными состояниями. Стимулирует интерферогенез и функцию естественных киллеров. Тимоген показан взрослым и детям в качестве иммуномодулятора для профилактики острых и хронических вирусных инфекций, сопровождающихся угнетением иммунитета, с профилактической целью — для предупреждения осложнений при инфекционных заболеваниях.

Табл. 7.1. Терапия гриппа и острых респираторных инфекций у детей (перечень базовых лекарственных средств).
(Заболевание по МКБ-10: J 10 – грипп, вызванный идентифицированным вирусом гриппа; J 11 – грипп, вирус не идентифицирован; J 20–J 22 – другие острые респираторные инфекции нижних дыхательных путей)

Препарат, дозы, длительность курса	Механизм действия препарата	Механизм действия препарата
I. Базовый объем терапии ¹		
1.1. Противовирусные препараты		
Ремантадин Внутрь после еды, запивая водой, по следующей схеме: детям 7–10 лет — по 50 мг 2 раза в день; 11–14 лет — по 50 мг 3 раза в день. Принимают в течение 5 дней. Для профилактики гриппа назначают по 50 мг 1 раз ежедневно в течение 10–15 дней. При почечной недостаточности необходимо снижение дозы	Фармакологическое действие: противовирусное. Блокирует включение вируса в клетку хозяина, ингибирует высвобождение вирусного генома в клетке	Диспепсия, боли в желудке, депрессия, сонливость, тремор, повышенная возбудимость, кожная сыпь
Амантадин Внутрь после еды на протяжении 10 дней по 4,4–8,8 мг/кг·сут, но не более 150 мг/сут	Фармакологическое действие: противовирусное. Стимулирует выход дофамина из нейронального депо, повышает чувствительность дофаминовых рецепторов к медиатору	Головная боль, бессонница, диспепсия, тревожность, раздражительность, галлюцинации, анорексия, ксеростомия, периферические отеки, ортостатическая гипотензия
Арбидол Внутрь до еды. Для профилактики: детям от 2 до 15 лет — по 50 мг; младше 2 лет — по 25 мг в день в течение 10–14 дней. Лечение: детям старше 12 лет по 2 табл., от 6 до 12 лет — по	Фармакологическое действие: противовирусное, иммуностимулирующее. Ингибирует слияние липидной оболочки вируса с клеточными мембранами при контакте вируса с клеткой. Обладает	Аллергические реакции

¹ Регистр лекарственных средств России: Энциклопедия лекарств. — 2004. — № 11. — С. 1202.

Продолжение табл. 7.1

Препарат, дозы, длительность курса	Механизм действия препарата	Механизм действия препарата
1 табл., от 2 до 6 лет — 1/2 табл., до 2 лет — 1/4 табл., 3 раза в сутки в течение 5–7 дней	интерферониндуцирующими свойствами, стимулирует гуморальные и клеточные реакции иммунитета, фагоцитарную функцию макрофагов, повышает устойчивость организма к вирусным инфекциям	
<p>Рибавирин (Верорибаверин, Рибавирин Медуна, Рибамидил)</p> <p>Грипп: внутрь, во время еды, детям — по 10 мг/(кг·сут.)</p> <p>Инфекции, вызванные респираторно-синцитиальным вирусом: детям непрерывно ингалируют раствор (20 мг/мл) в резервуаре аппарата SPAG-2 в течение 3–7 дней по 12–18 ч в сутки</p>	<p>Фармакологическое действие: противовирусное.</p> <p>В клетках превращается в моно- и трифосфат. Рибамидил-5'-монофосфат конкурентно ингибирует дегидрогеназу инозинмонофосфата и тормозит синтез вирусных ДНК и РНК</p>	<p>Гипотензия, нарушение функции щитовидной железы (уменьшение содержания тиреотропного гормона), анемия, лейкопения, нейтропения, гранулоцитопения, тромбоцитопения, аллергические реакции (крапивница, ангионевротический отек, бронхоспазм, анафилаксия)</p>
<p>Гипорамина таблетки сублингвальные</p> <p>1 таблетка содержит сухого очищенного экстракта из листьев облепихи крушиновидной 0,02 г.</p> <p>Таблетки держат под языком до полного рассасывания. При гриппе, аденовирусной, респираторно-синцитиальной и другой вирусной инфекции верхних дыхательных путей: детям старше 12 лет — по 0,02 г 3–4 раза в сутки; от 3 до 12 лет — по 0,01 г 1–2 раза в</p>	<p>Противовирусное, противомикробное фармакологическое действие. Ингибирует вирусную нейраминидазу. Повышает содержание интерферона в крови</p>	<p>Возможно повышение свертываемости крови</p>

Продолжение табл. 7.1

Препарат, дозы, длительность курса	Механизм действия препарата	Механизм действия препарата
сутки. Длительность лечения при гриппе не менее 3 сут, при других ОРВИ — не менее 5 сут		
1.2. Интерфероны		
<p>Интерферон альфа-2b (Гриппферон) 1 мл раствора в виде капель для интраназального применения содержит рекомбинантного альфа2b- человеческого интерферона не менее 10 000 МЕ При первых признаках заболевания гриппом, ОРВИ интраназально: детям от 1 до 3 лет — по 2 капли 3 раза в сутки (разовая доза 2000 МЕ, суточная доза 6000 МЕ); от 3 до 14 лет — по 2 капли 4 раза в сутки (разовая доза 2000 МЕ, суточная доза 8000 МЕ). Для профилактики: в соответствии с возрастной дозировкой 2 раза в сутки на протяжении контакта с больным</p>	Фармакологическое действие: противовирусное, иммуномодулирующее, противовоспалительное, противомикробное	Побочных действий не отмечено
<p>Циклоферон™ 1 таблетка, покрытая кишечнорастворимой оболочкой, содержит метилглюкамина акридонацетат (кислоты акридонуксусной 0,15 г, N-метилглюкамина 0,146 г). При гриппе и ОРЗ детям 4–6 лет 150 мг (1 табл.), 7–11 лет 300–450 мг (2–3 табл.), старше 12 лет 450–600 мг (3–4 табл.) один раз в сутки по схеме 1-й, 2-й, 4-й, 6-й, 8-й дни</p>	Фармакологическое действие: иммуностимулирующее, противовирусное, противовоспалительное. Нормализует иммунный статус организма, индуцирует выработку интерферона при иммунодефицитных состояниях и аутоиммунных заболеваниях	Аллергические реакции
<p>Оксолин Местно, профилактика грип-</p>	Фармакологическое действие: противовирусное	Преходящее чувство жжения в месте на-

Продолжение табл. 7.1

Препарат, дозы, длительность курса	Механизм действия препарата	Механизм действия препарата
па и лечение ринита: смазывание слизистой оболочки носа 2–3 раза в сутки; мазь закладывают за веки 3 раза в сутки или на ночь		несения
II. Иммуномодуляторы		
<p>Эхинацеи сок (Иммунал®, Иммуноرم) Иммунал, капли для приема внутрь, флаконы по 50 мл. 1 мл раствора содержит 0,8 мл сока, полученного из свежесобранной травы цветущей эхинацеи пурпурной, в 20% растворе этанола. Таблетки по 0,08 г.</p> <p>Иммуноرم, капли для приема внутрь, флаконы по 50 мл и 100 мл. 100 мл раствора содержат 75,6 мл сока эхинацеи и 24,4 мл этанола. Таблетки по 0,1 г.</p> <p>Применение Капли детям 1–6 лет — по 5–10, 6–12 лет по 10–15 капель 3 раза в сутки. Таблетки, запивая водой (детям растолочь таблетку и смешать с небольшим количеством воды, чая или сока), подросткам старше 12 лет — по 1 таблетке 3–4 раза в сутки, детям 6–12 лет — по 1 табл. 1–3 раза в сутки, 4–6 лет — по 1 табл. 1–2 раза в сутки. Продолжительность курса — не менее 1 и не более 8 нед</p>	Фармакологическое действие: иммуностимулирующее. Повышает число лейкоцитов (гранулоцитов), активность фагоцитов, подавляет размножение микроорганизмов и способствует уничтожению болезнетворных бактерий. Обладает противовирусным действием в отношении возбудителей гриппа и герпеса	Аллергические реакции: редко — кожные реакции (покраснение, сыпь), отек лица
Инозин пранобекс (изопринозин, гроприносин®)	Иммуномодулирующее, противовирусное действие. Сти-	Диспепсические явления (тошнота,

Продолжение табл. 7.1

Препарат, дозы, длительность курса	Механизм действия препарата	Механизм действия препарата
<p>Таблетки по 500 мг. Принимают внутрь. При легком течении заболевания в дозе 50 мг/кг, разделенной на 3–4 равные части. В более тяжелых случаях доза увеличивается до 100 мг/кг в 3–4 приема. Курс лечения 5–8 дней</p>	<p>мулирует активность макрофагов, пролиферацию лимфоцитов и образование лимфокинов, повышая неспецифическую реактивность организма. Одновременно блокирует размножение вируса путем повреждения его генетического аппарата</p>	<p>рвота, диарея, боли в животе). Гиперурикемия, обострение подагры, аллергические реакции</p>
<p>Ликопид® Таблетки по 1 мг для сублингвального применения и по 10 мг для приема внутрь за 30 мин до еды. Хронические инфекции дыхательных путей: в стадии обострения 1–2 мг сублингвально 1 раз в сутки в течение 10 дней; при ремиссии — 5–10 мг внутрь 1 раз в сутки в течение 10 дней</p>	<p>Фармакологическое действие: иммуномодулирующее</p>	<p>Побочные действия не выявлены</p>
<p>ИРС-19® Дозированный аэрозоль для интраназального применения, содержит лизат инактивированных бактерий. Во флаконах по 20 мл (60 доз). Применяют интраназально, не запрокидывая голову назад (при использовании баллон держат вертикально). Детям с 3-месячного возраста для профилактики впрыскивают по 1 дозе в каждый носовой ход 2 раза в сутки в течение 2 нед; в острой стадии заболевания — по 1 дозе в каждый носовой ход 2–5 раз в сутки до исчезновения симптомов инфекции</p>	<p>Иммуностимулирующее действие. Повышает естественный специфический иммунитет за счет увеличения антител класса секреторных иммуноглобулинов типа А, препятствующих фиксации и размножению возбудителей на слизистой оболочке, и неспецифический иммунитет в результате повышения фагоцитарной активности. Увеличивает содержание лизоцима. Способствует быстрому местному иммунному ответу</p>	<p>В начале лечения возможны ринорея, чиханье; редко — аллергические реакции (уртикарная сыпь)</p>

Продолжение табл. 7.1

Препарат, дозы, длительность курса	Механизм действия препарата	Механизм действия препарата
III. Дополнительный объем терапии (патогенетическая и симптоматическая терапия)		
3.1. Антисептики и дезинфицирующие средства		
Анги Септ Доктор Тайсс Таблетки для рассасывания с вишней и лимоном. Внутрь (держат во рту, не разжевывая, до полного рассасывания) — по 1 таблетке каждые 2–3 ч	Оказывает местно раздражающее, противовоспалительное, антисептическое действие. Возбуждает рецепторы слизистых оболочек кожи и подкожных образований и приводит к высвобождению энкефалинов, эндорфинов и других пептидов, регулирующих болевую чувствительность, проницаемость сосудов и пр.	Побочных действий не выявлено
Доктор Тайсс, экстракт эхинацеи Таблетки для рассасывания. 3–4 таблетки в сутки	Стимулирует фагоцитарную активность гранулоцитов, макрофагов. Увеличивает устойчивость организма к инфекционным и простудным заболеваниям	Возможны аллергические реакции на эхинацею
3.2. Местно раздражающие средства		
Бальзам Золотая звезда, карандаш для ингаляций Золотая звезда, жидкий бальзам Для наружного применения: небольшое количество препарата наносят на отдельные участки и втирают в кожу: при головной боли — в область висков и затылка; при насморке — под ноздрями; при простудных заболеваниях — в область груди, спины, живота	Фармакологическое действие: отвлекающее, местно-раздражающее, антисептическое	В редких случаях аллергические реакции

Продолжение табл. 7.1

Препарат, дозы, длительность курса	Механизм действия препарата	Механизм действия препарата
3.3. Ненаркотические анальгетики, включая нестероидные и другие противовоспалительные средства		
<p>Ибупрофен (Ибуфен, Нурофен, Нурофен для детей, Нурофен Ультра Кап) Ибупрофен, таблетки по 200 и 400 мг; детям старше 12 лет по 200–400 мг 3–4 раза в день; детям от 6 мес до 12 лет по 5–10 мг/(кг·сут) в 4–5 приемов, лечение не должно продолжаться дольше 3 дней без консультации врача Ибуфен, суспензия 2% — 100 мл; 1 мл суспензии для приема внутрь содержит ибупрофена 20 мг. Внутрь после еды; средняя разовая доза составляет 5–10 мг/кг массы тела Нурофен для детей, суспензия для приема внутрь; 5 мл суспензии для приема внутрь содержит 100 мг ибупрофена; при лихорадке и болевом синдроме по 5–10 мг/кг массы тела каждые 6–8 ч Нурофен Ультра Кап 1 капсула содержит ибупрофена 200 мг; внутрь детям старше 12 лет — по 200 мг 3–4 раза в сутки. Для достижения быстрого терапевтического эффекта дозу увеличивают до 400 мг (2 капсулы) 3 раза в сутки, но не более 6 капсул. Максимальная суточная доза 1200 мг</p>	<p>Фармакологическое действие: противовоспалительное, болеутоляющее, жаропонижающее. Неселективно ингибирует два изофермента циклооксигеназы (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), уменьшает синтез ПГ. Противовоспалительный эффект связан с уменьшением проницаемости сосудов, улучшением микроциркуляции, снижением высвобождения из клетки медиаторов воспаления и подавлением энергообеспечения воспалительного процесса. Анальгезирующее действие обусловлено снижением интенсивности выработки брадикинина и его альгогенности. Уменьшение возбудимости теплорегулирующих центров промежуточного мозга реализуется в жаропонижающем действии</p>	<p>Диспепсические расстройства (тошнота, изжога, анорексия, рвота, дискомфорт в эпигастриальной области, метеоризм, диарея, обстипация), эрозивно-язвенные поражения ЖКТ с признаками желудочно-кишечного кровотечения, головная боль, головокружение, шум в ушах, бессонница, возбуждение, нарушения зрения (пелена перед глазами, изменение цветового зрения), задержка жидкости, отеки, повышение АД, тромбоцитопения, гранулоцитопения, гемолитическая анемия, отек Квинке, бронхообструктивный синдром, кожные аллергические реакции</p>
<p>Мефенамовая кислота Внутрь (после еды), детям в возрасте от 5 до 10 лет по 0,25 г, 3–4 раза в сутки, старше 10 лет — по 0,3 г 3–4 раза в сутки.</p>	<p>Курс 20–45 дней (при необходимости 2 мес и более) Фармакологическое действие: противовоспалительное, жаропонижающее, болеутоляющее. Угнетает синтез ме-</p>	<p>Тошнота, изжога, диарея, боль в брюшной полости, анорексия, метеоризм, желудочно-кишечные кровотечения, запор, об-</p>

Продолжение табл. 7.1

Препарат, дозы, длительность курса	Механизм действия препарата	Механизм действия препарата
	диаторов воспаления (ПГ, серотонин, кинины и т. д.). Влияет на фазы экссудации и пролиферации. Подавляет провоспалительную активность серотонина. Тормозит пролиферацию клеток в очаге воспаления, повышает резистентность клеток и ускоряет заживление ран. Жаропонижающее действие связано с угнетением синтеза ПГ и воздействием на центр терморегуляции	щая слабость, сонливость, нервозность, бессонница, нарушения зрения, альбуминурия, аллергические реакции (кожный зуд, отек лица, сыпь). При длительном применении (12 мес и более) — гемолитическая анемия, уменьшение гематокрита, нарушение кровотока
<p>Парацетамол (Калпол®) Внутрь и ректально, детям старше 12 лет по 0,5–1 г до 4 раз в сутки; максимальная суточная доза 4 г, курс лечения 5–7 дней. Детям 6–12 лет — 240–480 мг, 1–6 лет — 120–240 мг, от 3 мес до 1 года — 24–120 мг до 4 раз в сутки в течение 3 дней. Растворимые таблетки перед приемом растворяют в 1/2 стакана воды Калпол, суспензия для приема внутрь для детей. 5 мл содержат 120 мг парацетамола. Внутрь, запивая большим количеством жидкости через 1–2 ч после приема пищи. Детям 6–12 лет — 10–20 мл; от 1 до 5 лет — 5–10 мл; 3 мес — 1 год 2,5–5 мл. Рекомендуемая доза суспензии для детей может приниматься до 4 раз в сутки с интервалом 4 ч и более</p>	Фармакологическое действие: болеутоляющее, жаропонижающее. Ингибирует синтез ПГ и снижает возбудимость центра терморегуляции гипоталамуса	Агранулоцитоз, тромбоцитопения, анемия, почечная колика, асептическая пиурия, интерстициальный гломерулонефрит, аллергические реакции в виде кожных высыпаний
<p>Холина салицилат Ушные капли: по 3–4 капли в наружный слуховой проход 3–4 раза в сутки; гель — наносить на больное место 3–4 раза в сутки перед едой</p>	Фармакологическое действие: противовоспалительное, болеутоляющее, жаропонижающее. Ингибирует циклооксигеназу, снижает синтез ПГ	При местном применении (гель) — чувство жжения, при энтеральном (сироп) — тошнота, боли в животе, эрозивно-язвен-

Продолжение табл. 7.1

Препарат, дозы, длительность курса	Механизм действия препарата	Механизм действия препарата
или перед сном; сироп: детям в возрасте 1–2 лет — по 0,5–1,5 мл каждые 6 ч, 3–5 лет — по 3 мл каждые 8 часов, 6–12 лет — по 3 мл каждые 6 часов		ные поражения ЖКТ, обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, головокружение, шум в ушах, лейкопения, анемия, тромбоцитопения, нарушение функции почек, кожная сыпь
Нурофен Плюс 1 таблетка содержит ибупрофена 200 мг, кодеина фосфата 12,8 мг. Внутрь, запивая водой: детям старше 12 лет — по 1–2 таблетки каждые 4–6 ч, но не более 6 таблеток в сутки	Фармакологическое действие: болеутоляющее, жаропонижающее, противовоспалительное. Блокирует циклогеназу, угнетает синтез ПГ (ибупрофен). Взаимодействует с опиатными рецепторами, тормозит восприятие и проведение болевых импульсов (кодеин)	Редко — диспепсические явления, тошнота, обострение язвенной болезни желудка, нарушения функции печени и почек. Головная боль, головокружение, сонливость, угнетение дыхания, нарушение слуха. Тромбоцитопения, кожная сыпь
3.4. Противокашлевые средства		
Леводропролизин Внутрь в перерывах между едой. Детям старше 12 лет — 60 мг (10 мл сиропа или 20 капель, желательно разведенных в 1/2 стакана воды) 1–3 раза в сутки с промежутками не менее 6 ч; детям от 2 до 12 лет — из расчета 1 мг/кг 1–3 раза в сутки до прекращения кашля, но не более 1 нед	Фармакологическое действие: противокашлевое средство периферического (преимущественно) действия. Подавляет высвобождение нейромедиаторов (субстанция Р и др.) и гистамина. Способствует уменьшению интенсивности и частоты кашля	Со стороны нервной системы и органов чувств: утомляемость, обморок, сонливость, нарушение сознания, онемение, головокружение, головная боль. Со стороны органов ЖКТ: тошнота, рвота, изжога, желудочный дискомфорт, диарея. Со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия. Аллергические реакции очень редки
Преноксидиазин (Либексин) Внутрь, не разжевывая (во	Фармакологическое действие: противокашлевое,	Онемение, сухость слизистой оболочки

Продолжение табл. 7.1

Препарат, дозы, длительность курса	Механизм действия препарата	Механизм действия препарата
избежание онемения слизистой оболочки полости рта), 3–4 раза в сутки по 25–50 мг	спазмолитическое, противовоспалительное, местно-анестезирующее. Подавляет возбудимость кашлевого центра. Противокашлевой эффект (примерно равный таковому кодеина) продолжается 3–4 ч. Не угнетает дыхания, не вызывает лекарственной зависимости, обладает местно анестезирующей и бронхолитической активностью	полости рта и горла, тошнота, диарея, аллергические реакции
3.5. Секретолитики и стимуляторы моторной функции дыхательных путей		
<p>Амброксол (Амробене, Амброгексал, Амброксол-Хемофарм, Амбросан, Лазолван®, Халиксол®, Капли Бронховерн®). Капсулы ретард: детям старше 12 лет — 1 капсула ежедневно. Раствор для приема внутрь и ингаляций: 2–5 лет — 1 мл 3 раза в сутки, 5–12 лет — 2 мл 2–3 раза в сутки. Ингаляции: детям старше 5 лет — 1–2 ингаляции в день по 2–3 мл, детям до 5 лет — 1–2 ингаляции в день по 2 мл. Сироп: детям до 2 лет — 2,5 мл 2 раза в сутки; 2–5 лет — 2,5 мл 3 раза в сутки, 5–12 лет — 5 мл 2–3 раза в сутки</p>	<p>Фармакологическое действие: секретомоторное, секретолитическое, отхаркивающее. Стимулирует серозные клетки желез слизистой оболочки бронхов, увеличивает содержание слизистого секрета и выделение сурфактанта в альвеолах и бронхах, нормализует соотношение серозного и слизистого компонента мокроты; активируя гидролизующие ферменты и усиливая высвобождение лизоэсом из клеток Кларка, снижает вязкость мокроты. Повышает двигательную активность ресничек мерцательного эпителия, увеличивает мукоцилиарный транспорт мокроты</p>	<p>Со стороны органов ЖКТ: при длительном применении в высоких дозах — гастралгия, тошнота, рвота. Аллергические реакции: кожная сыпь, крапивница, ангионевротический отек, в отдельных случаях — аллергический контактный дерматит, анафилактический шок</p>
<p>Гвайфенезин (Туссин) Капсулы: внутрь; детям 2–6 лет — каждые 12 ч по 1 капсуле (300 мг), максимальная доза 600 мг/сут; у детей 6–12 лет возможно увеличение дозы до 4 капсул в день в два приема через 12 ч;</p>	<p>Фармакологическое действие: отхаркивающее, муколитическое. Стимулирует секрецию жидких частей мокроты и повышает активность цилиарного эпителия бронхов и трахеи</p>	<p>Побочные эффекты не указаны</p>

Продолжение табл. 7.1

Препарат, дозы, длительность курса	Механизм действия препарата	Механизм действия препарата
Сироп: внутрь; детям старше 12 лет — 100–200 мг, 2–6 лет — 50–100 мг каждые 6–8 ч		
3.6. Сульфаниламиды		
<p>Ко-тримоксазол (Бисептол, Гросептол) Внутрь, в/м, в/в капельно 2 раза в сутки (через 12 ч). Разовая доза: дети старше 12 лет — по 960 мг; дети 2–6 мес — по 120 мг (или 2,5 мл детской суспензии); 6 мес — 5 лет — по 240 мг (или 5 мл детской суспензии); 6–12 лет — по 480 мг (или 10 мл детской суспензии).</p> <p>Лечение острых инфекций продолжается до исчезновения клинических симптомов и в последующие 2 дня, средняя продолжительность лечения не менее 5 дней</p>	<p>Фармакологическое действие: антибактериальное широкого спектра действия, бактерицидное, противопаразитарное. Активен в отношении ряда грамположительных и грамотрицательных штаммов. Механизм действия обусловлен двойным блокирующим влиянием на метаболизм бактерий. Обратимо ингибирует дигидрофолат редуктазу бактерий, нарушает синтез тетрагидрофолиевой кислоты из дигидрофолиевой, образование пуриновых и пиримидиновых оснований, нуклеиновых кислот; подавляет рост и размножение микроорганизмов</p>	<p>Со стороны органов ЖКТ: диспепсия, тошнота, рвота, анорексия, редко холестатический и некротический гепатиты, повышение трансаминаз и билирубина, псевдомембранозный энтероколит, панкреатит, стоматит, глоссит.</p> <p>Со стороны органов кровообращения: агранулоцитоз, апластическая анемия, тромбоцитопения, мегалобластическая анемия, гипопротромбинемия, метгемоглобинемия, эозинофилия.</p> <p>Со стороны мочевыделительной системы: кристаллурия, почечная недостаточность, интерстициальный нефрит, повышение креатинина плазмы, токсическая нефропатия с олигурией и анурией.</p> <p>Аллергические реакции</p>
<p>Сульфадиметоксин Внутрь, 1 раз в сутки по 25 мг/кг·сут в 1-й день и 12,5 мг/кг·сут — в последующие дни</p>	<p>Фармакологическое действие: противомикробное, антибактериальное (бактериостатическое).</p>	<p>Головная боль, диспепсия, лихорадка</p>

Продолжение табл. 7.1

Препарат, дозы, длительность курса	Механизм действия препарата	Механизм действия препарата
	Блокирует усвоение микроорганизмами парааминобензойной кислоты и синтез фолата (близкие по химическому строению к парааминобензойной кислоте сульфаниламиды захватываются микробной клеткой вместо парааминобензойной кислоты и нарушают течение в ней обменных процессов)	
IV. Вакцины, сыворотки, фаги		
<p>Инфловак®, субъединичная вакцина для профилактики гриппа. Трехвалентная инактивированная гриппозная вакцина, состоящая из поверхностных антигенов вирусов гриппа типа А и В. Антигенный состав гриппозной вакцины ежегодно обновляется. Выпускается в виде суспензии для инъекций в одноразовых шприцах по 0,5 мл в комплекте с иглами инъекционными. Вводят в/м или п/к (глубоко) подросткам с 14 лет — 0,5 мл однократно; детям: с 0,6 мес до 3 лет — 0,25 мл; от 3 до 14 лет — 0,5 мл однократно. Детям, ранее не болевшим гриппом и невакцинированным, и больным с иммунодефицитом — 2 дозы с интервалом в 4 нед</p>	<p>Иммуностимулирующее, противовирусное. Формирует специфическую устойчивость к вирусам гриппа. Защитный эффект достигается в течение 2–3 нед. Длительность поствакцинального иммунитета к гомологичным штаммам, близкородственным вакцине, составляет 6–12 мес.</p>	<p>Возможно проявление местных побочных эффектов: покраснение, припухлость и болезненность в месте введения. Редко возникают системные побочные эффекты: ощущение усталости, головная боль, потливость, повышение температуры тела, болезненность в мышцах и суставах. В очень редких случаях возможно появление невралгии, парестезии, судорог, непродолжительной тромбоцитопении. В еще более редких случаях возможно развитие неврологических расстройств, васкулита с временным нарушением</p>

Продолжение табл. 7.1

Препарат, дозы, длительность курса	Механизм действия препарата	Механизм действия препарата
		функции почек. В исключительно редких случаях аллергические реакции сопровождаются развитием шока
<p>Флюарикс™ Вакцина для профилактики гриппа. Антигенный состав и штаммы вируса гриппа для предстоящего эпидсезона определяются ежегодно ВОЗ. Выпускается в одноразовом шприце 0,5 мл, или в одноразовой ампуле 0,5 мл, или в одноразовом флаконе по 0,5 мл.</p> <p>Вводят в/м или п/к (глубоко) детям старше 3 лет — 0,5 мл; детям от 6 мес до 3 лет — 0,25 мл и через 4 нед еще 0,25 мл (если ранее проводилась вакцинация против гриппа, достаточно первого введения). Больным с тромбоцитопенией и другими заболеваниями свертывающей системы крови вводят только п/к</p>	Обладает иммуностимулирующим фармакологическим действием. Вызывает образование гуморальных антител к гемагглютинуину и нейраминидазе, нейтрализует вирусы гриппа	Очень редко — аллергические реакции, в том числе анафилактический шок. В течение семи дней после вакцинации могут наблюдаться болезненность, покраснение и отечность в месте введения, незначительное повышение температуры тела, недомогание
V. Витамины		
<p>Аскорбиновая кислота Внутрь после еды. В профилактических целях (в зимне-весенний период и при неполноценном питании) 25 мг/сут; в лечебных целях — 50–100 мг/сут</p> <p>Аскорбиновая кислота Внутрь после еды. В профилактических целях (в зимне-весенний период и при неполноценном питании) 25 мг/сут; в лечебных целях — 50–100 мг/сут</p>	<p>Фармакологическое действие — восполняющее дефицит витамина С, метаболическое, регулирующее окислительно-восстановительные процессы, антиоксидантное.</p> <p>Регулирует иммунологические реакции (активирует синтез антител, С3-компонента комплемента, интерферона), способствует фагоцитозу, повышает сопротивляемость организма инфек-</p>	<p>Раздражение слизистой ЖКТ. Артериальная гипертензия.</p> <p>Угнетение функции инсулярного аппарата поджелудочной железы. Снижение проницаемости капилляров и ухудшение трофики тканей, тромбоцитоз, гиперпротромбинемия, тромбообразование, эритроцитопения.</p>

Продолжение табл. 7.1

Препарат, дозы, длительность курса	Механизм действия препарата	Механизм действия препарата
	циям. Оказывает противовоспалительное и противоаллергическое действие	Дистрофия миокарда. Повреждение гломерулярного аппарата почек. Аллергические реакции (в том числе анафилактический шок); при длительном приеме образование мочевых камней, нарушение обмена цинка, меди, повышение возбудимости ЦНС, нарушение сна, развитие микроангиопатий
VI. Гомеопатические средства		
Доктор Тайсс, капли от гриппа Флакон с дозатором. Внутрь (капли в течение 1 мин. держат во рту, потом проглатывают). При острых формах по 5–10 капель каждые полчаса или час, но не более 12 раз в сутки; при хронических формах – по 5–10 капель 1–8 раз в сутки	Иммуномодулирующее действие. Повышает резистентность организма к воздействию микробной флоры и вирусов. Предотвращает развитие осложнений со стороны ЛОР-органов	Аллергические реакции

Глава 8

ЛИХОРАДКА У ДЕТЕЙ

Повышение температуры — самый частый симптом заболевания у детей и самый частый повод к применению медикаментов. Практически все дети с температурой получают жаропонижающие средства, даже при температуре ниже 38 °С. Этому способствует представление многих родителей об опасности высокой температуры, а также желание врача облегчить неприятные ощущения, связанные с температурой, или, по крайней мере, сделать назначение, эффект которого будет очевиден.

Но снижение температуры нельзя считать самоцелью: в большинстве случаев оно не влияет на течение болезни. Поэтому стремление во что бы то ни стало снизить температуру и держать ее на нормальных цифрах свидетельствует лишь о слабом знакомстве с причинами и значением лихорадки. Массовое потребление жаропонижающих средств предъявляет особые требования к их безопасности, даже при крайне редких осложнениях они будут развиваться у значительного числа детей.

Нормальная температура тела ребенка в течение суток изменяется на 0,5 °С, у ряда детей — на 1,0 °С, повышаясь к вечеру. При измерении в подмышечной ямке нормальной является температура от 36,5 до 37,5 °С, при ректальном измерении — 37,6 °С, но у половины детей она может достигать 37,8 °С. Точной формулы пересчета аксиллярной температуры в ректальную нет, но если температура выше 38 °С, где бы ее ни измеряли, она соответствует фебрильной, в том числе у детей первых месяцев жизни.

Регуляция температуры тела осуществляется гипоталамическим терморегуляторным центром и достигается путем изменения теплопродукции (окисление в тканях жиров и углеводов, особенно при работе мышц) и теплоотдачи (охлаждение кожи при расширении кожных сосудов и испарении пота). Лихорадка — следствие действия на этот центр эндогенных пирогенов: цитокинов, участвующих в иммунных реакциях (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО, цилиарный нейротропный фактор и альфа-интерферон). Они синтезируются под влиянием продуктов, выделяемых микроорганизмами и клетками при их инфицировании вирусами, при воспалении, распаде тканей. Цитокины стимулируют синтез простагландина (ПГЕ₂), который

переводит установку «центрального термостата» на более высокий уровень, так что нормальная температура тела определяется им как пониженная. Дрожь и ощущение холода при сужении сосудов кожи (озноб) воспринимается как «простуда», по достижении нового уровня температуры теплоотдача повышается (ощущение жара). ПГЕ2 вызывает боли в мышцах и суставах («ломоту»), а ИЛ-1 — сонливость.

Защитная функция лихорадки. На экспериментальных моделях показано, что подавление лихорадки повышает летальность от инфекции, сходный эффект описан и на людях. При умеренной лихорадке цитокины повышают синтез белков острой фазы воспаления, стимулируют лейкоцитоз и бактерицидность полинуклеаров, а также реакцию лимфоцитов на митоген; параллельно снижается уровень железа и цинка. В целом стимуляция Т-хелперного ответа усиливает продукцию IgG-антител и клеток памяти. Многие микробы и вирусы хуже размножаются при повышении температуры.

Защитная роль температуры при 40 °С и выше может переходить в свою противоположность: повышаются метаболизм и потребление O₂, возрастает потеря жидкости, усиливая нагрузку на сердце и легкие. Преморбидно здоровый ребенок справляется с этим легко, но у больных, в частности у детей с поражением центральной нервной системы, лихорадка может ухудшать состояние, способствуя развитию отека мозга и судорог. Температура более опасна для детей 0–3 мес. И все же ее опасность во многом преувеличена: при большинстве инфекций максимум температуры не достигает 39,5–40,0 °С, что не грозит стойкими расстройствами здоровья.

Фебрильные судороги наблюдаются у 2–4% детей, чаще в возрасте 12–18 мес, обычно при быстром подъеме температуры до 38 °С и выше, но могут возникать и при ее снижении.

В большинстве случаев наблюдаются простые (доброкачественные) судороги длительностью до 15 мин (если они серийные, то до 30 мин), чаще всего генерализованные тонические и клонические, реже атонические и тонические приступы. Обычно вовлекается лицевая и дыхательная мускулатура. Сложные судороги (длительностью более 15 мин), серийные — более 30 мин (фебрильный эпилептический статус), а также судороги, характеризующиеся очаговостью или заканчивающиеся парезом, возникают у 10% фокальные у 5% детей. Чаще всего судороги возникают в начале болезни при температуре 38–39 °С, повторные судороги развиваются не обязательно при той же температуре. Судороги при вирусной инфекции развиваются чаще, чем при бактериальной, наиболее частой причиной является герпес-вирус 6-го типа, на долю которого приходится 13–33% первых эпизодов судорог. Риск развития фебрильных судорог после вве-

дения вакцины АКДС (в 1-й день) и вирусных вакцин (корь-краснуха-паротит — на 8–15-й день) повышен, однако прогноз для детей с этими судорогами не отличается от такового для детей с фебрильными судорогами во время инфекции. Склонность к фебрильным судорогам связывают с локусами 8q13–21, 19p, 2q23, 24, 5q14–15, характер наследственности аутосомно-доминантный.

У ребенка с фебрильными судорогами в первую очередь следует исключить менингит (люмбальная пункция при его признаках). Исследование уровня кальция показано грудным детям с признаками рахита (спазмофилия). ЭЭГ показана после первого эпизода только в случае длительных (>15 мин), повторных или фокальных судорог.

Жаропонижающие средства снижают температуру, переводя установку «центрального термостата» на более низкий уровень, не влияя на вызвавшую его причину. При инфекциях они не сокращают общей длительности лихорадочного периода, но снижают силу гуморального иммунного ответа, удлиняя период выделения вирусов, в том числе при ОРЗ. Это делает вероятным предположение о возможной связи широкого применения жаропонижающих средств у детей с ОРЗ, а также с тенденцией к росту числа аллергических заболеваний.

Выбор жаропонижающих средств основывается на их безопасности, а не на силе эффекта, о которой говорят рекламные публикации, умалчивая об их большой токсичности. К тому же они нередко вызывают гипотермию с температурой ниже 34,5–35,5 °С и состояние, близкое к коллаптоидному. Поэтому речь должна идти об эквивалентности доз и соотношении эффективности и безопасности средства, а быстро снизить температуру до любого уровня с помощью современных средств труда не представляет. Важно учитывать и наличие детских лекарственных форм, дробных дозировок для разных возрастов и стоимость упаковки препарата.

Средство первого выбора — **парацетамол** (ацетаминофен) (Союз педиатров России, 2002). Он оказывает лишь центральное жаропонижающее действие, не влияет на систему гемокоагуляции и в отличие от нестероидных противовоспалительных средств не вызывает нежелательных реакций со стороны желудка. С учетом возможного недостаточного снижения температуры при дозе 10 мг/кг (что может привести к передозировке в случае повторных доз) рекомендуется при приеме внутрь использовать разовую дозу 15 мг/кг (до 60 мг/(кг·сут)). Предпочтительны его растворы (сиропы, шипучие порошки) и таблетки, действие которых наступает в течение 30–60 мин и продолжается 2–4 ч. Более продолжительное (но наступающее позже — через 3 ч) действие оказывает парацетамол в свечах, разовая доза может составлять до 20 мг/кг.

Токсичность парацетамола связана в основном с передозировкой препарата при курсовом его применении в дозах от 120 до 420 мг/(кг·сут). Указанные выше разовые и суточные дозы парацетамола нетоксичны. Токсичность парацетамола возрастает при болезнях печени, приеме активаторов печеночных оксидаз, а у взрослых — при приеме алкоголя. Описаны случаи нефротоксичности при длительном применении препарата.

Ибупрофен оказывает периферическое противовоспалительное действие. Его разовая доза (6–10 мг/кг) сопоставима по действию с указанными выше дозами парацетамола; суточная доза составляет 20–40 мг/кг. Ибупрофен вызывает больше, чем парацетамол, побочных эффектов (20% против 6%), таких, как диспепсические расстройства, желудочные кровотечения, снижение почечного кровотока и др.

С учетом этого ВОЗ не включила ибупрофен в список жизненно важных средств — его рекомендуется применять как препарат второго выбора при инфекциях с выраженным воспалительным компонентом и при высокой температуре, сопровождающейся болевыми реакциями.

У детей первых 3 мес жизни парацетамол и ибупрофен используют в меньших дозах и с меньшей кратностью введения.

Обтирание ребенка водой комнатной температуры при лихорадочных состояниях оказывает жаропонижающее действие, хотя и менее выраженное, чем при тепловом шоке (перегревании). Эта процедура особенно показана чрезмерно укутанным детям, у которых снижение теплоотдачи усугубляет лихорадочное состояние.

Средства, не рекомендуемые как жаропонижающие у детей. Из списка жаропонижающих исключены **амидопирин, антипирин, фенацетин**. Однако в России, к сожалению, продолжается применение у детей свечей «Цефекон» с фенацетином и «Цефекон-М» с амидопирином, содержащих также салициламид (производное ацетилсалициловой кислоты).

Ацетилсалициловая кислота (аспирин) у детей с гриппом, ОРЗ, ветряной оспой способна вызвать синдром Рея — энцефалопатию с печеночной недостаточностью и летальностью выше 50%.

Метамизол (анальгин) способен вызывать анафилактический шок, агранулоцитоз (с частотой 1: 500 000) и значительно чаще — длительное коллаптоидное состояние с гипотермией (34,5–35,0 °С). Все это послужило причиной его запрета или строгого ограничения применения во многих странах мира; он не рекомендован ВОЗ. Анальгин используется только в неотложных ситуациях парентерально (50% раствор по 0,1 мл на 1 год жизни).

Недопустимо применение у детей в качестве жаропонижающего средства **нимесулида** (НПВС из группы ингибиторов циклооксигеназы-2). Препарат гепатотоксичен, вплоть до летальных исходов [Kumar S., 2003;

Kunal Saha, 2003]. В 2005 г. в России введено ограничение на применение нимесулида у детей с ревматоидной патологией.

Тактика лечения лихорадящего больного предусматривает оценку вероятности бактериального заболевания. При сочетании лихорадки с четкими его симптомами назначаются антибиотики. Последнее допустимо как разовое назначение при выраженных мышечных и головных болях и судорогах с тем, чтобы по возможности не маскировать отсутствие эффекта от антибиотиков, о чем будет свидетельствовать новое повышение температуры.

Лихорадка не является показанием для снижения температуры. В тех случаях, когда оно показано, ее не обязательно снижать до нормальной: обычно бывает достаточно понизить ее на 1–1,5 °С, что сопровождается улучшением самочувствия ребенка. Ребенку с высокой температурой следует давать больше жидкости, его необходимо раскрыть, обернуть водой комнатной температуры. Часто этих процедур бывает достаточно.

Согласно рекомендациям Союза педиатров России (2002), показаниями к снижению температуры жаропонижающими средствами в зависимости от возраста и состояния ребенка являются:

- у ранее здоровых детей в возрасте старше 3 мес температура выше 39,0–39,5 °С и/или мышечная ломота, головная боль, шок;
- у детей с фебрильными судорогами в анамнезе температура выше 38,0–38,5 °С;
- у детей с тяжелыми заболеваниями сердца, легких, ЦНС температура выше 38,5 °С;
- у детей первых 3 мес — температура выше 38 °С.

Жаропонижающие обязательны наряду с другими мерами (растиранием кожи, введением дезагрегантов в вену) при развитии злокачественной гипертермии, связанной с нарушением микроциркуляции.

Жаропонижающие средства не должны назначаться «курсовым методом», поскольку это изменяет температурную кривую, затрудняя диагностику бактериальной инфекции. Очередную дозу жаропонижающего следует дать лишь после того, как температура тела ребенка вновь поднялась до прежнего уровня.

Тактика лечения фебрильных судорог. Врач редко присутствует при простых фебрильных судорогах, успевая наблюдать лишь длительные или повторные. Для большинства родителей судороги представляются катастрофой, так что в задачу врача входит убедить родителей в доброкачественном их характере.

Ребенка с генерализованным приступом следует уложить на бок, аккуратно отвести голову назад для облегчения дыхания (наильно размыкать челюсти не следует из-за опасности повреждения зубов), при необходимости

ти — освободить дыхательные пути. При сохранении высокой температуры вводят жаропонижающие: парацетамол (15 мг/кг перорально, «литическую смесь» по 0,5–1,0 мл 2,5% раствора аминазина и дипразина) или метамизол (50% раствор анальгина по 0,1 мл на 1 год жизни). Помогает и обтирание водой комнатной температуры. При продолжающихся судорогах вводят 0,5% раствор диазепама (по 0,2–0,4 мг/кг на введение, не быстрее 2 мг/мин) или ректально 0,5 мг/кг, но не более 10 мг; вместо диазепама можно ввести 0,05–0,1 мг/кг лоразепама (в течение 2–5 мин) или 0,2 мг/кг мидазолама. Детям до 2 лет рекомендуется ввести затем 100 мг пиридоксина.

В случае продолжения судорог через 5 мин вводят повторную дозу диазепама (максимально 0,6 мг/кг за 8 ч) или, надежнее, фенитоин в дозе насыщения 20 мг/кг. При неэффективности этих мер вводят натрия оксидобутират (ГОМК): 20% раствор на 5% растворе глюкозы из расчета 100 мг/кг или дают наркоз.

Профилактическая противосудорожная терапия (диазепамом, фенобарбиталом) хотя и уменьшает риск повторных фебрильных судорог, но из-за побочных эффектов препаратов не рекомендуется. Однократные повторные судороги развиваются у 17%, 2 повтора — у 9%, 3 повтора — у 6% детей. Частота повторов выше (50–65%) у детей с первым эпизодом в возрасте до 1 года, с фебрильными судорогами в анамнезе, с судорогами при невысокой температуре и с коротким интервалом между началом лихорадки и судорогами. Повторные судороги если возникают, то в 50–75% случаев с интервалом менее 1 года после первого эпизода, редко с интервалом до 2 лет и практически никогда — с большим интервалом.

Фебрильные судороги крайне редко имеют неврологические последствия, в том числе в отношении психомоторного развития, успеваемости и поведения детей. У детей с простыми фебрильными судорогами риск развития эпилепсии в возрасте 7 лет лишь незначительно выше (1,1%), чем у детей без фебрильных судорог (0,5%). Риск резко повышается (9,2%) при наличии нарушений развития ребенка, при сложных, особенно длительных судорогах и отягощенном анамнезе (эпилепсия у членов семьи).

Обучение родителей. Приведенные выше данные о рациональном применении жаропонижающих средств важно довести до родителей в виде рекомендаций:

- температура — защитная реакция, ее снижать следует только по показаниям;
- в жаропонижающих препаратах важна не «сила», а безопасность; для улучшения состояния больного достаточно снизить температуру на 1–1,5 °С;
- парацетамол — эффективный и наиболее безопасный препарат,

важно строго придерживаться рекомендованных разовой и суточной доз;

- парацетамол и другие жаропонижающие средства не должны назначаться курсом 3–4 раза в день из-за опасности просмотреть бактериальное осложнение;
- по этой же причине не следует без консультации с врачом применять жаропонижающие более 3 дней;
- одновременное назначение жаропонижающего препарата ребенку, получающему антибиотик, нежелательно, так как это затрудняет оценку эффективности последнего;
- при развитии злокачественной гипертермии со спазмом кожных сосудов применение жаропонижающего следует сочетать с энергичным растиранием кожи ребенка до ее покраснения и срочно вызвать врача.

Лихорадочные синдромы у детей

Температурная реакция сопровождается симптомами, позволяющими у постели больного поставить хотя бы предположительный диагноз.

Лихорадка + «инфекционная сыпь» в первые дни болезни наблюдаются при скарлатине, краснухе, кори, ветряной оспе, менингококкемии, реже при мононуклеозе, болезни Лайма. В дифференциально-диагностическом отношении следует иметь в виду аллергические сыпи (в том числе на жаропонижающие средства), капилляротоксикоз, болезнь Кавасаки.

Лихорадка + катаральный синдром со стороны верхних дыхательных путей. Ринит, фарингит, ринофарингит характерны для ОРЗ. При этом важно не просмотреть бактериальное воспаление среднего уха (стойкость температуры, беспокойство при сосании, боль в ухе). Оптимальна отоскопия у всех лихорадящих детей. Экссудация в параназальные синусы обычна при большинстве ОРЗ. О наличии бактериального синусита свидетельствует припухлость щеки, окологлазных тканей (обычно при гнойной форме) или сохранение ринита и выявление на рентгенограмме затемнения пазух через 10–14 дней от начала болезни.

Детям с ОРЗ проводят адекватное лечение. При отите и синусите назначают антибиотики: 45–90 мг/(кг·сут) амоксициллина внутрь либо (детям, недавно получавшим антибиотики) 45 мг/(кг·сут) амоксициллина/клавуланата.

Лихорадка + острый тонзиллит (ангина) требуют дифференциальной диагностики с вирусным тонзиллитом, инфекционным мононуклеозом и стрептококковым тонзиллитом. Для вирусного тонзиллита характерны кашель, катаральный синдром, для стрептококкового — отсутствие каш-

ля, для мононуклеоза — изменения формулы крови. Антибиотик (феноксиметилпенициллин, цефалексин, цефадроксил) показан при стрептококковом тонзиллите. Применение амоксициллина нежелательно, поскольку при инфекции вирусом Эпштейна-Барр он способен вызывать токсическую сыпь. Хотя аденовирусная ангина не требует назначения антибиотиков, однако при наличии выраженного лейкоцитоза ($15\text{--}25 \cdot 10^9/\text{л}$) и повышении уровня С-реактивного белка (СРБ) целесообразно его назначение многим детям. При синдроме Маршалла (периодическая лихорадка, лимфаденит, выпот в миндалинах и, реже, афтозный стоматит) антибиотики неэффективны, лихорадку и другие проявления обрывают 1–2 дозы стероидов [Таточенко В.К. и др., 2004].

Лихорадка + инспираторное затруднение дыхания. Ларингит, круп представляют собой ситуацию, требующую оценки степени стеноза, о которой судят по интенсивности инспираторных втяжений грудной клетки, частоте пульса и дыхания. Круп III степени требует неотложной интубации, круп I–II степени лечится консервативно. Согласно консенсусу, больному с ларингитом антибиотики не вводят — необходимо ввести 0,6 мг/кг дексаметазона, что останавливает прогрессирование стеноза. Дальнейшее лечение продолжают ингаляционными стероидами (дозированными или через небулайзер) вместе со спазмолитиками (беротек, беродуал в ингаляциях).

Стеноз гортани может вызывать эпиглоттит (основную роль играет *H. influenzae* типа b). Для него характерны высокая температура и усиление стеноза в положении на спине. Назначение антибиотика (цефуроксим, цефтриаксон) при этом обязательно.

Лихорадка + экспираторная одышка наблюдаются часто при бронхиолите, обструктивном бронхите, а также при приступе астмы на фоне ОРЗ. Поскольку бактериальная инфекция наблюдается в таких случаях редко, назначение антибиотиков оправдано лишь при наличии дополнительных симптомов (см. ниже). Основа лечения — ингаляции симпатомиметиков (у маленьких детей лучше в комбинации с ипратропия бромидом) и применение стероидов (дает возможность справиться с обструкцией за 1–2 дня).

Лихорадка + признаки поражения нижних дыхательных путей без обструктивных явлений ставят вопрос о том, имеет ли место бронхит (простой необструктивный) или пневмония. Для бронхита характерны диффузные хрипы, сухие и влажные, тогда как для пневмонии — изменение дыхания (ослабленное, бронхиальное) и перкуторного звука, мелкопузырчатые хрипы над отдельным участком легкого. Поскольку локальные симптомы пневмонии выявляются с трудом и лишь у 50–70% больных, для диагностики используется набор общих симптомов: лихорадка свыше 3 дней, наличие одышки (>60 в 1 мин у детей 0–2 мес, >50 у детей 3–12 мес и >40

у детей старше 1 года) и асимметрия в обилии хрипов в легких. Диагностическое значение имеет и лейкоцитоз выше $15 \cdot 10^9/\text{л}$.

Антибиотики (макролиды) используются только при бронхитах, вызванных микоплазмой, которые развиваются у детей дошкольного возраста и старше. Их признаки:

- 1) высокая температура без токсикоза;
- 2) обилие крепитирующих хрипов (как при бронхолите у грудных детей);
- 3) асимметрия хрипов;
- 4) неяркий «сухой» катар верхних дыхательных путей;
- 5) гиперемия конъюнктив («сухой» конъюнктивит);
- 6) локальное усиление бронхосудистого рисунка на рентгенограмме.

Пневмония требует обязательной противомикробной терапии. Выбор препаратов базируется на вероятности возбудителя в соответствующем возрасте при той или иной клинико-рентгенологической форме пневмонии.

Выбор стартового антибиотика при пневмонии

Типичная пневмония (фебрильная, с очагом или гомогенным инфильтратом):

1–6 мес: (стафилококк, *E. coli*)* — амоксициллин/клавуланат; цефуроксим, цефтриаксон или цефазолин + аминогликозид;

6 мес–18 лет: нетяжелая (пневмококк, *H. influenzae*)* — амоксициллин; тяжелая (пневмококк, у детей до 5 лет — *H. influenzae* типа b)* — цефуроксим, цефтриаксон или цефазолин + аминогликозид.

Атипичная пневмония (с негомогенным инфильтратом):

1–6 мес (*C. trachomatis*, *U. urealiticum*, редко *P. carinii*)* — макролид, азитромицин, доксициклин (старше 12 лет).

Лихорадка + инфекции мочевых путей у маленьких детей часто не сопровождаются дизурией, проявляясь лишь общими симптомами (см. ниже — ЛБОИ), поэтому исследование мочи (лучше всего включая ее посев) у лихорадящего ребенка обязательно. Выявление инфекции мочевых путей требует назначения антибиотика амоксициллина/клавуланата (с учетом распространения устойчивости кишечной палочки), в тяжелых случаях парентерально с переходом на пероральный прием до достижения эффекта.

Лихорадка + понос. При водянистой диарее чаще всего речь идет о кишечной вирусной инфекции — ротавирусной, норовирусной, астровирусной. В основе лечения лежит пероральная (при невозможности ввиду неукротимой рвоты — внутривенная) гидратация глюкозосолевыми растворами, 1,5% раствором реамберина (10 мл/кг массы тела). Жаропонижающие показаны, антибиотики (внутрь или парентерально) нет. При симп-

томах колита, тем более гемоколита, требуется посев кала для выявления бактериального возбудителя. Согласно современным подходам, антибиотики показаны лишь при тяжелых формах, особенно у грудных детей, наиболее эффективны цефалоспорины III поколения.

Лихорадка + симптомы очень тяжелого заболевания. Такие больные (с «токсическими» или «септическими» симптомами) требуют немедленной госпитализации и проведения интенсивной терапии наряду с расшифровкой диагноза. Это дети с:

- резким нарушением общего состояния, нарушениями сознания;
- сонливостью (сон более длительный, чем обычно, или в необычное время);
- раздражительностью (крик даже при прикосновении);
- нежеланием принимать жидкость;
- гипо- или гипервентиляцией;
- периферическим цианозом.

Лихорадка без видимого очага инфекции (ЛБОИ). Практически каждый ребенок первых 3 лет жизни проходит обследование по поводу лихорадочного заболевания. Из их числа у каждого пятого при осмотре не выявляется признаков конкретного заболевания. В настоящее время такая лихорадка рассматривается педиатрами в качестве отдельной диагностической категории. При этом имеется в виду острое заболевание, проявляющееся только фебрильной температурой при отсутствии признаков, которые указывали бы на конкретное заболевание или очаг инфекции. Критерии ЛБОИ — температура выше 39 °С у ребенка в возрасте от 3 мес до 3 лет и старше (38 °С у ребенка 0–2 мес) при отсутствии в момент первого осмотра указанных выше «токсических» или «септических» симптомов очень тяжелого заболевания.

Смысл выделения группы ЛБОИ в том, что в нее входят многие случаи гриппа, инфекции мочевых путей, а также случаи скрытой бактериемии, т. е. начальной фазы тяжелой бактериальной инфекции (ТБИ): пневмонии, менингита, остеомиелита, сепсиса, которые могут не давать в ранней стадии типичной клинической симптоматики. При этом есть реальная возможность назначить антибиотик, предотвратив ее прогрессирование.

Возбудителем оккультной бактериемии в 80% случаев является пневмококк, реже — *H. influenzae* типа *b*, менингококки, сальмонеллы. У детей до 2 мес преобладают кишечная палочка, клебсиеллы, стрептококк группы В, энтеробактерии, энтерококки. Частота скрытой бактериемии у детей 3–36 мес с ЛБОИ составляет 3–8% (при температуре выше 40 °С — 11,6%), но в 12 раз чаще при гемофильной бактериемии. Инфекция мочевых путей выявляется у 6–8% детей, у девочек — до 16% случаев.

Ни тяжесть клинической симптоматики, ни степень подъема температуры (выше 40°C), ни отсутствие ее реакции на антипиретики не позволяют надежно предсказать бактериемию, хотя и могут указывать на ее повышенную вероятность. Напротив, наличие лейкоцитоза более $15 \cdot 10^9/\text{л}$, как и абсолютного числа нейтрофилов выше $10 \cdot 10^9/\text{л}$, увеличивает риск бактериемии до 10–16%; менее значим признак повышения доли нейтрофилов более 60%. Но отсутствие этих признаков не исключает бактериемии, поскольку каждый пятый ребенок с бактериемией имеет лейкоцитоз ниже $15 \cdot 10^9/\text{л}$.

Более информативен уровень СРБ: значения выше 70 мг/л имеют 79% детей с бактериемией, тогда как при вирусных инфекциях — только 9% [Puliam P.N. et al., 2001], однако в 1–2-й день инфекции уровень СРБ может еще оставаться низким. Посев крови для выявления бактериемии возможен лишь в стационаре, на получение результатов требуется не менее суток, так что их влияние на выбор лечебной тактики невелико. Напротив, посевы мочи из-за высокой частоты инфекции мочевых путей крайне желательны, тем более что результаты клинического анализа мочи часто бывают отрицательными.

Целью **лечения детей с ЛБОИ** является предотвращение развития ТБИ, что может быть достигнуто введением цефтриаксона. Пероральные антибиотики снижают частоту развития пневмонии, но не менингита. Многие авторы указывают на необходимость назначения антибиотиков всем детям с ЛБОИ. Проф. В.К. Таточенко не разделяет эту точку зрения, поскольку при возможности наблюдения следует начать лечение лишь тех детей, у которых более вероятно развитие ТБИ. Это:

- больные от 3 мес до 3 лет с температурой выше 40°C (в возрасте 0–3 мес — выше 39°C);
- лейкоцитоз выше $15 \cdot 10^9/\text{л}$ и нейтрофилез (абсолютное число нейтрофилов) выше $10 \cdot 10^9/\text{л}$;
- повышенный уровень СРБ (более 70 г/л);
- наличие изменений в анализе мочи;
- наличие изменений на рентгенограмме грудной клетки; ее следует делать при наличии одышки (>60 в 1 мин у детей 0–2 мес, >50 у детей 3–12 мес и >40 у детей старше 1 года) и/или стойкой лихорадки более 3 дней.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитию инфекционно-воспалительных заболеваний органов дыхания способствуют различные причины, нарушающие общие и местные защитные механизмы, в том числе и ОРЗ, сопровождающиеся угнетением систем клеточного иммунитета и локальной продукции секреторных иммуноглобулинов, повреждением слизистых оболочек и клеточных мембран, мукоцилиарного эпителия и многих других протективных механизмов. Реакция гуморального иммунитета при острых бронхолегочных заболеваниях заключается в повышении количества В-лимфоцитов, предшественников антителопродуцирующих плазматических клеток, увеличении их активности, что выражается в повышенной продукции иммуноглобулинов. Наиболее рано повышается содержание IgM-антител — носителя первичного иммунного ответа. Их содержание снижается в процессе развития воспалительной реакции, сменяясь нарастанием уровня IgG, куда входят более зрелые антитела вторичного иммунного ответа. О состоянии местного гуморального иммунитета принято судить по содержанию иммуноглобулинов в слюне и бронхиальном секрете. Активация местного гуморального иммунитета происходит в ранние сроки, при этом наиболее отчетливо повышается содержание секреторного иммуноглобулина А (sIgA). Основным защитным механизмом секреторных антител заключается в их способности предотвращать адгезию микроорганизмов клетками слизистых оболочек — обязательное условие развития воспалительного процесса. Появление в секретах обычно отсутствующего IgM указывает на активность и распространенность воспалительного процесса. Реакция на воспалительный процесс клеточного иммунитета выражается в снижении числа Т-лимфоцитов. Клеточная реакция местного иммунитета при острых заболеваниях дыхательных путей выражается в накоплении в секретах нейтрофилов, повышении их ферментативной активности, фагоцитарной реакции. Такое состояние иммунной системы является фактором высокого риска развития осложнений, как местных, так и общих, что обуславливает необходимость выделения часто болеющих детей в особую категорию. Кроме того, у детей, особенно раннего возраста, биоценоз верхних дыхательных путей находится в процессе становления, инфекции дыхательных путей несут, как правило,

смешанный вирусно-бактериальный характер, в связи с чем им назначается многократная антибактериальная терапия. Выраженные нарушения микробиоценоза поддерживают длительный воспалительный процесс, способствуя развитию хронической интоксикации. На сегодняшний день медицина имеет в своем арсенале 4 группы противовирусных препаратов. Это химиотерапевтические лекарственные средства, иммуномодуляторы, интерфероны, индукторы интерферонов. Все препараты, входящие в эти группы, обладают этиотропным и иммуномодулирующим действием. Медицинскую помощь часто и длительно болеющим детям необходимо оказывать, проводя восстановительное (реабилитационное) лечение, направленное на снижение антигенной нагрузки, санацию местных очагов хронической инфекции и повышение резистентности ребенка в целом. Это лечение включает применение этиотропной и иммуностропной терапии. «Клиническая фармакотерапия как прикладная часть фармакологии — науки о действии и изыскании лекарств является основой основ всей медицины, призванной лечить больного человека», — писал И.А. Кассирский (1970). Известные клиницисты всегда считали, что труднейшей частью врачебного дела является фармакотерапия, требующая гибкости, индивидуальной оценки лечебного эффекта и побочных действий препарата у каждого больного, исключения шаблона, поэтому проблеме безопасности фармакотерапии придается очень большое значение. В связи с этим во многих странах мира, включая и Россию, созданы национальные центры по контролю безопасности лекарств, по регистрации нежелательных побочных действий лекарств. Еще один очень важный аспект рациональной фармакотерапии — это фармакоэкономический анализ, который в педиатрической практике еще только начинается. Между тем оценка таких параметров, как стоимость прямых (медицинских) расходов, не прямых затрат (оплата больничных листов по уходу), неизмеримых расходов (качество жизни), в современных условиях просто необходимы.

Приложение 1

Внекалендарная вакцинация

В отношении гриппа иммунопрофилактика остается наиболее эффективным методом предупреждения заболевания. Целью иммунизации является защита людей с высоким риском развития заболевания.

Эпидемический процесс при гриппе и вакцинация детей

В последней четверти XX столетия эпидемический процесс при гриппе имел ряд особенностей [Морозов И.В., Маринич И.Г., 2001]. В мае 1977 г. возвратился на эпидемическую арену вирус гриппа сероподтипа А(Н₁Н₁), который получил эталонное название А/СССР/90/77. В августе-октябре он вызвал эпидемию в ряде стран Юго-Восточной Азии, расположенных выше экватора, которая в начале ноября распространилась на восточные города бывшего СССР и через его территорию — на Восточную и Западную Европу.

С начала второго полугодия 1977 г. в южном полушарии, а осенью в странах Центральной и Северной Америки эпидемии были обусловлены вирусами гриппа А/Виктория/3/75 и А/Техас/1/77(Н₃Н₂). В декабре вирусы гриппа А(Н₃Н₂) и А(Н₁Н₁) были занесены соответственно в Западную Европу и Северную Америку. Отсюда их распространение продолжилось по северному и южному полушариям самостоятельными путями в восточном направлении.

В последующие 9 лет вирус гриппа сероподтипа А(Н₁Н₁) трижды менял свой антигенный профиль (1978 г. — А/Бразилия/11/78, 1983 г. — А/Чили/1/83, 1986 г. — А/Сингапур/6/86). В 1978–1979 гг. и в 1986–1987 гг. указанные варианты вызвали моноэтиологичные эпидемии, а в 1983–1984 гг. вирус гриппа А/Чили/1/83 доминировал в этиологии смешанной эпидемии. В промежутках между этими эпидемиями ведущую роль играли дрейфовые варианты вируса гриппа А(Н₃Н₂) при весьма низкой активности вируса гриппа А(Н₁Н₁), ограничивающейся локальными вспышками и подъемами заболеваемости на региональном уровне. С 1991 г. вплоть до 2000 г. вирус гриппа А(Н₁Н₁) сохранялся в человеческой популяции, вызывая спорадические случаи и редкие локальные

вспышки. В этот отрезок времени главным этиологическим фактором эпидемий были вирусы гриппа А(Н₃Н₂) и В. Вирус гриппа В приобрел более широкое территориальное распространение.

На основании полученных данных можно предположить, что в сезоны одновременной циркуляции сероподтипов вирусов А(Н₁Н₁) и А(Н₃Н₂) между этими возбудителями в естественных условиях наблюдались признаки интерференции. Они выражались в том, что один из них доминировал, и чаще всего их социркуляция разграничивалась во времени. В других случаях в масштабах одного континента или даже одной страны на разных территориях в этиологии эпидемии участвовал только вирус гриппа А(Н₁Н₁) или А(Н₃Н₂).

Эпидемический сезон гриппа 2000–2001 гг. в России был связан с активизацией вирусов гриппа А(Н₁Н₁) [Коновалова Н.И., Белозерова Н.Е., Лобова Т.Г., 2001]. Штаммы А(Н₁Н₁) выделялись в Центральном федеральном округе (Москва, Воронеж, Липецк, Тула, Смоленск), Северо-Западном округе (Санкт-Петербург, Калининград, Архангельск), Поволжском округе (Астрахань), а также в Сибири (Омск, Улан-Удэ) и на Дальнем Востоке (Хабаровск).

Вирусы были изолированы на куриных эмбрионах. При вирусологическом исследовании материалов от больных в Санкт-Петербурге оказалось, что основная масса вирусов (90%) выделялась на куриных эмбрионах. Частота выделения вирусов в закрытых коллективах была достаточно высока, достигая 70%. Способность современных вирусов гриппа А(Н₁Н₁) к преимущественной изоляции на куриных эмбрионах отличает их от штаммов А(Н₃Н₂).

Всего в России за указанный эпидемический сезон было выделено 139 вирусов гриппа. В НИИ гриппа РАМН исследовано 89 штаммов, из которых более 40% изолировано от детей в возрасте от 0 до 14 лет. В период эпидемии у детей было зарегистрировано 7 смертных случаев гриппа, подтвержденных вирусологически (Астрахань, Москва).

Штаммы 2000–2001 гг. выделялись, как правило, на первом пассаже и имели высокую гемагглютинирующую активность (1/64–1/128). Основная масса выделенных вирусов была резистентна к ингибиторам сывороток нормальных животных, а предыдущая эпидемия гриппа А(Н₁Н₁) 1997–1998 гг. была обусловлена в основном ингибиторчувствительными вирусами.

По антигенным свойствам гемагглютинина все вирусы, выделенные в 2000–2001 гг., относились к разновидности А/Пекин/262/95 и были подобны референс-штамму А/Новая Каледония/20/99 или являлись его дрейф-вариантами. Интенсивность их взаимодействия с антителами к ре-

ференс-штамму А/Новая Каледония/20/99 колебалась от 1 до $1/4$ гомологичного титра. Среди изолятов не было обнаружено А/Берн/07/95 и др. подобных вариантов. Таким образом, современные штаммы А(Н₁Н₁) представляли собой достаточно однородную группу вирусов, родственную штамму А/Новая Каледония/20/99.

Следует отметить, что впервые вирусы разновидности А/Пекин/262/95 были зарегистрированы в России в эпидемию гриппа 1997–1998 гг. (Улан-Удэ, Москва). В следующий сезон, в 1999–2000 гг., они вызвали локальную вспышку только в одном городе (Калининград). Таким образом, впервые прослежена взаимосвязь между первичным появлением в России вирусов разновидности А/Пекин/262/95 и соответствующей эпидемией в стране.

Контроль за этиологией гриппа преследует познание закономерностей процесса естественной изменчивости возбудителя и имеет, бесспорно, важное прикладное значение в деле создания и конструирования новых профилактических и диагностических препаратов [Брянцева Е.А., Бичурин М.А., Крайнова Т.И., 2001].

Этиологию гриппа изучали с помощью вирусологических и серологических методов, а полученные данные сопоставляли с динамикой эпидемических событий в Санкт-Петербурге в последние десятилетия.

Анализ результатов изоляции штаммов вируса гриппа в различные эпидемические периоды, начиная с 1990 г., позволил выявить циркуляцию в один и тот же эпидемический подъем не только разных серотипов вируса гриппа, но и разных антигенных вариантов вируса гриппа одного и того же серотипа: А(Н₁Н₁), А(Н₃Н₂) и В.

Изучение эпидемического процесса при гриппе в последние десятилетия выявило следующие закономерности: отмечено снижение частоты напряженных эпидемий гриппа с нарастанием активности прочих респираторных вирусов.

Происходит одновременная циркуляция вирусов гриппа разных серотипов: А(Н₁Н₁), А(Н₃Н₂) и В. Отмечена одновременная циркуляция разных штаммов вирусов гриппа одного и того же серотипа (новые штаммы вируса гриппа не вытесняют из циркуляции предыдущих). Наблюдается более частое, чем раньше, участие штаммов вируса гриппа В в эпидемических обострениях. Все это свидетельствует о возможности появления в ближайшее время нового (шифтового) варианта вируса гриппа, который может существенно изменить эпидемиологическую ситуацию.

Эпидемия 2000–2001 гг. по клинической картине заболеваний была мягкой. Можно полагать, что это обусловлено циркуляцией близкородст-

венных вирусов гриппа А на протяжении последних 4 эпидемических сезонов [Грибкова Н.В., Судник Ю.М., Гриневич С.В., 2001].

Среди заболевших большинство составляли дети в возрасте от 0 до 14 лет (53,1%). Этиологическая структура возбудителей ОРЗ была смешанной. Одновременно циркулировали оба субтипа вируса гриппа А и вирусы гриппа В, но преобладали вирусы гриппа А. По данным лабораторного анализа, значительную роль в респираторной патологии играли аденовирусы, респираторно-синцитиальный вирус и вирусы парагриппа. Активная циркуляция этих вирусов наблюдалась не только в предэпидемический период (октябрь—декабрь 2000 г.), но и в период эпидемии гриппа.

Динамика заболеваемости гриппом и ОРЗ по годам коррелировала с динамикой индексов загрязнения атмосферы на соответствующих территориях города (коэффициенты корреляции $r_1 = 0,7$ и $r_2 = 0,9$).

Оценка влияния загрязнения атмосферы на заболеваемость гриппом и ОРЗ населения Санкт-Петербурга выявила сильные корреляционные связи ($r = 0,93$ – $0,98$) между комплексным индексом загрязнения атмосферы, а также концентрацией каждого из 7 нормируемых примесей и заболеваемостью во всех возрастных группах.

По данным однофакторного анализа, максимальная сила влияния комплекса основных примесей на заболеваемость выявлена у детей раннего возраста — 46,4%, а отдельных поллютантов — от 36,7 до 9,3% ($p = 0,01$ – $0,05$). Для детей этого возраста наиболее опасны формальдегид, фенол и SO_2 , для школьников — формальдегид, фенол и CO , для взрослых — формальдегид [Попова Т.Л., 2001].

Выявлены значительный атрибутивный риск увеличения годовой заболеваемости (до 32,6 на 100 детей) и относительный риск увеличения эпидемической заболеваемости (до 58,0%) у детей раннего возраста и менее значительный риск у взрослых (10,2 и 5,7). Вклад атрибутивного риска загрязнения атмосферы комплексом примесей для детей раннего возраста составлял 36,7% в эпидемическую и 26,9% — в годовую заболеваемость.

Таким образом, фактор антропогенного загрязнения атмосферы химическими токсичными веществами способствует интенсификации эпидемического процесса при гриппе и ОРЗ [Карпова Л.С., Попова Т.Л., Лысенков Н.И., 2001].

Вакцинопрофилактика

С целью массовой профилактики гриппа во всем мире проводится иммунизация современными гриппозными вакцинами. Они играют ведущую роль в профилактике гриппа. Действие вакцин направлено на предупреждение инфицирования штаммами, которые предположительно будут

циркулировать в течение предстоящего сезона. Вакцинацию рекомендуется проводить во всех группах повышенного риска (дети, пожилые люди, пациенты с хроническими болезнями органов дыхания, сердечно-сосудистой системы, больные сахарным диабетом, лица с ослабленным иммунитетом). Иммунизация позволяет существенно снизить частоту связанных с гриппом осложнений и смертность.

В большинстве стран, проводящих кампании борьбы с гриппом в национальных масштабах, охват населения вакцинацией за последнее десятилетие резко вырос, чему способствовали относительная простота введения и безопасность гриппозных вакцин.

В России для специфической профилактики гриппа применяют **инактивированные и живые гриппозные вакцины**. Выбор вакцин определяется возрастом прививаемых, противопоказаниями, удобством применения и ценой. Помимо инъекционных форм используется вакцина для назального применения (живая вакцина).

В 2000 г. в РФ против гриппа были привиты 16 млн человек, или 10,9% всего населения, в том числе 5,2 млн детей до 14 лет. Закуплено 21,6 млн доз вакцинных препаратов. В 43 субъектах РФ, в том числе в Архангельской, Саратовской, Московской областях, в Москве и С.-Петербурге, уровень вакцинации населения был ниже среднероссийского. В то же время в Калининградской, Самарской, Брянской и Курской областях, в Татарстане и Бурятии процент привитых составил от 15 до 30.

В 2001 г. в РФ для реализации прививочной кампании за счет федерального бюджета было закуплено 25,9 млн доз вакцин на сумму 293 млн руб. В С.-Петербург в гриппозный сезон 2000–2001 гг. было поставлено 580 000 доз гриппозных вакцин российского производства. С учетом двукратного использования некоторых из них, плановая иммунизация в городе охватила около 400 000 человек.

Таким образом, вакцинопрофилактика на сегодняшний день является единственным научно обоснованным и высокоэффективным способом предупреждения гриппозной инфекции. Однако в настоящее время охват населения вакцинопрофилактикой составляет примерно 11%. Риск заражения остальной части населения остается крайне высоким. Кроме того, эффективность вакцинации — величина переменная, причем у людей пожилого возраста она может быть ниже 50% (при нормальном уровне 80–90%). Профилактика негриппозных ОРЗ путем вакцинации не осуществляется, хотя заболеваемость ими крайне высокая, значительно превышающая заболеваемость гриппом.

Детей, часто болеющих острыми респираторными заболеваниями, для проведения вакцинации можно распределить на 2 группы [Лакоткина Е.А., 2002].

1-я группа — дети, у которых интервал между ОРЗ составляет более 2–3 нед. Вакцинацию таких детей целесообразно начинать с середины интервала: например, если интервал между ОРЗ составляет около 2 нед, то вакцинацию можно провести через 1 нед после выздоровления. Выбор вакцинного препарата и схема вакцинации зависят от возраста ребенка.

2-я группа — дети, у которых очередное присоединение ОРЗ наблюдается раньше чем через 1–2 нед, практически постоянно сохраняются проявления ринита, кашель, легкая гиперемия зева. Выбор вакцинного препарата и схема вакцинации определяются конкретно с учетом эпидемической обстановки, возраста и характера сопутствующей патологии.

Эти положения справедливы только в благополучной эпидемической ситуации и не распространяются на детей, находящихся в очагах инфекции, где вакцинацию следует проводить даже на фоне текущей вирусной или бактериальной инфекции (при температуре тела не выше 38 °С).

Острые респираторные заболевания фигурируют в качестве временных противопоказаний, хотя при проведении таким детям прививок в остром периоде (по эпидпоказаниям) число реакций и осложнений не увеличивается. Однако введение вакцины в остром периоде чревато тем, что осложнение основного заболевания может быть истолковано как результат вакцинации. Поэтому эти противопоказания необходимо рассматривать как средство защиты проводящего вакцинацию работника от возможных обвинений. Детям с ОРЗ плановую вакцинацию следует отложить до окончания острых проявлений заболевания. В большинстве случаев вакцинацию можно провести через 4 нед от начала болезни. Частые ОРЗ не могут быть поводом для отвода от прививок. Прививки таким детям следует проводить после очередного ОРЗ через 5–10 дней. Остаточные катаральные явления, как считает В.К. Таточенко, не являются препятствием к вакцинации.

Нами проведена вакцинация 28 часто болеющих детей с рецидивирующими заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей дивакциной против кори и паротита (в возрасте $1,76 \pm 0,35$ года) с применением 12,5% раствора циклоферона:

1-я группа в дозе 10 мг/кг массы 1 раз в 3 дня № 5: две инъекции до начала вакцинации и три — в поствакцинальном периоде. Ревакцинированы дивакциной против кори и паротита 22 часто болеющих ребенка (в возрасте $6,2 \pm 0,58$ года) с использованием таблеток циклоферона;

2-я группа (препарат назначали по 300 мг по 2 таблетки в день, длительность курса 10 дней со дня начала вакцинации).

В поствакцинальном периоде у 2 (7,1%) детей из 1-й группы отмечалось наслоение ОРЗ, осложненное пневмонией. Остальные 26 (92,8%) де-

тей переносили вакцинацию бессимптомно, а течение поствакцинального процесса было гладким. Во 2-й группе ревакцинированных детей 1 (9,1%) ребенок заболел ветряной оспой и 1 — инфекционным мононуклеозом. У остальных 20 (90,1%) детей наблюдалось гладкое течение поствакцинального процесса.

Таким образом, в 91,5% случаев течение поствакцинального периода было гладким. По данным исследований предыдущих лет, у детей с такими же изменениями в состоянии здоровья при проведении коревой вакцинации отмечалось наслоение интеркуррентных заболеваний более чем в 30% случаев.

При первичном введении вакцины у наблюдаемых детей 1-й группы отмечался прирост антител к кори и паротиту с 14-го дня от начала вакцинации, а выработка антител продолжалась в период от 45-го до 60-го дня после вакцинации. Без применения препарата прироста антител в эти же сроки у часто болеющих детей не происходит.

При ревакцинации (часто болеющие дети 2-й группы) отмечен прирост (в 3–4 раза) титров антител к 45-му дню. По данным предыдущих исследований, проводимых нами, до 15% часто болеющих детей после ревакцинации остаются с низкими титрами антител.

Иммунологические изменения были более выражены при применении таблетированной формы препарата. У часто болеющих детей, получавших циклоферон, увеличивалось число CD16+-клеток, обеспечивая гладкое течение вакцинального процесса, и CD25+-клеток, определяя интенсивность антителообразования при ревакцинации. При этом снижался уровень ЦИК и увеличивалось количество CD95+-клеток, т. е. подавлялись аутоиммунные механизмы, провокация которых после коревой вакцинации является причиной ряда тяжелых поствакцинальных осложнений.

Таким образом, циклоферон способствовал гладкому течению вакцинального процесса и более эффективному антителообразованию, пролонгируя его и стимулируя синтез антител на высоких и средних цифрах. Таблетированная форма циклоферона стимулировала увеличение НК-клеток, активированных лимфоцитов и клеток с маркером CD95+, снижала уровень циркулирующих иммунных комплексов. Воздействие на ЦИК и CD95+-лимфоциты является основанием для включения в иммунизацию часто болеющих детей с аутоиммунной патологией.

По эпидемическим показаниям прививают лиц с высоким риском заболевания гриппом или его осложненного течения и летального исхода:

- лиц старше 60 лет;
- больных, страдающих хроническими соматическими заболеваниями, часто болеющих ОРЗ детей дошкольного и школьного возраста;

- медицинских работников;
- работников сферы обслуживания, транспорта, учебных заведений;
- воинские контингенты.

Вакцинация против гриппа рекомендуется также как средство индивидуальной защиты от заболевания. При 50–80% охвате коллектива она способна значительно снизить заболеваемость гриппом. У привитых заболевание протекает в более легкой форме с низким риском осложнений. Иммуитет вырабатывается через 10–14 сут после вакцинации, он кратковременный (6–12 мес) и типоспецифичный, что требует ежегодного проведения прививок. Профилактическая эффективность составляет 70–90%, у детей и пожилых людей защищенность ниже.

Специфическую профилактику осуществляют инактивированными и живыми вакцинами, которые готовят из актуальных штаммов вируса, ежегодно рекомендуемых ВОЗ. В состав вакцин входят 3 штамма подтипов А(Н₁Н₁), А(Н₃Н₂) и типа В. Вместо использовавшегося ранее в лечебных целях противогриппозного гамма-глобулина из сыворотки иммунизированных доноров в настоящее время применяют иммуноглобулин человека нормальный в удвоенной дозе.

Живые вакцины

К ним относится вакцина гриппозная аллантаоисная очищенная сухая живая интраназальная для детей 3–14 лет. Вакцину для детей вводят двукратно с интервалом 3–4 нед по 0,25 мл в каждый носовой ход.

Инактивированные цельновирионные вакцины

Вакцины предназначены для иммунизации лиц старше 7 лет.

Это вакцина инактивированная элюатно-центрифужная жидкая; вакцина гриппозная инактивированная жидкая центрифужная А(Н₁Н₁) А(Н₃Н₂) и В; вакцина гриппозная хроматографическая инактивированная жидкая.

Эти препараты представляют собой очищенный и концентрированный вирус гриппа, выращенный на 10–11-дневных куриных эмбрионах, инактивированный формалином или ультрафиолетовыми лучами. Прививки проводят ежегодно в осенне-зимний период.

В России лицензированы следующие противогриппозные субъединичные и сплит-вакцины:

1. **гриппол** (Россия) — субъединичная вакцина с иммуностимулятором полиоксидонием;
2. **гриппозная трехвалентная полимерсубъединичная вакцина жидкая**. Высокоочищенный белковый препарат, содержащий только поверхност-

- ные антигены вирусов гриппа. Полиоксидоний в дозе 500 мкг повышает стабильность и активность антигенов, а также неспецифическую резистентность организма;
3. **агриппал S1** («Кайрон Беринг», Германия) — субъединичная вакцина, содержащая очищенные гемагглютинин и нейраминидазу. Показана людям любого возраста;
 4. **бегривак** («Кайрон Беринг», Германия) — сплит-вакцина, содержит в 1 дозе по 15 мкг гемагглютинина актуальных штаммов вируса;
 5. **ваксигрипп** («Авентис Пастер», Франция) — сплит-вакцина, содержит в 1 дозе по 15 мкг гемагглютининов вируса гриппа;
 6. **инфлювак** («Солвей-Фарма», Нидерланды) — субъединичная трехвалентная вакцина, состоящая только из поверхностных антигенов вирусов гриппа А и В;
 7. **флюарикс** («Глаксо Смит Кляйн», Германия) — очищенная сплит-вакцина, содержит в 0,5 мл 15 мкг гемагглютинина подтипа А(H₁N₁), А(H₃N₂) и В.

Согласно приказу МЗ РФ № 375 от 18.12.97 г. вакцинации против гриппа подлежат дети старше 3 лет.

Гриппол применяется у детей с 3 лет. **Бегривак** применяют у детей старше 3 лет. Детям, ранее не привитым, рекомендуется двукратная вакцинация с интервалом 4 нед. **Ваксигрипп** применяется с возраста 6 мес. **Флюарикс** применяют у детей старше 1 года.

Иммунитет возникает через 14 дней после вакцинации, он кратковременный (6–12 мес), типоспецифичный. Профилактическая эффективность вакцинации 70–90%. Вакцинация должна заканчиваться до начала гриппозного эпидсезона. Во время эпидсезона можно применять препараты интерферона и его индукторы.

Приложение 2¹

Физиотерапия при острых респираторных вирусных инфекциях

Задачи физиотерапии:

- ослабить катаральные явления;
- предупредить осложнения;
- повысить сопротивляемость организма, а также тонус центральной и вегетативной нервной системы.

УФО области лица и туловища, начиная с 0,5 биодозы, увеличивая на 0,5 биодозы, 3–5 процедур на курс;

УФО-тубус слизистой оболочки носа и зева. 1 биодоза ежедневно; на курс 4–7 процедур;

Аэрозольные ингаляции (бализ, эктерицид, 0,5% раствор диоксидина); на курс 8–10 процедур.

Детям до 3 лет проводят облучение стоп, нижней трети голени («сапожки»), эритемными дозами. Ультрафиолетовыми лучами поочередно облучают переднюю и заднюю поверхность стопы; на курс 3–4 процедуры.

При острых катаральных явлениях в носоглотке в качестве отвлекающего средства применяют ножные и ручные ванночки с постепенным повышением температуры от 37 до 40 °С продолжительностью 10 мин.

При симптомах ларингита и ларинготрахеита помимо перечисленного лечения назначают:

- ингаляции лазолвана, беротека, беродуала через аппараты типа «небулайзер» каждые 2 ч;
- УВЧ на гортань ежедневно, слаботепловая доза, мощность 30 Вт, время процедуры зависит от возраста, ежедневно (от 5 до 10 мин). На курс 5–7 процедур;
- при синдроме крупа — ингаляции с добавлением глюкокортикоидов, интерферона;

¹ Физиотерапия при инфекционных заболеваниях у детей и подростков: Учебно-методическое пособие / Под ред. проф. Н.П. Куприной. — Воронеж, 2004.

- электрофорез интерферона эндоназально, на курс 5–6 процедур;
 - электрофорез 3% хлорида кальция на гортань, на курс 8–10 процедур.
- При развитии обструктивного бронхита с первых дней заболевания:**
- **УВЧ** на грудную клетку, на курс 6 процедур;
 - ингаляции с беротеком, беродуалом, лазолваном, календулой, 2% раствором эуфиллина; гидрокортизоном; отваром трав (мать-и-мачеха, чабрец, подорожник, трехцветная фиалка и др.); на курс 7–8 процедур.
 - **лазертерапия на грудную клетку** инфракрасным излучением, на курс 6–8 процедур.
 - **лекарственный электрофорез** с 2% раствором эуфиллина, 1–3% раствором йодида калия, с гепарином (от 15 000 до 20 000 ЕД), 2% раствором сульфата магния, 3% раствором тиосульфата натрия, 0,5–1% раствором сульфата меди, 1% раствором аскорбиновой кислоты.

При наличии пневмонии применяют бесконтактную электромагнитную полевую релаксационную терапию с использованием аппарата «ДЭТА» по программе 5,5 + 19,0 + 92,5 + 93,5 + 98,5 Гц, каждая частота по 120 с ежедневно; на курс 10 процедур.

Приложение 3¹

Лекарственные сборы

Для лечения заболеваний органов дыхания

Эвкалипт прутовидный (лист) 15,0
Шалфей лекарственный (листья) 20,0
Ромашка аптечная (цветки) 10,0
Мята перечная (трава) 10,0
Сосна обыкновенная (почки) 15,0
Девясил высокий (корни) 20,0
Тимьян обыкновенный (трава) 10,0

Для приготовления ингаляционной смеси при ларингитах, трахеитах, ангинах, тонзиллитах

Эвкалипт прутовидный (лист) 20,0
Календула (цветки) 15,0
Шалфей лекарственный (листья) 15,0
Ромашка аптечная (цветки) 10,0
Девясил высокий (корни) 10,0
Солодка голая (корни) 10,0
Липа сердцевидная (цветки) 10,0
Багульник болотный (трава) 10,0

Для полоскания настоем ротоглотки при ларингитах, трахеитах, ангинах, тонзиллитах

Алтей лекарственный (корневище) 20,0
Ромашка лекарственная (цветки) 20,0
Аир болотный (корневище) 10,0
Донник лекарственный (трава) 20,0
Льняное семя 30,0

Применять в виде теплого настоя для полоскания рта и горла при воспалении слизистых оболочек как смягчающее средство.

¹ Соколов С.Я., Замотаев И.П. Справочник по лекарственным растениям (фитотерапия). – Харьков, 1993. – С. 413–418.

*Дуб обыкновенный (кора) 70,0**Липа сердцевидная (цветки) 30,0*

Применять в виде настоя для полоскания рта и горла при воспалительных процессах.

*Липа сердцевидная (цветки) 40,0**Ромашка аптечная (цветки) 60,0*

Применять в виде настоя для полоскания рта и горла при воспалительных процессах.

*Дуб обыкновенный (кора) 50,0**Душица обыкновенная (трава) 40,0**Алтей лекарственный (корневище) 10,0*

Применять в виде настоя для полоскания рта и горла при воспалительных заболеваниях.

*Шалфей лекарственный (листья) 25,0**Зверобой продырявленный (трава) 25,0**Бузина черная (цветки) 25,0**Дуб обыкновенный (кора) 25,0*

Применять в виде настоя для полоскания рта и горла при воспалительных процессах.

*Шалфей лекарственный (листья) 35,0**Алтей лекарственный (корневище) 30,0**Бузина черная (цветки) 35,0*

Применять в виде настоя для полоскания горла как смягчающее средство.

*Фенхель обыкновенный (плоды) 10,0**Мята перечная (листья) 30,0**Ромашка лекарственная (цветки) 30,0**Шалфей лекарственный (листья) 30,0*

Применять в виде теплого настоя по $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{2}$ стакана для полоскания при ларингите и ангине.

*Алтей лекарственный (корневище) 40,0**Солодка голая (корень) 25,0**Мать-и-мачеха обыкновенная (листья) 20,0**Фенхель обыкновенный (плоды) 15,0*

Принимать в виде теплого настоя или отвара по $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{3}$ стакана 3—5 раз в день при остром и хроническом бронхите, эмфиземе легких, пневмонии.

Донник лекарственный (трава) 5,0
Тимьян обыкновенный (трава) 10,0
Фенхель обыкновенный (плоды) 10,0
Мята перечная (листья) 10,0
Подорожник большой (листья) 15,0
Алтей лекарственный (корневище) 15,0

Солодка голая (корень) 15,0
Мать-и-мачеха обыкновенная (листья) 20,0

Принимать в теплом виде отвар или настой по $1/4 - 1/3$ стакана в день при кашле, трахеобронхите, хроническом бронхите, остром сухом бронхите.

Мать-и-мачеха обыкновенная (листья) 10,0
Подорожник большой (листья) 20,0
Хвощ полевой (трава) 30,0
Первоцвет весенний (цветки) 40,0

Принимать в теплом виде настой или отвар по $1/4 - 1/3$ стакана при кашле, трахеобронхите, хроническом бронхите, остром сухом бронхите.

Мать-и-мачеха обыкновенная (листья) 20,0
Подорожник большой (листья) 30,0
Солодка голая (корень) 30,0
Фиалка трехцветная (трава) 20,0

Принимать в виде теплого настоя по $1/4 - 1/3$ стакана перед едой 3 раза в день при кашле, трахеобронхите, хроническом и остром бронхите.

Багульник болотный (трава) 10,0
Мать-и-мачеха (листья) 10,0
Фиалка трехцветная (трава) 10,0
Подорожник большой (листья) 10,0
Ромашка аптечная (цветки) 10,0
Первоцвет весенний (трава и корни) 10,0
Анис обыкновенный (плоды) 10,0
Алтей лекарственный (корневище) 20,0
Солодка голая (корни) 10,0

Принимать по $1/3$ стакана в виде настоя или отвара 3 раза в день после еды при сухих бронхитах.

Девясил высокий (корни) 10,0
Анис обыкновенный (плоды) 10,0
Сосновые почки 15,0
Календула (цветки) 10,0
Шалфей лекарственный (листья) 10,0
Мята перечная (трава) 10,0

Мать-и-мачеха (трава) 10,0

Фиалка трехцветная (трава) 10,0

Эвкалипт прутовидный (лист) 15,0

Принимать в виде настоя или отвара по $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{3}$ стакана 3 раза в день после еды при влажных бронхитах.

Багульник болотный (трава) 10,0

Мать-и-мачеха (листья) 10,0

Фиалка трехцветная (трава) 10,0

Ромашка аптечная (цветки) 10,0

Календула лекарственная (цветки) 10,0

Солодка гладкая (корни) 10,0

Девясил высокий (корень) 10,0

Анис обыкновенный (плоды) 10,0

Мята перечная (трава) 10,0

Подорожник большой (листья) 10,0

Принимать по $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{3}$ стакана настоя 3 раза в день после еды при бронхиальной астме, астмоидных бронхитах.

Девясил высокий (корни) 10,0

Анис обыкновенный (плоды) 10,0

Сосновые почки 10,0

Календула (цветки) 10,0

Шалфей лекарственный (листья) 10,0

Мать-и-мачеха (листья) 10,0

Зверобой продырявленный (трава) 10,0

Подорожник большой (листья) 10,0

Мята перечная (трава) 10,0

Эвкалипт прутовидный (листья) 10,0

Принимать по $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{3}$ стакана настоя 3 раза в день после еды при хронической пневмонии, бронхоэктатической болезни.

Шалфей лекарственный (трава) 20,0

Тимьян обыкновенный (трава) 15,0

Ромашка аптечная (цветки) 15,0

Синюха голубая (корни) 15,0

Анис обыкновенный (плоды) 15,0

Мать-и-мачеха (листья) 10,0

Календула лекарственная (цветки) 10,0

Принимать в виде настоя по $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{3}$ стакана 3—4 раза в день после еды при бронхиолите.

Солодка голая (корни) 15,0

Синюха голубая (корни) 15,0

Ромашка аптечная (цветки) 20,0

Валериана лекарственная (корни) 10,0

Мята перечная (трава) 20,0

Зверобой продырявленный (трава) 10,0

Принимать в виде настоя по $1/4 - 1/3$ стакана 3–5 раз в день после еды при бронхоспазме.

Истод сибирский (корни) 15,0

Мать-и-мачеха (листья) 15,0

Первоцвет весенний (трава) 10,0

Анис обыкновенный (плоды) 15,0

Мята перечная (трава) 10,0

Анис обыкновенный (плоды) 15,0

Мята перечная (трава) 15,0

Ромашка аптечная (цветки) 10,0

Подорожник большой (листья) 20,0

Принимать в виде настоя или отвара по $1/4 - 1/3$ стакана 3–4 раза в день после еды в качестве отхаркивающего и противовоспалительного средства.

Первоцвет весенний (трава и корни) 10,0

Девясил высокий (корни) 10,0

Шалфей лекарственный (листья) 10,0

Сосна обыкновенная (почки) 10,0

Мята перечная (трава) 10,0

Календула лекарственная (цветки) 10,0

Подорожник большой (листья) 10,0

Зверобой продырявленный (трава) 10,0

Тимьян обыкновенный (трава) 10,0

Принимать по $1/3$ стакана настоя 3–5 раз в день после еды при острых респираторных заболеваниях.

Малина обыкновенная (ягоды) 15,0

Липа сердцевидная (цветки) 15,0

Черёда трехраздельная (трава) 15,0

Душица обыкновенная (трава) 15,0

Первоцвет весенний (трава) 10,0

Бузина черная (цветки) 10,0

Принимать по $1/3 - 1/2$ стакана настоя 3–4 раза в день после еды в горячем виде в качестве жаропонижающего и потогонного средства.

Багульник болотный (трава) 20,0

Тимьян обыкновенный (трава) 20,0

Мать-и-мачеха (листья) 10,0

Ромашка аптечная (цветки) 10,0

Солодка голая (корни) 20,0

Алтей лекарственный (корневище) 20,0

Принимать в виде настоя или отвара по $1/4 - 1/3$ стакана 3–5 раз в день после еды в качестве противокашлевого средства.

Алтей лекарственный (корневище) 50,0

Тимьян обыкновенный (трава) 50,0

Принимать в виде настоя по $1/4 - 1/3$ стакана 3 раза в день при бронхиальной астме, коклюше, инфекционных заболеваниях бронхов.

Анис обыкновенный (плоды) 30,0

Фенхель обыкновенный (плоды) 30,0

Льняное семя 20,0

Тимьян обыкновенный (трава) 20,0

Принимать в виде теплого настоя по $1/4 - 1/3$ стакана 3 раза в день при бронхиальной астме, коклюше, инфекционных заболеваниях бронхов.

Солодка голая (корни) 10,0

Черёда трехраздельная (трава) 10,0

Аралия маньчжурская (корни) 10,0

Хвощ полевой (трава) 10,0

Шиповник коричный (плоды) 10,0

Бессмертник песчаный (цветки) 10,0

Девясил высокий (корни) 10,0

Ольха серая (соплодия) 10,0

Одуванчик лекарственный (корни) 10,0

Лопух большой (корни) 10,0

Принимать в виде теплого настоя по $1/4 - 1/3$ стакана 3 раза в день после еды в качестве десенсибилизирующего средства.

Тимьян обыкновенный (трава) 20,0

Мать-и-мачеха обыкновенная (трава) 20,0

Фиалка трехцветная (трава) 20,0

Девясил высокий (корень) 20,0

Анис обыкновенный (плоды) 20,0

Принимать в виде теплого настоя по $1/4 - 1/3$ стакана 3 раза в день при бронхиальной астме, инфекционных заболеваниях бронхов.

Алтей лекарственный (корень) 40,0

Мать-и-мачеха обыкновенная (листья) 40,0

Душица обыкновенная (трава) 20,0

Принимать в виде теплого настоя по $1/2$ стакана 3–4 раза в день при заболеваниях органов дыхания.

*Подорожник большой (листья) 30,0**Солодка голая (корень) 30,0**Мать-и-мачеха обыкновенная (листья) 40,0*

Принимать в виде теплого настоя по $\frac{1}{2}$ стакана через каждые 3 ч при заболеваниях органов дыхания.

*Алтей лекарственный (корневище) 20,0**Солодка голая (корень) 20,0**Анис обыкновенный (плоды) 20,0**Шалфей лекарственный (листья) 20,0**Сосна обыкновенная (почки) 20,0*

Принимать по $\frac{1}{4}$ стакана настоя 3–4 раза в день при заболеваниях органов дыхания.

*Алтей лекарственный (корневище) 40,0**Солодка голая (корень) 40,0**Фенхель обыкновенный (плоды) 20,0*

Принимать по $\frac{1}{4}$ стакана настоя 3–4 раза в день при заболеваниях органов дыхания.

*Шалфей лекарственный (листья) 20,0**Анис обыкновенный (плоды) 20,0**Сосна обыкновенная (почки) 20,0**Алтей лекарственный (корневище) 20,0**Солодка голая (корень) 20,0*

Принимать по $\frac{1}{3}$ стакана настоя 3–4 раза в день при заболеваниях органов дыхания.

*Мать-и-мачеха обыкновенная (листья) 25,0**Анис обыкновенный (плоды) 25,0**Алтей лекарственный (корень) 25,0**Солодка голая (корень) 25,0*

Принимать по $\frac{1}{2}$ стакана настоя 3 раза в день при заболеваниях органов дыхания.

*Алтей лекарственный (корень) 40,0**Солодка голая (корень) 30,0**Девясил высокий (корень) 30,0*

Принимать по $\frac{1}{4}$ стакана настоя через каждые 3 ч при заболеваниях органов дыхания.

*Анис обыкновенный (плоды) 20,0**Алтей лекарственный (корень) 40,0**Солодка голая (корень) 40,0*

Принимать по $\frac{1}{2}$ стакана настоя через каждые 3 ч при заболеваниях органов дыхания

Приложение 4

Инфекция, вызванная вирусом гриппа А(Н₅Н₁) («Птичий грипп»)

Грипп птиц — высококонтагиозная вирусная инфекция, которая может поражать все виды пернатых. Из домашних видов наиболее чувствительны индюки и куры. Дикие виды птиц могут служить переносчиками инфекции. Естественным резервуаром для вирусов гриппа птиц (ВГП) являются водоплавающие птицы, которые чаще всего ответственны за интродукцию инфекции в домашние хозяйства.

Этиология. ВГП принадлежат к вирусам гриппа типа А семейства ортомиксовирусов. Существует несколько подтипов возбудителя, которые определяются в зависимости от особенностей антигенной структуры гемагглютинина (Н) и нейраминидазы (N). В настоящее время известно 15 подтипов Н (Н₁–Н₁₅) и 9 подтипов нейраминидазы (N₁–N₉). Среди наиболее патогенных для домашних птиц выделяются вирусы с антигенной формулой Н₇Н₇ (вирус «куриной чумы») и Н₅Н₁, способные вызывать поголовную гибель кур.

Патогенность ВГП для людей. За последние 7 лет вирусы гриппа птиц Н₅Н₁ и Н₇Н₇ в результате мутаций резко изменили свои биологические свойства и приобрели способность, минуя промежуточного хозяина, вызывать чрезвычайно тяжелые клинические формы заболеваний, значительная часть которых заканчивается летальными исходами.

Выделяемые вирусы подтипа Н₅Н₁, преодолевая межвидовой барьер, «направляются» из резервуара водоплавающих птиц к домашним птицам, а в последнее время — к диким птицам, обитающим на суше, и к человеку. Это требует более широкого надзора и контроля за инфекцией, если учесть, что вирус гриппа (в отличие от других респираторных агентов, включая SARS) необычайно быстро распространяется. Этот процесс не поддается контролю традиционными способами изоляции больных, карантинными мерами или рекомендациями путешествующим людям. Необходимо срочно усилить надзор за гриппом для определения факторов, позволяющих птичьему вирусу передаваться людям, и для последующей разработки эффективных вакцин против вируса Н₅Н₁ как для людей, так и для животных.

В настоящее время вирус получил более широкое распространение в природе ввиду его адаптации к млекопитающим (кошкам, собакам, свиньям).

Молекулярно-генетический анализ ВГП. Исследования первичной структуры генома высокопатогенных для людей штаммов вирусов гриппа H_3N_1 и H_7N_7 (1997–2004 гг. выделения), выполненные в различных лабораториях мира, показали, что они содержат в сайте расщепления молекулы гемагглютинина на две субъединицы основных аминокислот (МАП). Это является главным признаком патогенности возбудителя для кур. Мутации обеспечивают вирусу высокую инфекционную активность и патогенность. В отличие от апатогенных или слабопатогенных вирусов, у которых аминокислотная последовательность не встречается, гемагглютинин высокопатогенных вирусов легко расщепляется не только трипсиноподобными протеазами, присутствующими в клетках дыхательных путей человека и кишечника птиц, но и убиквитарными фуриноподобными протеазами, которые экспрессируются в самых различных тканях. Это придает патогенным вирусам способность поражать разные системы и органы (пантропизм).

Клиническая картина заболевания у людей. Длительность инкубационного периода при гриппе А(H_3N_1) составляет обычно 2–3 дня с колебаниями от 1 до 7 дней. Заболевание начинается остро: с озноба, миалгии. Возможны боли в горле, ринорея. В странах Юго-Восточной Азии более чем у половины больных отмечалась водянистая диарея без слизи и крови в фекалиях, в четверти случаев была повторная рвота. Повышение температуры тела является одним из ранних и постоянных симптомов. Уже в первые часы болезни температура превышает 38°C и часто достигает высоких и гиперпиретических значений. В разгар заболевания (на 2–3-й день болезни) поражаются нижние отделы дыхательных путей (нижний респираторный синдром) с возможным развитием первичной вирусной пневмонии: отмечаются кашель, одышка и дисфония. Кашель обычно влажный, в мокроте нередко есть примесь крови. Аускультативно определяются жесткое дыхание, хрипы. На рентгенограмме грудной клетки в ранние сроки находят неспецифические изменения в легких: диффузные, мультифокальные или отдельные инфильтраты, которые способны к быстрому распространению и слиянию. В некоторых случаях можно обнаружить сегментарные или долевые уплотнения. Прогрессирование заболевания сопровождается развитием дыхательной недостаточности и острого респираторного дистресс-синдрома.

В периферической крови больных определяются:

- Лейкопения (более $21,0 \cdot 10^9/\text{л}$).

- Лимфопения, составляющая в среднем $0,7 \cdot 10^9$ /л (от 0,25 до $1,1 \cdot 10^9$ /л при нижней границе нормы $1,2 \cdot 10^9$ /л).
- Тромбоцитопения, составляющая в среднем $75,5 \cdot 10^9$ /л (от 45,0 до $174,0 \cdot 10^9$ /л при нижней границе нормы $180,0 \cdot 10^9$ /л).

Проявлением пантропизма вируса может быть поражение печени и почек; более чем у 30% больных развивается острая почечная недостаточность. При биохимическом исследовании крови, как правило, выявляется повышение активности трансаминаз, нередко креатининемия.

Дети младшего возраста переносят заболевание в тяжелой форме. К основным синдромам у них может присоединиться энцефалит. В этом случае симптоматика дополняется сильной головной болью, тошнотой, рвотой, нарушением сознания.

Прогноз, как правило, неблагоприятный. Летальность достигает 50–80%. Летальный исход обычно наблюдается на 2-й неделе болезни.

Диагностика. Клиническая диагностика гриппа А(Н₅Н₁), особенно его первых случаев, представляет значительные трудности. Предварительный диагноз можно установить на основании следующих проявлений с учетом эпидемиологического анамнеза:

- высокая лихорадка в сочетании с затрудненным дыханием и кашлем;
- диарея (без патологических примесей и крови в фекалиях);
- отсутствие конъюнктивита и сыпи;
- сообщения о вспышках гриппа А(Н₅Н₁) в регионе проживания больного среди животных, в первую очередь среди птиц, или о падеже домашней птицы;
- подтвержденный контакт с больным, инфицированным вирусом гриппа А(Н₅Н₁) за 7 дней до появления первых клинических признаков;
- контакт с больным ОРЗ неясной этиологии, в том числе закончившимся летально, за 7 дней до появления первых клинических признаков;
- указания о выезде заболевшего в страну или на территорию, где имеются вспышки гриппа А(Н₅Н₁) в популяции животных, особенно у домашней птицы;
- профессиональный риск инфицирования заболевшего.

Окончательный диагноз гриппа А(Н₅Н₁) можно установить после лабораторного подтверждения иммунологическими (иммунофлюоресцентный анализ на Н₅Н₁-антиген с использованием моноклональных антител или определение специфических антител в парных сыворотках больного) и/или молекулярно-генетическими (PCR на вирус гриппа А(Н₅Н₁) методами).

Профилактика. ВОЗ рекомендует целевую иммунопрофилактику сезонной инактивированной вакциной против гриппа в тех регионах, где

зарегистрированы вспышки гриппа А(Н₅Н₁) у домашней птицы с целью снижения вероятности микст-инфицирования вирусами птичьего и человеческого гриппа.

К группам риска, которым рекомендована иммунизация, относятся все лица, предположительно контактировавшие с домашней птицей или птицефермами, подозреваемыми на заражение птичьим гриппом (Н₅Н₁); работники здравоохранения, вовлеченные в ежедневный уход за больными с предполагаемым или подтвержденным гриппом А(Н₅Н₁).

Химиопрофилактика птичьего гриппа осуществляется индукторами интерферона (**циклоферона и/или амиксина**), **ремантадином и/или альгиремом, озельтамивиром (тамифлю), арбидолом** в качестве противовирусных препаратов.

Химиопрофилактика показана подозреваемым на инфицирование вирусом гриппа А(Н₅Н₁), уборщикам и рабочим ферм, привлекаемым к массовому забою птицы.

Лечение больных проводится в стационаре. Реконвалесцентом следует выписывать из стационара не раньше 7-го дня после нормализации температуры тела.

Препарат **озельтамивир (oseltamivir, тамифлю)** 75 мг дважды в день в течение 5 дней, назначенный в ранние сроки болезни, особенно в 1-е сутки, дает выраженный эффект. Тамифлю показан для терапии гриппа А(Н₅Н₁) у взрослых и подростков в возрасте 12 лет и старше. Эффективность и безопасность тамифлю для лечения детей моложе 12 лет не установлены.

Препарат **занамивир (zanamivir, реленца)** назначается в виде ингаляции интраназально.

К противовирусным препаратам широкого спектра действия из отечественных средств лечения гриппа относится в первую очередь индуктор интерферона **циклоферон**, а также **арбидол**. Дозу этого препарата необходимо увеличить в 2 раза.

Для лечения птичьего гриппа рекомендуются препараты **ремантадин и альгирем**.

Не используют в терапии гриппа А(Н₅Н₁) салицилаты (аспирин) и анальгин. Категорически противопоказан для лечения больных «птичьим гриппом» антигриппин.

Антибиотики назначают только при подозрении на смешанную этиологию пневмонии.

Кортикостероиды проявляют определенную клиническую эффективность при тяжелых формах гриппозных пневмоний с признаками системного поражения органов.

Больным с развившимся острым респираторным дистресс-синдромом оказывают помощь в условиях отделения интенсивной терапии с обязательной респираторной поддержкой. Целесообразны применение неинвазивной вентиляции легких, щадящих методов ИВЛ, экстракорпоральной оксигенации и введение сурфактанта («Биосурф»).

Превентивное лечение или экстренная профилактика. В качестве средства экстренной профилактики рекомендуется препарат циклоферон. Эффективность циклоферона тем выше, чем раньше его назначают.

Превентивное лечение и экстренная профилактика рекомендованы лицам, относящимся к группам риска, и медицинскому персоналу инфекционных стационаров при уходе за больными с гриппом, ОРЗ и гриппозными пневмониями.

Приложение 5

Краткий словарь терминов

АДАПТАЦИЯ (син. Приспособительная реакция) — приспособление организма к изменившимся условиям существования.

АЛЛЕРГЕН — 1) вещество, способное сенсibilизировать организм и вызвать аллергию; 2) препарат для диагностики и лечения аллергических заболеваний.

АЛЛЕРГИЯ — изменение реактивности организма на внешние воздействия и компоненты собственных тканей.

АНАМНЕЗ — сведения, получаемые врачом путем опроса больного или знающих его лиц.

АНАФИЛАКСИЯ — быстрая аллергическая реакция на повторное введение в организм какого-либо аллергена.

АНЕРГИЯ — 1) отсутствие реакции организма на раздражение; 2) снижение психической, двигательной и речевой активности.

АНТИГЕН — вещество, способное стимулировать лимфоидные клетки и тем самым обеспечивать иммунный ответ.

АНТИГЕНЫ (АГ) — чужеродные белковые вещества или другие высокомолекулярные соединения, вызывающие в организме животных и человека ответную иммунную реакцию — образование антител. Вирусные АГ могут быть вирионными (входящими в состав вирионов) и вирус-индуцированными (находящимися на зараженной клетке). Вирионные АГ могут представлять собой простые белки, состоящие из одной полипептидной цепи или из нескольких полипептидов.

АНТИТЕЛА — глобулины сыворотки крови, образующиеся в ответ на попадание в кровь антигенов.

АНТИТЕЛА (АТ) — особые вещества белкового происхождения (иммуноглобулины), образующиеся под воздействием различных антигенов и нейтрализующие их вредное воздействие. Обеспечивают специфическую защиту от инфекций (в том числе вирусных). АТ вырабатываются плазматическими клетками (лимфоциты В) при тесном их взаимодействии с лимфоцитами Т и макрофагами. Продукция АТ подчиняется общим закономерностям биосинтеза белков и происходит на рибосомах плазматических клеток. Кодирование синтеза специфических иммуноглобулинов осуществляется системой ДНК-РНК-клетка, а антиген осуществляет пусковую функцию.

АСТМА — общее название острых приступов удушья.

АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ — аллергическое воспаление кожи с эритемой, отеком, экссудацией, образованием корочек и шелушением.

АУТОАЛЛЕРГЕН — аллерген, образующийся в самом организме.

АУТОИММУННАЯ БОЛЕЗНЬ — болезнь, в которой основную роль играет аллергическая реакция на аутоаллергены (аутоантигены).

АУТОИММУННАЯ РЕАКЦИЯ — реакция организма на аутоантиген.

АУТОЛИЗ — распад клеток и тканей организма под влиянием содержащихся в них ферментов.

БАКТЕРИЦИДНОСТЬ — способность (препаратов) уничтожать бактерии.

БЕЛКИ ВИРУСНЫЕ — высокомолекулярные органические вещества, построенные из аминокислот. Пространственный порядок (чередование) аминокислот определяется генетической информацией, характеризует особенности белка. Различают структурные и неструктурные вирусные белки.

БИОСИНТЕЗ — образование органических веществ из более простых ингредиентов под действием ферментов.

БИОЦЕНОЗ — совокупность живых организмов, населяющих определенную территорию (ареал).

БЛАСТТРАНСФОРМАЦИЯ ЛИМФОЦИТОВ — переход малых лимфоцитов в малодифференцированные клетки под влиянием специфических (антитела, антигены) или неспецифических стимуляторов.

БОЛЕЗНЬ — 1) жизнь, нарушенная повреждением структуры или функции организма под влиянием внешних или внутренних факторов; 2) общее название конкретных нозологических единиц.

БРОНХ — разветвление трахеи, обеспечивающее проведение воздуха в легкие и выведение его наружу.

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА — аллергическое заболевание с приступами бронхоспазма, диффузной обструкцией бронхов.

БРОНХИОЛЫ — разветвления мелких бронхов, соединяющиеся с легочными альвеолами.

БРОНХИТ — диффузное воспаление бронхов, иногда с их обструкцией, одышкой, акроцианозом.

БРОНХОСПАЗМ — сужение просвета мелких бронхов и бронхиол вследствие спастического сокращения мышц бронхиальной стенки.

ВАКЦИНЫ ПРОТИВОВИРУСНЫЕ — обеспечивают специфическую защиту против вирусных инфекций. Существуют следующие виды противовирусных вакцин: 1) живые, 2) инактивированные (убитые), 3) субъединичные, 4) генно-инженерные и 5) синтетические.

ВИРУСЕМИЯ — проникновение вируса в кровяное русло. В кровь вирусы могут поступать из лимфатической системы, клеток эндотелия сосудов и переноситься лимфоцитами.

ВИРУСНАЯ ИНТЕРФЕРЕНЦИЯ (ВИ) — исключение возможности размножения в одних и тех же клетках других неродственных, а в некоторых случаях и родственных вирусов. В отличие от действия интерферона ВИ связана не с реак-

цией генома клетки на вирусную инфекцию, а с тем, что первый вирус образует в клетке специфические продукты, препятствующие размножению в клетке другого вируса.

ВИРУСНЫЕ ВКЛЮЧЕНИЯ (ВВ) — особые внутриклеточные образования, развивающиеся при некоторых вирусных инфекциях. ВВ располагаются или в цитоплазме (вирус бешенства), или в ядре (аденовирусы). Чаще всего это сочетание скопления вирусных частиц и продуктов реакции клетки.

ВИРУСНЫЕ ДНК являются геномом ДНК-содержащих вирусов. В геномах, представленных двунитчатыми ДНК, информация закодирована на обеих нитях ДНК.

ВИРУСНЫЕ НУКЛЕИНОВЫЕ КИСЛОТЫ могут быть представлены как одонитчатыми, так и двунитчатыми молекулами РНК и ДНК. ДНК может быть как линейной, так и кольцевой молекулой. РНК — как непрерывной, так и фрагментированной и кольцевой молекулой.

ВИРУСНЫЕ РНК содержат геном РНК-содержащих вирусов. Способность хранить наследственную информацию является уникальной особенностью вируса.

ВИРУСЫ — это объекты, геномы которых состоят из нуклеиновой кислоты и репродуцируются в живых клетках, используя их синтетический аппарат.

ВИРУСЫ ГРИППА ЧЕЛОВЕКА (ВГЧ) подразделяются на типы А, В и С. Вирус гриппа А имеет сферическую форму размером 80–120 нм, содержит РНК, белки, липиды и углеводы. Геном представлен 8 фрагментами однонитевой линейной «минус-нитевой» РНК. Нуклеопротеид — основной внутренний белок вируса, формирующий субъединицы капсида. Вирионы покрыты липопротеиновой оболочкой с шипиками, которые содержат два гликопротеида — гемагглютинин и нейраминидазу. Гемагглютинин является основным специфическим антигеном вируса, определяющим вместе с нейраминидазой подтип вируса. Вирус репродуцируется в ядре. Вирусы гриппа В по структуре сходны с типом А, циркулируют только в человеческой популяции. Вирус гриппа С — геном, представленный 7 фрагментами, нейраминидаза не обнаружена. Основную роль в эпидемиологии заболеваний человека играют вирусы гриппа типа А.

ВИРУСЫ ПАРАГРИППА ЧЕЛОВЕКА (ВПГЧ) имеют типичные для пара-, миксовирусов фундаментальные свойства, являются возбудителями острых респираторных заболеваний человека, вызывая у детей ларингиты с явлениями крупа, пневмонии, фарингиты и бронхиты. У взрослых заболевания протекают в легкой форме.

ВИТАМИНЫ — незаменимые органические факторы питания, участвующие в регуляции биохимических и физиологических процессов.

ВОЗБУДИТЕЛЬ ИНФЕКЦИИ — микробы, внедрение которых в организм сопровождается развитием инфекционного процесса.

ВОСПАЛЕНИЕ — реакция организма на патогенный раздражитель, проявляющаяся местным повышением сосудистой проницаемости, дистрофией тканей и пролиферацией клеток.

ГАММА-ГЛОБУЛИНЫ — фракция иммуноглобулинов плазмы крови с антителами, обладающая небольшой электрофоретической активностью.

ГЕМОСТАЗ — комплексный контроль за свертыванием крови.

ГЕН — структурная и функциональная единица наследственности.

ГЕН — функциональная единица генотипа, обладающая элементарной биохимической функцией (например, контролирующая синтез отдельных пептидов). Гены вирусов — фрагменты молекул ДНК (РНК) — состоят из набора нуклеотидов-триплетов, в которых закодирована структура определенных соединений. Нуклеотиды, составляющие ген, способны к рекомбинации. Число генов у вирусов различное: от 3–4 у просто устроенных вирусов (например, парвовирусы) до 150 генов и больше у сложно устроенных вирусов.

ГЕНЕЗ — происхождение какой-либо структуры в онкогенезе или филогенезе.

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ КОД — «запись» на нити нуклеиновой кислоты, определяющая специфичность белков. Единицей генетического кода является триплет, т.е. три рядом стоящих нуклеотида.

ГЕНОМ — это сумма генов организма. Включает в себя хромосомный аппарат ядра или аналогичной ему структуры. В составе генома имеются структурные гены, кодирующие определенные биополимеры. Геном вирусов животных является гаплоидным. Исключение составляют ретровирусы, у которых диплоидный набор представлен двумя идентичными молекулами РНК.

ГЕНОТИП — генетическая конструкция организма, т.е. система самовоспроизводящихся структур, определяющих передачу наследственных свойств в ряду поколений. Генотип дискретен, т.е. состоит из отдельных относительно независимых друг от друга единиц, определяющих отдельные признаки. Генотип может быть представлен тремя типами структур: хромосомным — геномом, системой пластид — пластидомом и цитоплазматическими — плазмомом.

ГИПЕРЕРГИЯ — повышенная реактивность организма.

ГИПОГАММАГЛОБУЛИНЕМΙΑ — дефицит сывороточных иммуноглобулинов А или G, приводящий к мальабсорбции.

ГИПОКСИЯ — недостаточное снабжение тканей кислородом.

ГИПОПРОТЕИНЕМИЯ — пониженное содержание белка в сыворотке крови.

ГИПОРЕАКТИВНОСТЬ (РЕФРАКТЕРНОСТЬ) — неспособность клеток отвечать продукцией интерферона в ответ на повторное (многократное) введение индуктора.

ГОМЕОСТАЗ — динамическое постоянство внутренней среды и устойчивость основных физиологических функций организма.

ГУМОРАЛЬНЫЙ ИММУНИТЕТ (ГИ) осуществляется специфическими противовирусными антителами, которые нейтрализуют инфекционную активность вируса.

ДЕЗИНТЕГРАЦИЯ ВИРУСА — процесс разделения вириона на нуклеиновый и белковый компоненты после контакта с клеточной мембраной. При этом в клетку проникает вирусная нуклеиновая кислота. Дезинтеграция завершается в цитоплазме клеток, где нуклеиновая кислота освобождается от белков внешней оболочки.

ДЕЗОКСИРИБОНУКЛЕИНОВАЯ КИСЛОТА (ДНК) является геномом, в основном ДНК-содержащих вирусов (герпес-, адено- и других).

ДЕСЕНСИБИЛИЗАЦИЯ — комплекс лечебно-профилактических мер, снижающих чувствительность организма к аллергену путем предупреждения развития иммунологических механизмов сенсibilизации.

ДЕФЕКТНЫЕ ВИРУСНЫЕ ЧАСТИЦЫ (ДВЧ) представляют собой дефектную вирусную РНК с укороченным капсидным белком. ДВЧ мешают репродукции инфекционного вируса, но сами размножаются лишь при комплементации с инфекционными вирионами.

ДЕФЕКТНЫЙ ВИРУС (ДВ) — вирус, который не способен проявить все генетические функции для образования вирусного потомства. Дефектные вирусные частицы интерферируют при репродукции вируса с инфекционными вирусными частицами.

ДИСБАКТЕРИОЗ — уменьшение или исчезновение микроорганизмов, составляющих нормальную микрофлору организма.

ДИСПАНСЕРИЗАЦИЯ — медицинское обслуживание определенных групп населения и контингентов больных с активным наблюдением, оздоровлением условий труда и ранней диагностикой заболеваний.

ДИССЕМИНАЦИЯ ВИРУСА (ДС) — распространение вируса в организме. Осуществляется разными путями. Основным путем ДС является гематогенный путь. В кровь вирусы проникают из лимфатической системы. Некоторые вирусы реплицируются в клетках сосудистого эпителия, могут связываться макрофагами и другими клетками крови. Существует нейрогенный путь ДС (вирусы бешенства, полиомиелита, герпеса).

ДНК ДВУНИТЧАТЫЕ — это необычный для клетки тип нуклеиновой кислоты. Вирусы, содержащие двунитчатые ДНК, называются диплонавирусами.

ДНК ОДНОНИТЧАТЫЕ — содержат вирусы, выделенные в четыре самостоятельных семейства.

ДНК-ЗАВИСИМАЯ РНК-ПОЛИМЕРАЗА — фермент, копирующий ДНК на матрице вирионной РНК.

ДЫХАНИЕ — 1) совокупность процессов поступления в организм кислорода и удаления из организма углекислого газа; 2) совокупность дыхательных движений; 3) дыхательные шумы, выслушиваемые при аускультации грудной клетки.

ДЫХАТЕЛЬНЫЙ ОБЪЕМ — объем воздуха, вдыхаемого и выдыхаемого при одном дыхательном цикле.

ЖИЗНЕННАЯ ЕМКОСТЬ ЛЕГКИХ (ЖЕЛ) — показатель внешнего дыхания: объем воздуха при максимальном выдохе после максимального вдоха.

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ — 1) распространенность болезней среди населения; 2) общее число впервые зарегистрированных за определенное время заболеваний на 1, 10 или 100 тыс. населения.

ЗАРАЖЕНИЕ — проникновение возбудителя инфекционной болезни в организм, приводящее к развитию инфекционного процесса.

ИММУНИТЕТ — невосприимчивость организма к инфекционным агентам и веществам с антигенными свойствами.

ИММУННЫЕ КОМПЛЕКСЫ (ИК) образуются при взаимодействии вируса с антителами. В образовании ИК участвуют преимущественно антитела класса G,

но возможно также их формирование и с участием IgM- и IgA-антител. ИК циркулируют в кровотоке и в межтканевой жидкости. Они могут взаимодействовать с клетками иммунной системы путем связывания с рецепторами к Fc-фрагменту иммуноглобулинов. Взаимодействие с рецептором ведет к активации клеток, секреции биологически активных веществ и т. д.

ИММУНОГЕНЕЗ — процесс формирования иммунитета.

ИММУНОГЛОБУЛИНЫ — глобулины человека и животных, выполняющие функцию антител.

ИММУНОДЕФИЦИТНОЕ СОСТОЯНИЕ — снижение или отсутствие иммунного ответа вследствие дефекта системы иммунитета.

ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ТОЛЕРАНТНОСТЬ (ИТ) — частичное или полное отсутствие у взрослого животного или человека иммунной реакции на определенный антиген. В основе феномена ИТ лежат сложные механизмы, которые до конца не изучены.

ИММУНОЛОГИЯ — наука, изучающая реакции организма на антигены, а также методы исследования и лечения, основанные на этих реакциях.

ИММУНОФЕРМЕНТНЫЙ МЕТОД (ИФМ) основан на переводе антител в нерастворимое состояние путем пассивной адсорбции на твердой основе поверхности полистироловых проб. Результаты ИФМ регистрируют визуально или с помощью специального устройства (ридера). Специфичность определяют по изменению окраски добавленного в систему субстрата фермента. Интенсивность окраски пропорциональна количеству связанного фермента, которое в свою очередь соответствует количеству антител в исследуемой сыворотке.

ИММУНОЦИТ — высокодифференцированный лимфоцит костномозгового происхождения, предшественник плазматической клетки.

ИНГИБИТОРЫ — неспецифические факторы иммунитета при вирусных инфекциях.

ИНДИВИДУАЛЬНОСТЬ — неповторимое своеобразие каждого человека, осуществляющего свою деятельность в качестве субъекта.

ИНДУКТОРЫ ИНТЕРФЕРОНА (ИИ) — вещества природного или синтетического происхождения, способные индуцировать в организме животного или человека продукцию интерферона.

ИНКУБАЦИОННЫЙ ПЕРИОД — время от момента заражения до появления первых клинических признаков заболевания.

ИНТЕГРАЦИОННАЯ ВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ (ИВИ) возникает в результате включения вирусного генома в состав клеточного генома. При этой фазе инфекции вирусный геном реплицируется и функционирует как составная часть клеточного генома.

ИНТЕГРАЦИЯ — функциональное объединение органов и тканей, направленное на обеспечение полезного для организма процесса.

ИНТЕРФЕРЕНЦИЯ ВИРУСОВ — торможение или полное подавление репродукции вируса, проникшего в клетку, уже зараженную вирусом. Первый вирус называют интерферирующим, второй — претендующим.

ИНТЕРФЕРОНЫ (ИФН) относятся к классу индуцибельных белков позво-

ночных (от рыб до человека). ИФН представляют собой гликопротеиды с молекулярной массой 20–30 кД.

По происхождению различают три вида и два типа ИФН:

- Альфа-ИФН, лейкоцитарный, продуцируется лейкоцитами.
- Бета-ИФН, фибробластный, продуцируется фибробластами. Оба этих ИФН принадлежат к первому типу.
- Гамма-ИФН, иммунный, принадлежит ко второму типу. При индукции ИФН синтезируются два его типа. ИФН обладают видотканевой специфичностью. Продукция ИФН закодирована в генетическом аппарате клетки. Ген для альфа-ИФН расположен в 9-й хромосоме, для гамма-ИФН — в 11-й хромосоме. ИФН обладают антивирусным, противоопухолевым, радиопротективным, иммуномодулирующим и другими биологическими свойствами.

ИНТОКСИКАЦИЯ — болезненное состояние, вызванное общим действием различных токсичных веществ.

ИНФЕКЦИЯ — комплекс процессов, происходящих при взаимодействии инфекционного агента (например, вируса) с организмом хозяина.

ИНФИЦИРОВАНИЕ — попадание возбудителя инфекционной болезни в макроорганизм или объект окружающей среды.

ИНФУЗИЯ — парентеральное введение, вливание в организм больших количеств жидкости (крови, белковых препаратов и др.).

КАРАНТИН — комплекс мер по предупреждению заносов инфекций на определенную территорию и их распространения за пределы эпидемического очага.

КАТАМНЕЗ — совокупность сведений о больном после установления диагноза и выписки из больницы.

КАШЕЛЬ — произвольный или рефлекторный толчкообразный форсированный выдох, чаще признак патологического процесса в дыхательных путях.

КЛЕТКА — элементарная живая система из ядер и цитоплазмы, способная к самостоятельному существованию, воспроизведению и развитию.

КЛЕТОЧНАЯ ОБОЛОЧКА — мембрана, покрывающая клетку и регулирующая обмен веществ между ней и окружающей средой.

КЛЕТОЧНЫЙ ИММУНИТЕТ играет основную роль в механизме противовирусного иммунитета и осуществляется Т-клетками, которые распознают зараженную клетку в организме и разрушают ее (цитоллиз).

КОМПЛЕМЕНТ — система биологически активных сывороточных белков, способных вызвать необратимые повреждения клеточных мембран.

КОНТАГИОЗНОСТЬ — свойство инфекционной болезни передаваться от больных к здоровым.

КРОВЬ — ткань организма, состоящая из плазмы и форменных элементов; осуществляет транспорт веществ в организме, выполняет защитные и другие важные функции.

ЛАТЕНТНАЯ ВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ (ЛВИ) — это скрытая инфекция, не сопровождающаяся выделением вируса в окружающую среду. Устанавливается определенное равновесие между вирусом и хозяином.

ЛАТЕНТНЫЙ ПЕРИОД — промежуток времени между инфекцией клетки вирусом и ее лизисом.

ЛЕЙКОЦИТАРНАЯ ФОРМУЛА (син. *Лейкограмма*) — процентное соотношение отдельных видов лейкоцитов в периферической крови.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО (син. *Лекарство*) — природное или синтетическое вещество или смесь веществ для лечения, профилактики или диагностики болезней.

ЛИЗИС — гибель клеток вследствие разрушения клеточного содержимого репродуцированной популяцией вируса.

ЛИМФОЦИТ — незернистый лейкоцит небольшого размера (5 — 13 мкм) с экцентричным ядром и базофильной цитоплазмой.

ЛИМФОЦИТОЗ — увеличение количества лимфоцитов в периферической крови.

ЛИМФОЦИТЫ — клетки иммунной системы: Т-лимфоциты (тимусзависимые) главенствуют в развитии клеточного иммунитета, который играет существенную роль в защите от вирусных инфекций; В-лимфоциты (независимые от тимуса) обеспечивают выработку антител (гуморальный иммунитет). Предшественники В-клеток в костном мозге превращаются в В-лимфоциты, которые поступают в периферические лимфоидные органы и являются предшественниками трех типов плазматических клеток, продуцирующих иммуноглобулины классов А, М и G.

ЛИПИДЫ — группа веществ, растворимых в органических веществах и нерастворимых в воде: входят в состав всех живых клеток.

ЛИПИДЫ — нерастворимые в воде органические вещества, которые входят в состав сложноорганизованных вирусов и находятся в составе липопротеиновой оболочки (супрекапсида). Все сложноорганизованные РНК-геномные вирусы имеют в своем составе значительное количество липидов (от 15 до 35% сухой массы). Примерно 50–60% липидов в составе вирусов представлено фосфолипидами, 20–30% составляет холестерин.

ЛИПОПОЛИСАХАРИДЫ — биополимеры, активные как эндотоксины, антигены, рецепторы бактериофага.

ЛИПОПРОТЕИДЫ — сложные белки биологических мембран, участвующие в транспорте веществ через эти мембраны.

ЛИПОТРОПНЫЕ ВЕЩЕСТВА — вещества, уменьшающие жировую инфильтрацию печени (холин, метионин и др.).

ЛИХОРАДКА — защитно-приспособительная реакция организма на патогенные раздражители, выражающаяся в повышении температуры тела.

МАТРИЦА — порядок, основанный в одной цепочке ДНК.

МЕДЛЕННЫЕ ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ (МВИ) — своеобразное взаимодействие некоторых вирусов с организмом, характеризующееся длительным инкубационным периодом (месяцы, годы) и медленным прогрессирующим развитием симптомов заболевания с летальным исходом.

МЕТАБОЛИТЫ — промежуточные продукты обмена веществ.

МЕТОД ИММУНОФЛЮОРЕСЦЕНЦИИ (син. Реакция Кумбса) — выявление

антигенов при обработке материала антителами, меченными флюорохромом, с микроскопией в ультрафиолетовом свете.

МИНУТНЫЙ ОБЪЕМ ДЫХАНИЯ — объем воздуха, вдыхаемого или выдыхаемого (в литрах за 1 мин); показатель состояния внешнего дыхания.

МУТАГЕНЫ — факторы внешней среды, вызывающие мутации. Подразделяются на физические и химические.

МУТАНТ — вирус с измененным генотипом.

МУТАЦИИ ИНДУЦИРОВАННЫЕ — мутации, возникающие в ответ на контролируемое действие мутагена.

МУТАЦИИ СПОНТАННЫЕ — возникают в природе при воздействии на генетический материал естественных мутагенных факторов.

МУТАЦИЯ — наследуемое изменение генотипа, т.е. одного или группы генов, приводящее к необратимым изменениям наследственности. В основе мутации всегда лежит химическое изменение ДНК.

НЕЙТРОФИЛЕЗ — увеличенное содержание в периферической крови нейтрофильных гранулоцитов.

НЕСОВМЕСТИМОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ — ослабление, исчезновение или извращение эффекта лекарственных веществ или усиление их побочных нежелательных действий при совместном применении.

НОЗОЛОГИЧЕСКАЯ ФОРМА — определенная болезнь, выделенная на основе установленной этиологии, патогенеза и/или характерной клинической картины; единица номенклатуры и классификации болезней.

НОЗОЛОГИЯ — учение о болезнях и их классификации.

НОМЕНКЛАТУРА И КЛАССИФИКАЦИЯ БОЛЕЗНЕЙ И ПРИЧИН СМЕРТИ (МКБ) — международный документ, принятый ВОЗ, содержащий сгруппированный перечень наименований болезней (нозологических единиц).

НОМОГЕНЕЗ — теория, утверждающая вопреки дарвинизму, что эволюция всего живого осуществляется не путем естественного отбора, а изначальной целесообразной реакцией организма на внешние воздействия.

НОРМА В БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ — оптимум функционирования и развития организма.

НОРМЕРГИЯ — состояние, при котором реактивность организма соответствует характеру и силе воздействия фактора, вызвавшего реакцию.

НОСИТЕЛЬ ВОЗБУДИТЕЛЯ ИНФЕКЦИИ (син. *Бациллоноситель*) — человек или животное, в организме которого паразитируют патогенные микробы, но без клинических проявлений.

НУКЛЕИНОВАЯ КИСЛОТА — активный биологический полимер, входящий в состав всех животных и растительных клеток, участвующий в хранении, передаче и реализации генетической информации.

НУКЛЕИНОВЫЕ КИСЛОТЫ (НК) — носители наследственных свойств вирусов. Вирусы содержат лишь один тип НК — ДНК или РНК. Вирионные НК в отличие от клеточных характеризуются значительным своеобразием и представлены двумя типами: двунитевой ДНК и одонитевой РНК, а также их антитезами — двунитевой РНК и одонитевой ДНК.

ОБМЕН ВЕЩЕСТВ (син. *Метаболизм*) — превращение веществ и энергии в живом организме и обмен этими веществами и энергией с окружающей средой.

ОНТОГЕНЕЗ — совокупность последовательных морфологических, физиологических и биохимических преобразований организма от его зарождения до конца жизни (ср. Филогенез).

ОРГАНИЗМ — отдельное живое существо, рассматриваемое как биологическая система.

ОСЛОЖНЕНИЕ — патологический процесс, присоединяющийся к основному заболеванию и отягощающий его.

ОСТРАЯ ВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ (ОВИ) — характеризуется образованием вирусного потомства, в результате клетка либо погибает (цитолитическая ОВИ), либо функционирует в течение некоторого периода времени, продуцируя вирусные частицы. ОВИ длится относительно непродолжительный период и характеризуется выделением вирусов в окружающую среду. ОВИ может завершиться выздоровлением или гибелью организма.

ОСТРОЕ РЕСПИРАТОРНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ (ОРЗ) — общее название инфекционных, преимущественно вирусных болезней, характеризующихся воспалением слизистых оболочек дыхательных путей и умеренной интоксикацией.

ПАРЕНХИМА — совокупность функционирующих элементов внутреннего органа, ограниченная соединительнотканной стромой и капсулой.

ПАРОТИТ — воспаление околоушной железы.

ПАТОГЕНЕЗ — механизм развития конкретной болезни.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ — лечение, направленное на различные звенья патогенеза болезни.

ПАТОГЕННОСТЬ — способность вызывать заболевание.

ПЕРОРАЛЬНО — (введение лекарств или пищи) через рот.

ПЛАЦЕБО — фармакологически индифферентное вещество, имитирующее по виду некоторое лекарственное вещество; применяется при сравнительном исследовании эффективности лекарств.

ПНЕВМОНИЯ (син. *Воспаление легких*) — воспалительные изменения тканей легкого, возникающие как самостоятельная болезнь или как проявление или осложнение другого заболевания.

ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ — отрицательные воздействия лекарственных веществ, необходимых для лечения данного заболевания.

ПОКАЗАНИЯ (в медицине) — основания для проведения определенных лечебных или профилактических мер.

ПОПУЛЯЦИЯ — совокупность особей одного биологического вида, способных к свободному скрещиванию и имеющих общий генофонд.

ПРЕДРАСПОЛОЖЕНИЕ — индивидуальные особенности строения и функций организма, способствующие заболеванию определенной болезнью.

ПРЕПАРАТ — 1) объект для макро- или микроскопического исследования; 2) лекарственное средство в готовом для применения виде.

ПРОГНОЗ БОЛЕЗНИ — научно обоснованное предвидение дальнейшего течения болезни.

ПРОДРОМАЛЬНЫЙ ПЕРИОД (ПРОДРОМА) — стадия развития болезни, предшествующая ее основным клиническим проявлениям.

ПРОДУКТИВНАЯ ВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ — инфекционный процесс, завершающийся образованием инфекционного потомства.

ПРОЛИФЕРАЦИЯ — увеличение числа клеток какой-либо ткани вследствие их усиленного размножения.

ПРОСТУДА — общее название острых респираторных заболеваний, возникающих чаще всего после охлаждения.

ПРОТЕОЛИТИЧЕСКАЯ АКТИВАЦИЯ ВИРУСА — это нарезание одного или нескольких его белков. Нарезание проходит по типу точечного протеолиза путем разрезания белка на два фрагмента вирусспецифическими или клеточными протеазами.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ — особенности заболевания, препятствующие применению определенного терапевтического или хирургического метода лечения или обследования.

ПРОФИЛАКТИКА — меры по предупреждению конкретных заболеваний, по сохранению и укреплению здоровья.

РАЗДЕВАНИЕ ВИРУСОВ — происходит после проникновения вирусных частиц в клетку и состоит в удалении вирусных защитных оболочек. Конечными продуктами раздевания являются нуклеокапсиды и нуклеиновые кислоты. Характерными особенностями этого периода репродукции вирусов являются исчезновение инфекционной активности, появление чувствительности к нуклеазам, устойчивости к нейтрализующему действию антител и др. Раздевание происходит в лизосомах, околядерном пространстве, на ядерной мембране, структурах аппарата Гольджи, в котором вирионы с поражением разных генов дополняют друг друга путем генетической рекомбинации.

РАЗДРАЖИМОСТЬ — способность живых объектов отвечать на воздействие факторов внешней среды изменением своего состояния.

РАЗМНОЖЕНИЕ (син. *Репродукция*) — свойство воспроизводить себе подобные особи, обеспечивающее непрерывность и преемственность жизни.

РЕАБИЛИТАЦИЯ — восстановление нарушенных функций организма, а также социальных функций и трудоспособности больных и инвалидов.

РЕАКТИВНОСТЬ — свойство живого организма реагировать определенным образом на воздействие факторов окружающей среды.

РЕАКЦИЯ (СКОРОСТЬ) ОСЕДАНИЯ ЭРИТРОЦИТОВ (РОЭ, СОЭ) — показатель, характеризуемый величиной столба плазмы, освобождающейся от эритроцитов при их оседании из цитратной смеси в специальной пипетке в течение 1 ч.

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ — 1) устойчивость организма к воздействию повреждающих факторов; 2) устойчивость микроорганизмов, в том числе вирусов, к химиопрепаратам и антибиотикам.

РЕКОМБИНАЦИЯ — взаимный обмен генетическим материалом между вирионами, проникшими в клетку. Рекомбинантные частицы вируса — гибриды — обладают новыми свойствами, заимствованными от обоих родительских штаммов.

РЕКОНВАЛЕСЦЕНЦИЯ — восстановление нормальной жизнедеятельности организма после болезни.

РЕМИССИЯ — временное ослабление или исчезновение проявлений болезни.

РЕПЛИКАЦИЯ — синтез молекул нуклеиновой кислоты, гомологичных геному.

РЕПЛИКАЦИЯ ВИРУСНЫХ ДНК — процесс построения частиц ДНК из одной путем расхождения двух нитей исходной ДНК и комплементарного присоединения к каждой нити недостающих звеньев. Обе новые частицы ДНК являются точными копиями исходной. В процессе репликации принимает участие ДНК-полимераза.

РЕПЛИКАЦИЯ ВИРУСНЫХ РНК — синтез геномных РНК. Это уникальное явление присуще лишь РНК-содержащим вирусам. Осуществляется вирусспецифическими РНК-полимеразами.

РЕЦИДИВ — повторное проявление признаков болезни после ремиссии.

РИБОНУКЛЕАЗА — фермент, катализирующий расщепление рибонуклеиновых кислот.

РИБОНУКЛЕИНОВАЯ КИСЛОТА (РНК) — биополимер, присутствующий во всех клеточных фракциях и участвующий в биосинтезе белка. Носитель генетической информации у вирусов.

РНК (РИБОНУКЛЕИНОВАЯ КИСЛОТА) — полимер, отличающийся от ДНК заменой дезоксирибозы на рибозу и тимина на урацил.

РНК ДВУНИТЧАТЫЕ — необычный для клеток тип нуклеиновой кислоты обнаружен у рео- и ротавирусов.

РНК ОДНОНИТЧАТЫЕ — молекулы одностранных вирусных РНК существуют в форме полинуклеотидной цепи со спирализованными ДНК-подобными участками. Вирусы, содержащие одностранные РНК, делятся на две группы. Первая группа — вирусный геном обладает функциями иРНК, т.е. может непосредственно переносить закодированную в нем информацию на рибосомы. Вирусы, содержащие такие РНК (пикорна-, тога-, корона-, ретровирусы), обозначены как «плюс-нитевые», или вирусы с позитивным геномом. Вторая группа РНК-геномных вирусов содержит геном в виде одностранный РНК, которая сама не обладает функциями иРНК. Синтез этой РНК (транскрипция) осуществляется в зараженной клетке на матрице геномной РНК с помощью вирусспецифического фермента — транскриптазы. Геном этих вирусов обозначен как «минус-нитевые», или вирусы с негативным геномом.

РНК-РЕПЛИКАЗА — фермент, способный использовать в качестве матрицы вирусную РНК для синтеза новой РНК. В клетке этот фермент отсутствует и кодируется РНК-геномными вирусами.

СЕКРЕТ — специфический продукт жизнедеятельности клеток желез.

СЕКРЕЦИЯ — выработка и выделение секрета на поверхность эпителия или во внутреннюю среду организма.

СЕНСИБИЛИЗАЦИЯ — повышение чувствительности организма к воздействию факторов окружающей или внутренней среды.

СИМПТОМ — признак болезни.

СИНДРОМ (син. *Симптомокомплекс*) — совокупность симптомов, объединенных общим патогенезом.

СИНДРОМ СЕЛБЕ (син. Адаптационный синдром) — совокупность изменений организма в ответ на действие чрезвычайного раздражителя (стресса).

СИНЕРГИЗМ — 1) совместное действие органов или систем; 2) совместное действие лекарств, усиливающее эффект каждого из них.

СИСТЕМА ИНТЕРФЕРОНА (СИ) — является важнейшим фактором неспецифической резистентности организма. Наряду со специфическим иммунитетом она обеспечивает защиту организма от множества неблагоприятных воздействий. СИ осуществляет в организме контрольно-регуляторные функции, направленные на сохранение клеточного гомеостаза. Важнейшие из этих функций — антивирусная, иммуномодулирующая.

СКРИНИНГ — массовое обследование населения для выявления лиц с определенной болезнью.

СМЕШАННАЯ ВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ (СВИ) возникает при заражении клетки двумя или несколькими разными вирусами. При этом возможны следующие типы взаимодействия вирусов: один из вирусов подавляет репродукцию другого (интерференция); один вирус усиливает репродукцию второго (комплементация, или экзальтация); оба вируса не оказывают существенного влияния на процесс репродукции друг друга.

СУПРЕССИЯ — 1) подавление фенотипического проявления доминантного гена геном-супрессором; 2) сознательное подавление неприемлемого импульса или идеи.

ТАБЛЕТКА — твердая дозированная лекарственная форма.

ТЕСТ — проба, анализ (в научных, диагностических и других медицинских исследованиях).

ТИТР ВИРУСА — наименьшая доза вирусосодержащего материала, вызывающая гибель животных и/или соответствующие изменения в культуре клеток.

ТОКСИЧНОСТЬ — свойство вещества вызывать отравление или гибель организма.

ТОЛЕРАНТНОСТЬ — 1) способность переносить воздействие лекарственного вещества или яда без развития соответствующего эффекта; 2) неспособность организма к иммунному ответу на определенный антиген при сохранении реактивности к другим антигенам.

ТРАНСКРИПЦИЯ — механизм, с помощью которого специфическая информация, закодированная в ДНК, передается на иРНК. Нити ДНК в участке транскрипции разделяются и функционируют как матрицы, к которым присоединяются комплементарные нуклеотиды посредством спаривания комплементарных оснований (аденин-урацил, гуанин-цитозин). Транскрипция осуществляется с помощью специального фермента-РНК-полимеразы, связывающей нуклеотиды за счет образования 3'-5'-фосфодиэфирных мостиков. Продуктами транскрипции являются иРНК.

ТРАНСЛЯЦИЯ — процесс переноса генетической информации с иРНК на специфическую последовательность аминокислот.

УГЛЕВОДЫ — природные органические соединения, присутствующие во всех органах и тканях и являющиеся одним из основных питательных веществ.

ФАРМАКОКИНЕТИКА — раздел фармакологии, изучающий пути поступления, распределения, выведения и метаболизм лекарственных веществ в организме.

ФАРМАКОЛОГИЯ — наука, изучающая действие лекарственных и других биологически активных веществ на организм.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ — лечение, основанное на применении лекарственных средств.

ФАРМАЦИЯ — отрасль знаний и практической деятельности по изысканию, исследованию, изготовлению, стандартизации, хранению и отпуску лекарственных средств.

ФИЗИОЛОГИЯ — медико-биологическая наука, изучающая жизнедеятельность целостного организма и его частей: систем, органов, тканей, клеток.

ФИЛОГЕНЕЗ — процесс исторического развития той или иной таксономической группы организмов.

ХИМИОПРОФИЛАКТИКА — назначение определенных лекарственных средств лицам из групп риска заражения или рецидива болезни.

ХИМИОТЕРАПИЯ — подавление жизнедеятельности микроорганизмов или клеток опухолей лекарственными средствами.

ХИМИОТЕРАПИЯ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ (ХВИ) — самостоятельный раздел вирусологии, представляющий направление исследований по разработке противовирусных препаратов. Основным принципом ХВИ является специфическое повреждение одного или нескольких этапов вирусной репродукции без существенного влияния на метаболизм инфицированной клетки-хозяина и макроорганизм в целом.

ХРИПЫ — дыхательные шумы, обусловленные сужением дыхательных путей или патологическим содержимым в них.

ХРОМОСОМА — структурный элемент клеточного ядра, содержащий ДНК и различимый только во время деления клетки.

ХРОНИЧЕСКАЯ ВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ — длительно текущий патологический процесс, характеризующийся периодами ремиссий и обострений, когда вирус выделяется в окружающую среду. Заболевание при этом либо не проявляется, либо связано с иммунопатологическими нарушениями.

ЦИТОПАТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ (ЦПЭ) — нарушение жизнедеятельности и дегенерации клеток под влиянием развития в них вируса, которое заканчивается гибелью клеток (деструкция). ЦПЭ является результатом нарушения нормальной жизнедеятельности клеток в результате механического повреждающего действия вирусных компонентов на вирусные структуры; повреждения лизосом, следствием чего является освобождение высокоактивных лизосомальных ферментов, вызывающих аутолиз клетки; специфического повреждающего действия вирусов на клеточные макромолекулы. ЦПЭ используется в лабораторной диагностике вирусных инфекций.

ЭЛЮЦИЯ ВИРУСА — освобождение адсорбированного на поверхности клеток вируса и выделение его в окружающую среду.

ЭНДЕМИЯ — постоянное наличие в данной местности заболеваемости определенной болезнью.

ЭНДОГЕННЫЙ — возникающий вследствие внутренних причин.

ЭНДОЦИТОЗ РЕЦЕПТОРНЫЙ — проникновение вируса в клетку путем слияния оболочки с плазматической мембраной. У оболочечных вирусов слияние обусловлено взаимодействием вирусного белка с лигандами клеточных мембран, в результате чего вирусная липопротеидная оболочка интегрирует с клеточной мембраной, а внутренний компонент вируса проходит внутрь клетки. У безоболочечных вирусов один из поверхностных белков также взаимодействует с липидами клеточных мембран, в результате чего внутренний компонент вириона проходит через мембрану.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ — наука о закономерностях развития эпидемического процесса и методах борьбы с инфекциями.

ЭПИДЕМИЯ — уровень заболеваемости инфекционной болезнью, значительно превышающий обычно регистрируемый на данной территории за аналогичный период.

ЭТИОЛОГИЯ — 1) учение о причинах и условиях возникновения болезни; 2) причина возникновения болезни.

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ — совокупность знаний о причинах и механизме развития болезни (термин спорный и несостоятельный).

ЭТИОТРОПНЫЙ — направленный против (известной) причины заболевания.

ЯТРОГЕННОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ — заболевание, вызванное неосторожными высказываниями или действиями медицинского персонала.

pH — водородный показатель: концентрация ионов водорода в артериальной крови, количественная мера кислотности или щелочности среды.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Альбицкий В.Ю., Баранов А.А., Камаев И.А. Часто болеющие дети. Н. Новгород, 2003.
2. Атауллаханов А.И., Гинцбург А.Л. Иммуитет и инфекция: динамичное противостояние живых систем // Педиатрия. — 2005. — № 4.
3. Баранов А.А., Каганов Б.С., Горелов А.В. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика. М., 2004.
4. Баранова И.П. Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей // Материалы конгресса педиатров-инфекционистов. — М., 2003.
5. Бережной В.В. Иммунокоррекция в педиатрии // info@medolina.ru
6. Ботвиньева В.В. Частая повторная респираторная заболеваемость у детей. — М., 1990.
7. Вельтищев Ю.Е. Становление и развитие иммунной системы у детей (лекция № 21). — М., 1998.
8. Воеводин Д.А. Дисбактериоз и иммунопатологический процесс // Журн. микробиол. — 2005. — № 2.
9. Горелов А.В., Милютина Л.Н., Усенко Д.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению острых кишечных инфекций у детей. — М., 2005.
10. Дондурей Е.А., Данини Г.В., Осидак Л.В. ОРВИ с гастроинтестинальным синдромом у детей //Актуальные вирусные инфекции. — СПб., 2004.
11. Дринецкий В.П., Осидак Л.В., Цымбалова Л.М. Острые респираторные инфекции у детей и подростков. — СПб., 2003.
12. Еришов Ф.И. Антивирусные препараты. Справочник: издание 2-е. — М., 2005.
13. Еришов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). — М., 2005.
14. Еришов Ф.И., Романцов М.Г. Антивирусные препараты в педиатрии. — М., 2005.
15. Заплатников А.Л. Клинико-патогенетическое обоснование иммунотерапии и иммунопрофилактики вирусных и бактериальных инфекций у детей: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2003.
16. Зинченко А.И., Паруль Д.А. Основы молекулярной биологии вирусов и антивирусной терапии. — Минск, 2005.
17. Зрячкин Н.И., Поляков К.А. Часто болеющие дети (причины частой заболеваемости и оздоровление). — Саратов. — 2005.
18. Зырянов С.К. Использование нереконмендованных лекарственных средств в педиатрии // Педиатрия. — 2005. — № 5.
19. Иванова В.В. Состояние иммунитета и резистентности детей, больных ОРВИ, и методы корригирующей терапии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1986.

20. *Иванова В.В.* Острые респираторно-вирусные заболевания // Инфекционные болезни у детей. — М., 2002.
21. *Иванова В.В., Скрипченко Н.В.* Инфекционные заболевания у детей: проблемы, поиски, решения // Материалы научной конференции НИИДИ. — СПб., 2004.
22. *Иванова В.В., Железникова Г.Ф., Шилова И.В.* Иммунопатогенез инфекционной болезни у детей // Педиатрия. — 2005. — № 4.
23. *Карцева И.В.* Клинико-иммунологическая характеристика рецидивирующих респираторных заболеваний у часто болеющих детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Екатеринбург, 2003.
24. *Киселев О.И., Маринич И.Г., Соминина А.А.* Грипп и другие респираторные вирусные инфекции: эпидемиология, профилактика, диагностика и терапия. — СПб., 2003.
25. *Киселев О.И.* Препараты для лечения гриппа // Актуальные вирусные инфекции. — СПб. — 2004.
26. *Коровина Н.А.* Часто и длительно болеющие дети: терминология, патофизиология, терапевтические подходы // Опыт применения рибомунила в российской педиатрической практике. — М., 2002. — С. 7–17.
27. *Коровина Н.А., Захарова И.Н., Овсянникова Е.М.* Лечение бронхитов у детей. Методические рекомендации для практикующих врачей. — М., 2004.
28. *Кузьменко Л.Г., Лопухин Ю.М., Арион В.Я.* Иммунокоррекция тактивином в комплексном лечении часто болеющих детей: пособие для врачей. — М., 2005.
29. *Куприна Н.П.* Актуальные проблемы инфекционной патологии у детей // Материалы конгресса педиатров-инфекционистов. — М., 2003.
30. *Лусс Л.В.* Вторичные иммунодефициты и принципы назначения иммуномодулирующей терапии // Качество жизни. Аллергические болезни. — 2005. — № 4.
31. *Малиновская В.В., Доскин В.А., Зайцева О.В.* Виферон в лечении детей и взрослых, часто болеющих вирусно-бактериальными инфекциями. — М., 2005.
32. *Макарова З.С., Голубева Л.С.* Оздоровление и реабилитация часто болеющих детей. — М., 2004.
33. *Маркова Т.П., Чувиров Д.Г.* Профилактика респираторных инфекций // Рус. мед. жур. — 2004. — № 1.
34. *Михайленко А.А., Макаренко О.С., Самошин О.А.* Профилактика гриппа и ОРЗ с помощью сублингвального применения полиоксидония // Иммунология. — 2005. — № 4.
35. *Митрохин С.Д.* Клиническое значение дисбактериоза // Инфекции в амбулаторной практике. — М., 2002.
36. *Намазова Л.С., Ботвиньева В.В., Торшхоева Р.М.* Часто болеющие дети мегаполисов: лечение и профилактика острых респираторных инфекций // Педиатрическая фармакология. — 2005. — № 1.
37. *Намазова Л.С., Торшхоева Р.М.* Часто болеющие дети: материалы для интерактивного семинара. М., 2005.
38. *Онщенко Г.Г.* Рекомендации (№ 0100/7156–05-23 от 02/09/05 г.) НИИ гриппа РАМН по клинике, дифференциальной диагностике и лечению заболевания

- гриппом у людей, вызванного вирусом гриппа А(Н₅Ν₁). Разработаны академиками РАМН О.И. Киселевым, В.В. Малеевым.
39. *Осидак Л.В., Дриневский В.П.* Грипп у детей. Клинико-патогенетические особенности. Основные принципы диагностики и терапии. Методические рекомендации. — СПб., 2006.
 40. *Починок Т.В.* Иммунные и метаболические нарушения у детей, часто болеющих острыми респираторными вирусными инфекциями // www.umj.com.ua/archiv.
 41. *Плужников М.С., Лавренова Г.В., Никитин К.А.* Ангина и хронический тонзиллит. — СПб., 2003.
 42. Противовирусная терапия инфекционных болезней детского возраста: Сб. научных статей / Под ред. М.Г. Романцова, Т.В. Сологуб. — М., 2006.
 43. Рациональная фармакотерапия часто болеющих детей: Пособие для врачей / Под ред. М.Г. Романцова. — СПб., 2006.
 44. *Романцов М.Г.* Реабилитационное лечение детей, часто болеющих респираторными заболеваниями: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1992.
 45. *Романцов М.Г.* Респираторные заболевания у детей. — М., 2003.
 46. *Романцов М.Г., Ершов Ф.И., Шульдякова О.Г.* Сравнительная профилактическая и фармакоэкономическая эффективность противовирусных препаратов при острых респираторных заболеваниях. — СПб., 2004.
 47. *Романцов М.Г., Шульдякова О.Г.* «Многоцелевая монотерапия» циклофероном как средство экстренной профилактики ОРЗ: Информационное письмо для врачей. — СПб., 2004.
 48. *Самсыгина Г.А.* Часто болеющие дети // Педиатрия. — 2005. — № 1.
 49. *Самсыгина Г.А.* Часто болеющие дети: проблемы патогенеза, диагностики и терапии // Практика педиатра. — 2005. — № 12.
 50. *Сотникова Н.Ю.* Преимущества иммунокоррекции у часто болеющих детей // solvay-pharma.com.ua
 51. *Свиштушкин В.М.* Пациент с развернутой картиной ОРЗ. — М., 2005.
 52. Смирнов В.С. Современные средства профилактики и лечения гриппа и ОРВИ. — СПб., 2004.
 53. Сравнительная профилактическая и фармакоэкономическая эффективность противовирусных препаратов при острых респираторных заболеваниях / Под ред. М.Г. Романцова, Ф.И. Ершова, О.Г. Шульдяковой. СПб., 2004.
 54. *Таточенко В.К.* Иммунопрофилактика-2001 (справочник). — М., 2001.
 55. *Таточенко В.К.* Ребенок с высокой температурой // Диагностика и лечение в терапевтической клинике. Лекции для практикующих врачей / Материалы XII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». — М., 2005.
 56. *Шишкина Т.А.* Состояние микробиоценоза желудочно-кишечного тракта и его коррекция у часто болеющих детей // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2005.
 57. *Фазылова А.А.* Клинико-иммунологическая характеристика детей раннего возраста с дисбактериозом кишечника // Российский педиатрический журнал. — 2005. — № 5.
 58. *Фрейдлин И.С.* От иммунорегуляции к иммунокоррекции: Актовая речь. — СПб., 1995.

59. Физиотерапия при инфекционных заболеваниях у детей и подростков: Учебно-методическое пособие / Под ред. Н.П. Куприной. — Воронеж, 2004.
60. Царегородцев А.Д., Таболин В.А. Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии // Пульмонология. — М., 2002.
61. Циклоферон в клинической пульмонологии: сборник статей /Под ред. М.Г. Романцова, В.В. Ботвиньевой. — СПб., 2005.
62. Чернова Н.Д., Кузьменко Л.Г. Состояние системы иммунитета и ее коррекция у часто болеющих детей в интерморбидном периоде // www.medplus.org/Russian.
63. Учайкин В.Ф. Диагностика, лечение и профилактика гриппа и острых респираторных заболеваний у детей. — М., 2001.
64. Учайкин В.Ф., Шамшева О.В., Корсунский А.А. Основы вакцинопрофилактики и иммунореабилитации. — М., 2003.
65. Эртель Л.А. Информированное согласие в педиатрической фармакотерапии: проблемы и решения // Педиатрия. — 2005. — № 5.