



Профилактика и лечение гриппа и ОРВИ в соответствии с клиническими рекомендациями

В рамках Научно-практической конференции «Ребенок и инфекции» рассматривались актуальные вопросы профилактики и лечения инфекционных заболеваний у детей. Заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой педиатрии им. академика Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, почетный профессор ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, д.м.н. Ирина Николаевна ЗАХАРОВА выступила с докладом, посвященным современным подходам к профилактике и лечению гриппа и острых респираторных вирусных инфекций у детей. Она подробно рассказала о роли препаратов интерферона в лечении вирусных инфекций с позиций доказательной медицины.



Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) остаются глобальной проблемой мирового здравоохранения и представляют реальную угрозу здоровью населения. Человека на протяжении жизни сопровождают разные инфекции, и необходимым условием выживания является устойчивость организма к чужеродным агентам, его способность поддерживать гомеостаз. Наиболее распространенной причиной многих заболеваний считаются вирусы. Накопленные данные свидетельствуют о генетическом разнообразии вирусов, их способности видоизменяться и приспособляться в живой природе. За годы пандемии накоплен большой опыт лечения инфекционных вирусных заболеваний. Между тем появляются новые штаммы инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, а также данные о потенциально опасных вирусных инфекциях, вызывающих крупные вспышки заболеваемости.

Ученые Государственного объединения научных и прикладных исследований (CSIRO) Австралии назвали пять семейств вирусов, которые могут вызвать пандемию в будущем: коронавирусы, флавивирусы, тогавирусы, ортомиксовирусы и парамиксовирусы. Флавивирусы и тогавирусы переносятся комарами и клещами, вызывают лихорадку Денге, Чикунгунья и Японский энцефалит. В семейство ортомиксовирусов входят все штаммы вируса гриппа. Однако в перечне присутствуют и высоколетальные вирусы семейства парамиксовирусов, включающие вирус кори, вирусы Нипах и Хендра¹.

Команда ученых из Тель-Авивского университета идентифицировала 100 тыс. новых типов вирусов, что в девять раз превышает количество известных науке РНК-содержащих инфекционных агентов. Вирусы определили с помощью новых вычислительных технологий для сбора генетической информации.

Ранее в ледниках Тибета обнаружили древние вирусы и почти 1000 неизвестных видов бактерий. Американские ученые проанализировали образцы льда, взятые в 2015 г. на леднике Гулия в западном Китае. Этот лед образовался 15 тыс. лет назад на высоте более 6700 метров над уровнем моря. В нем микробиологи нашли 33 вируса, 28 из которых были ранее неизвестны.

Микробиологи стараются не повредить генетический код вирусов при извлечении их из льда. Только у четырех образцов генетический код совпадает с научной базой данных известных вирусов: они относятся к семейству бактериофагов, которые заражают бактерии. Остальные 28 вирусов уникальны и не родственны друг другу. В их генетическом коде имеются участки, которые позволяют заражать клетки в условиях крайне низких температур. Ученые предполагают, что раньше они обитали

¹ nauka.tass.ru/nauka/15593651.



Научно-практическая конференция «Ребенок и инфекции»

в почвах и растениях, но среди животных и людей не встречались.

По словам эксперта Всемирной организации здравоохранения, координатора проекта PANDEM-2с по обеспечению готовности и реагирования на пандемию в рамках исследовательской программы ЕС профессора М. Коннолли, наиболее вероятным сценарием следующей пандемии может стать новый штамм гриппа, например вирус птичьего гриппа H7N9 или другой новый коронавирус по типу COVID-19.

В нашей стране в январе – феврале 2023 г. в клинической практике стали встречаться случаи сочетания трех вирусов – COVID-19, гриппа и респираторно-синцитиальной вирусной инфекции (RSV). Сочетание вирусов, поражающих дыхательную систему, ассоциируется с более тяжелым и длительным течением заболевания. На тяжесть и продолжительность симптомов влияет множество факторов, таких как вакцинация, возраст пациента, хронические заболевания, своевременность и адекватность назначенного лечения.

Сегодня продолжается активное изучение коронавируса, проводятся исследования источника происхождения новых штаммов. Обсуждается множество конспирологических теорий о происхождении SARS-CoV-2, но ни одна из теорий лабораторного происхождения нового коронавируса пока не получила признания в научном мировом сообществе. Тем не менее очевидно, что пандемия COVID-19 не завершена, вирус продолжает непредсказуемо мутировать. При этом растет число людей, повторно заражающихся данной инфекцией. Повторное заражение коронавирусом значительно повышает риск смерти, госпитализации и серьезных проблем со здоровьем.

По мнению ученых, существование микса штаммов SARS-CoV-2, способных уходить от иммунной защиты, затрудняет прогнозирование

эпидемиологической ситуации. Развитие новых штаммов, вероятно, связано с несколькими весьма распространенными генетическими мутациями, большинство из которых приводит к аминокислотным изменениям в области шипикового белка вируса, называемого рецептор-связывающим доменом. Эта часть белка, необходимая вирусу для инфицирования клеток, служит мишенью для антител, обеспечивающих мощный иммунный ответ.

В Австралии, Юго-Восточной Азии распространяются новые варианты коронавируса ХВВ. Он обладает устойчивостью и высокой контагиозностью, объединяет два штамма омикрона, что позволяет ему уклоняться от иммунного ответа.

Согласно имеющимся данным, чем больше аминокислотных изменений в рецептор-связывающем домене вирусного варианта, тем быстрее он распространяется. Так, из микса всех омикронов штаммы BQ1.1 и ХВВ становятся доминантными формами вируса в Европе, Северной Америке, Азии. Согласно результатам исследований, проведенных в Сингапуре, Бангладеш, заболевание, вызванное штаммом ХВВ, характеризуется более легким течением. В некоторых источниках прогнозируется новая волна коронавируса искусственного происхождения. При этом искусственный вирус может рассматриваться как самая контагиозная и опасная форма COVID-19.

Основой профилактики гриппа остается вакцинация. Снижение частоты вакцинации против гриппа среди населения приводит к увеличению заболеваемости. Главная опасность гриппа состоит в высоком риске развития осложнений. Их можно разделить на две группы:

1) связанные с течением гриппа, когда вирусы разносятся по всем органам с током крови и достигают центральной нервной системы, а продукты распа-

да вирусных частиц и эпителия слизистых через два-три дня от начала симптомов оказывают токсическое действие, вызывая отек легких, энцефалит, менингит, невралгию, радикулоневрит, артрит;

2) возникшие при присоединении бактериальной инфекции, поскольку поврежденная вирусом слизистая легко инфицируется, например стафилококками и пневмококками, а вирус гриппа помогает им, угнетая местный клеточный иммунитет. В результате развиваются бронхит, пневмония, синусит, отит, гломерулонефрит, миокардит.

С учетом представленных данных становится очевидным необходимость применения при ОРВИ и гриппе эффективных противовирусных лекарственных средств, в частности иммунотропных. Среди них наиболее эффективным считается терапия интерферонами (ИФН). Как известно, ИФН – первая линия защиты организма от вирусов. Выработка ИФН у здорового человека начинается почти сразу, в первые часы после проникновения вируса в организм, пока не активизировались другие механизмы противовирусной защиты.

Биологический феномен ИФН заключается в участии в процессах распознавания и удаления чужеродной генетической информации. ИФН обладают выраженными противовирусным, иммуномодулирующим, противоопухолевым, антипролиферативным эффектами. ИФН оказывают противовирусный эффект путем индукции у клеток нечувствительности к вирусам. Иммуномодулирующий эффект ИФН обусловлен регулированием взаимодействия клеток, участвующих в иммунном ответе. Противоопухолевый эффект осуществляется за счет замедления или подавления роста культуры клеток и активизации противоопухолевых механизмов иммунной системы. В свою очередь в основе антипролифе-



ративного действия ИФН лежит подавление роста клеток за счет ингибирования синтеза РНК, протеинов, а также ростовых факторов, стимулирующих пролиферацию клеток.

На сегодняшний день препараты ИФН 1-го типа рассматриваются как плеiotропные цитокины, которые являются первой линией защиты организма от вирусной инфекции. ИФН-альфа относится к ИФН 1-го типа и вырабатывается клетками иммунной системы в ответ на любую инфекционную атаку. В многочисленных исследованиях показано, что при гриппе, коронавирусах и метапневмовирусах максимальный эффект лечения достигается на фоне применения препаратов ИФН-альфа².

В исследованиях последних лет установлено, что у детей раннего возраста наблюдается возрастная недостаточность продукции ИФН-альфа. Так, мононуклеарные клетки крови у новорожденных намного слабее отвечают продукцией ИФН-альфа на стимуляцию вирусом RSV, чем у детей в возрасте 1–5 лет, у которых в свою очередь ИФН-ответ существенно ниже, чем у взрослых. При этом у людей в возрасте старше 65 лет снова происходит снижение выработки ИФН-альфа. Таким образом, низкая продукция ИФН-альфа в детском и пожилом возрасте говорит о незрелости или неполноценности защитных механизмов организма и обуславливает повышенную восприимчивость этих возрастных групп к различным вирусным инфекциям, соответственно необходимость своевременного применения препаратов ИФН³.

Коррекция вирус-индуцированной и возрастной недостаточности функции ИФН 1-го типа – рациональная стратегия лечения и экстренной постконтактной профилактики ОРВИ независимо от таксономической принадлежности вирусов.

ВИФЕРОН® (ООО «ФЕРОН») – российский комплексный противовирусный иммуномодулирующий препарат широкого спектра действия для детей и взрослых. В его состав входят человеческий рекомбинантный ИФН-альфа-2b и комплекс антиоксидантов (альфа-токоферола ацетат и аскорбиновая кислота), усиливающих эффективность ИФН. Препарат разработан и запатентован группой российских ученых Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи в 1985–1994 гг.

В ходе многолетних фундаментальных исследований ВИФЕРОН® прошел полный цикл клинических испытаний, зарегистрирован и успешно применяется с 1996 г. ВИФЕРОН® производится в удобных лекарственных формах: ректальные суппозитории, мазь и гель для наружного и местного применения.

За последние годы накоплен большой опыт успешного применения препарата ВИФЕРОН® и его внедрения в клиническую практику при инфекционных заболеваниях. Проведены 18 крупномасштабных клинических исследований на базе 59 ведущих научных клинических центров России. В настоящее время в шести рандомизированных двойных слепых многоцентровых плацебо-контролируемых клинических исследованиях изучаются эффективность и безопасность препарата ВИФЕРОН® при лечении широкого спектра заболе-

ваний (ОРВИ/грипп, вирусные менингиты, заболевания шейки матки, аногенитальные бородавки, циститы, простатиты).

ИФН-альфа, входящий в состав препарата ВИФЕРОН®, включен в 30 федеральных стандартов оказания медицинской помощи взрослым и детям, утвержденных Минздравом России, стандарты диагностики и лечения инфекционных заболеваний у детей Минздрава Республики Узбекистан, а также в 27 протоколов диагностики и лечения инфекционных заболеваний у детей и взрослых, в том числе беременных, в РФ, в девять национальных протоколов лечения Республики Казахстан и Республики Таджикистан, в пять – Республики Молдова.

Необходимо подчеркнуть, что производство препарата ВИФЕРОН® (ректальные суппозитории, мазь и гель для наружного и местного применения) осуществляется в соответствии с требованиями российского и зарубежного законодательства. ООО «ФЕРОН» – одна из первых в России компаний, получивших заключение Минпромторга России о соответствии производства международным стандартам качества GMP. В процессе производства активное вещество препарата ИФН-альфа-2b контролируется по 22 показателям.

На сегодняшний день отечественный комплексный препарат ВИФЕРОН® успешно рекомендовал себя в лечении различных инфекционно-воспалительных заболеваний у детей и взрослых, в том числе беременных. ВИФЕРОН® включен в три федеральных стандарта оказания медицинской помощи как препарат, рекомендованный для лечения гриппа и ОРВИ у детей, а также в три федеральных про-

² Hermant P., Michiels T. Interferon- λ in the context of viral infections: production, response and therapeutic implications. J. Innate Immun. 2014; 6 (5): 563–574.

³ Marr N., Wang T.-I., Kam S.H.Y., et al. Attenuation of respiratory syncytial virus-induced and RIG-I-dependent type I IFN responses in human neonates and very young children. J. Immunol. 2014; 192 (3): 948–957.



Научно-практическая конференция «Ребенок и инфекции»

токола лечения данных заболеваний. Кроме того, применение препарата ВИФЕРОН® предусмотрено клиническими рекомендациями по оказанию медицинской помощи детям, больным аденовирусной инфекцией, парагриппозной инфекцией, коклюшем.

В ряде исследований подтверждена клиническая и ИФН-модулирующая эффективность препарата при ОРВИ верхних и нижних дыхательных путей у детей. В рандомизированном двойном слепом многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании изучали эффективность и безопасность препарата ВИФЕРОН®, суппозитории ректальные (ИФН-альфа-2b 150 000, 500 000, 1 000 000 МЕ), при гриппе и других ОРВИ у 284 детей в возрасте от месяца до 18 лет с функциональными и морфофункциональными отклонениями в состоянии здоровья (II–IV группа здоровья).

Результаты исследования показали, что элиминация вирусов у детей, принимавших ВИФЕРОН®, происходила в 2,5 чаще, чем у детей группы плацебо. Наблюдение за детьми в течение шести месяцев по окончании терапии выявило, что на фоне ИФН-терапии препаратом ВИФЕРОН® отсутствовали рецидивы гриппа и ОРВИ. При использовании препарата продолжительность затрудненного дыхания у детей была короче в 1,4 раза, лихорадки – в три раза, катарального синдрома и интоксикации – в 1,8 раза.

Доказано, что использование в схемах лечения детей с ОРВИ препарата ВИФЕРОН® достоверно снижает тяжесть и длительность заболевания, способствует профилактике рецидивов гриппа и ОРВИ.

Как показал метаанализ 17 исследований влияния препарата на основе интерферона альфа-2b с витаминами E и C на течение гриппа и ОРВИ у детей, применение различных форм ИФН-альфа-2b в сочетании с витаминами E и C (ВИФЕРОН®) приводит к достижению быстрой элиминации вируса в сочетании с сокращением частоты осложнений, улучшению показателей иммунного ответа, сокращению периода нормализации интерферонов статуса⁴.

У детей раннего возраста, особенно недоношенных, при инфекционных заболеваниях отмечается нарушение функционирования системы ИФН, уменьшаются способность к индуцированной продукции ИФН-альфа и антиоксидантный потенциал сыворотки крови, что снижает эффективность защитных свойств организма и является обоснованием для проведения ИФН-терапии⁵.

Важно, что препарат ВИФЕРОН® в форме суппозиторий разрешен к применению с первых дней жизни ребенка. В ходе исследований доказана высокая клинико-иммунологическая эффективность препарата ВИФЕРОН® у детей раннего возраста и новорожденных⁶.

В многочисленных зарубежных и отечественных исследованиях подтверждена терапевтическая эффективность ИФН-альфа-2b у больных COVID-19. Доказано, что SARS-CoV-2 чувствителен к виростатическому действию ИФН I-го типа⁷.

В консенсусе китайских экспертов по диагностике, лечению и профилактике инфекции, вызванной новым коронавирусом, у детей в 2020 г. было заявлено, что ИФН-альфа является препаратом выбора для лечения пневмонии при COVID-19⁸.

Нарушение регуляции системы ИФН – ключевая детерминанта патогенеза COVID-19. При репликации в клетках хозяина SARS-CoV-2 не запускается система ИФН, что сопряжено с гетерогенной продукцией ИФН-альфа и нивелированием его выработки. Результаты исследований подтверждают потенциал ИФН при терапевтическом вмешательстве⁹. Кроме того, низкий уровень ИФН-альфа-2b в плазме крови больных COVID-19 ученые рассматривают как маркер, указывающий на риск развития критического состояния¹⁰.

По другим данным, тяжелое течение COVID-19 связано с нарушением Т-клеточных реакций иммунитета, которые проявляются в виде истощения Т-клеток CD4+ и CD8+. Нарушение Т-клеточного звена иммунитета может быть результатом недостаточной продукции ИФН. Лечение пациен-

⁴ Руженцова Т.А., Мешкова Н.А., Хавкина Д.А. Влияние терапии комбинированным препаратом интерферона альфа-2b с витаминами E и C на течение ОРВИ и гриппа в детском возрасте: результаты метаанализа. Инфекционные болезни. 2020; 18 (2): 68–78.

⁵ Кушнарева М.В., Виноградова Т.В., Кешишян Е.С. и др. Особенности иммунного статуса и системы интерферона у детей раннего возраста. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016; 3: 12–21.

⁶ Чудакова Т.К., Михайлова Е.В. Эффективность интерферонотерапии при острых респираторных вирусных инфекциях у детей раннего возраста. Детские инфекции. 2020; 19 (1): 13–16.

⁷ Lokugamage K.G., Hage A., de Vries M., et al. Type I interferon susceptibility distinguishes SARS-CoV-2 from SARS-CoV. bioRxiv. 2020.982264.

⁸ National Health Commission of Peoples Republic of China diagnosis and treatment of pneumonia caused by novel coronavirus (trial version 4). 2020.

⁹ Trouillet-Assant S., Viel S., Gaymard A., et al. Type I IFN immunoprofiling in COVID-19 patients. J. Allergy Clin. Immunol. 2020; 146 (1): 206–208.e2.

¹⁰ Hadjadj J., Yatim N., Barnabei L., et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. Science. 2020; 369 (6504): 718–724.



тов с коронавирусной инфекцией ИФН-альфа-2b ускоряет вирусный клиренс¹¹.

В отечественном рандомизированном открытом исследовании эффективности и безопасности применения препарата ВИФЕРОН®, суппозитории ректальные, и ВИФЕРОН®, гель для местного и наружного применения, в терапии новой коронавирусной инфекции у детей участвовали три научно-исследовательских центра в Москве, Красноярске и Казани: ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой» Департамента здравоохранения Москвы, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России на базе КГБУЗ «Красноярская межрайонная детская клиническая больница № 1»¹², ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России на базе Городской клинической больницы № 1¹³. 420 детей в возрасте от одного года до 17 лет были поровну разделены на две группы – основную и контрольную. Пациентов основной группы распределили на две подгруппы в зависимости от возраста и назначенной терапии. В первую подгруппу вошли дети от года до семи лет, получавшие ВИФЕРОН® в форме ректальных суппозиториях в дозе 1 000 000 МЕ два раза в сутки в комбинации с препаратом ВИФЕРОН® гель пять-шесть раз в сутки местно (на слизистую оболочку носа). Вторую подгруппу составили дети от восьми до 17 лет, получавшие ректальные суппозитории ВИФЕРОН® 3 000 000 МЕ два раза в день в комбинации с препаратом ВИФЕРОН® гель местно пять-шесть раз в день. В контрольной группе назначали препарат с прямым противовирусным действием умифеновир в возрастной дозе в течение десяти дней.

На сегодняшний день отечественный комплексный препарат ВИФЕРОН® успешно зарекомендовал себя в лечении различных инфекционно-воспалительных заболеваний у детей и взрослых, в том числе беременных. ВИФЕРОН® включен в три федеральных стандарта оказания медицинской помощи как препарат, рекомендованный для лечения гриппа и ОРВИ у детей, а также в три федеральных протокола лечения данных заболеваний. Кроме того, применение препарата ВИФЕРОН® предусмотрено клиническими рекомендациями по оказанию медицинской помощи детям, больным аденовирусной инфекцией, парагриппозной инфекцией, коклюшем

В исследовании на базе Детской городской клинической больницы им. З.М. Башляевой (Москва) у пациентов основной группы, получавших комбинированную терапию препаратом ВИФЕРОН® в форме суппозиториях ректальных и геля, быстрее купировались клинические симптомы заболевания (уменьшение заложенности носа, кашля) по сравнению с детьми контрольной группы. Оценка влияния комплексной терапии препаратами ВИФЕРОН® на продолжительность отдельных симптомов COVID-19 продемонстрировала, что у детей на фоне лечения в четыре раза быстрее, чем у детей контрольной группы, уменьшился насморк, в 1,8 раза – заложенность носа, в пять раз – нарушение обоняния, в семь раз – нарушение вкуса, в три раза – боль в горле и в 1,7 раза – зуд в глазах. Кроме того, при использовании препарата ВИФЕРОН® элиминация вирусов достигалась достоверно быстрее. По данным исследователей из КГБУЗ «Красноярская межрайонная детская клиническая больница № 1» (Красноярск), отрицательные результаты мазков на SARS-CoV-2 были получены у 96,9% пациентов, принимавших

препарат ВИФЕРОН®, и у 39,1% детей, получавших умифеновир. В группе больных, получавших комплексную терапию препаратами ВИФЕРОН®, статистически значимо увеличивался уровень специфических антител к SARS-CoV-2, а также чаще наступала элиминация вируса SARS-CoV-2 из кишечного эпителия по сравнению с пациентами контрольной группы.

Таким образом, своевременная этиотропная терапия с использованием ИФН-альфа-2b в комбинации с антиоксидантами направлена на снижение продолжительности заболевания и предотвращение развития тяжелых форм COVID-19 у детей.

На основании представленных данных можно констатировать, что широкий спектр противoinфекционной и иммуномодулирующей активности, высокая эффективность, благоприятный профиль безопасности и удобство применения лекарственных форм препарата ВИФЕРОН® позволяют рекомендовать его для применения в комплексном лечении и профилактике гриппа, ОРВИ, в том числе COVID-19, у детей и взрослых. ✿

¹¹ Acharya D., Liu G., Gack M.U. Dysregulation of type I interferon responses in COVID-19. *Nat. Rev. Immunol.* 2020; 20 (7): 397–398.

¹² Мартынова Г.П., Строганова М.А., Богвилене Я.А. и др. Оптимизация противовирусной терапии новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2021; 100 (3): 208–218.

¹³ Сафина А.И., Шарипова О.В., Лутфуллин И.Я. и др. Сравнительный анализ эффективности лечения COVID-19 у детей препаратами рекомбинантного интерферона с антиоксидантами и умифеновиром. *Медицинский совет.* 2021; 1: 52–58.