



¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

² Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора

Рациональная терапия острой респираторной вирусной инфекции у новорожденных и детей первого года жизни

О.Л. Чугунова¹, Е.В. Мелехина²

Адрес для переписки: Ольга Леонидовна Чугунова, ol_chugunova@mail.ru

Статья посвящена проблеме острой респираторной вирусной инфекции у новорожденных и детей первого года жизни – этиологии, патогенезу, предрасполагающим факторам, особенностям клинической картины в возрастном аспекте, ранней диагностике и своевременной тактике лечения.

Ключевые слова: острые респираторные вирусные инфекции у детей, интерферон альфа-2b, иммунный ответ, неспецифическая иммунотерапия, Генферон лайт

Введение

Исследования, посвященные проблеме острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) у детей, актуальны и на современном этапе, поскольку разработка специфической противовирусной терапии и средств профилактики достаточно сложна в силу этиологической гетерогенности, высокой контагиозности возбудителей и изменчивости антигенных свойств вирусов [1, 2].

ОРВИ у новорожденных и детей раннего возраста представляет серьезную проблему из-за высокого риска развития осложнений, приводящих в ряде случаев к летальному исходу [2, 3].

Иммунный ответ у детей грудного возраста

Сниженные показатели иммунного ответа у детей грудного возраста – это защитный механизм от слишком бурных цитокиновых реакций. Часть пассивной защиты берет на себя материнский иммунитет посредством иммуноглобулинов, содержащихся в грудном молоке. Но этого бывает недостаточно. Развитие иммунной системы продолжается на протяжении всего периода детства. В процессе развития иммунной системы ребенка выделяют критические периоды, когда риск развития инфекционных заболеваний, связанных с недоста-

точностью функций иммунной системы, максимален [4, 5].

В процессе становления иммунитета у детей грудного возраста выделяют два критических периода. Первый – период новорожденности (до 29 дней жизни), когда организм ребенка защищен фактически только материнскими антителами, полученными через плаценту и с грудным молоком. Чувствительность новорожденного к бактериальным и вирусным инфекциям в этот период крайне высока. Все звенья иммунного ответа новорожденного существенно отличаются от таковых взрослых и детей старшего возраста.



Иммунный ответ в период новорожденности имеет свои особенности [6]:

- 1) врожденный иммунный ответ:
 - сниженная продукция интерферона (ИФН);
 - выработка несостоятельного, так называемого раннего ИФН-альфа;
 - склонность к незавершенному фагоцитозу;
 - слабая реакция на бактериальные антигены;
- 2) адаптивный иммунный ответ:
 - а) клеточное звено:
 - избыточный уровень супрессорных Т-клеток;
 - низкая цитотоксическая активность CD8+-лимфоцитов и естественных киллеров (NK-клеток);
 - сниженное число плазматических клеток при нормальном содержании В-лимфоцитов;
 - б) гуморальное звено:
 - отсроченный синтез антител;
 - циркуляция материнских иммуноглобулинов G (IgG) – до шести месяцев;
 - недостаточность IgA-синтезирующих плазматических клеток.

Группу повышенного риска развития инфекции среди новорожденных составляют недоношенные дети [7].

Второй критический период (четыре – шесть месяцев жизни) характеризуется утратой полученных от матери антител. Способность к продукции собственных антител ограничивается слабым синтезом только IgM. Недостаточность местной защиты слизистых оболочек свя-

зана с более поздним накоплением секреторного IgA. В связи с этим чувствительность ребенка ко многим воздушно-капельным и кишечным инфекциям в данный период очень высока.

Иммунитет у детей грудного возраста характеризуется:

- восстановлением уровня IgM;
- синтезом собственного IgG только к шести месяцам;
- повышенным соотношением CD4+/CD8+-лимфоцитов;
- относительной незрелостью Т-клеток;
- низкой способностью к формированию клеток памяти;
- относительным дефицитом IgA.

Иммунный ответ у новорожденных

Повышенное количество гранулоцитов в крови новорожденных в определенной степени компенсирует недостаточную активность их защитных функций. Хотя абсолютное количество моноцитов крови у новорожденных выше, чем у детей более старшего возраста, эти клетки крови также отличаются низкой защитной активностью. Низкое содержание основных компонентов системы комплемента в крови новорожденных становится причиной недостаточной вспомогательной активности сыворотки крови при фагоцитозе.

Таким образом, у новорожденных резко ослаблены основные механизмы неспецифической защиты организма от патогенных бактерий и вирусов. Именно этим объясняется высокая чувст-

вительность новорожденных (особенно недоношенных и детей с задержкой внутриутробного развития) и детей первого года жизни к бактериальным и вирусным инфекциям.

Причины этиологической значимости вирусов в развитии патологии у детей

Согласно данным Роспотребнадзора, в 2014 г. ОРВИ переболело 20% населения Российской Федерации. Максимальные показатели заболеваемости были зарегистрированы в детской популяции. Надо заметить, что такая ситуация складывается на фоне увеличения охвата населения профилактическими прививками [8].

В связи с этим целесообразно выделить основные причины этиологической значимости вирусов в развитии патологии у детей [9]:

- ✓ особенности созревания иммунной системы ребенка (достигает уровня развития взрослого человека к 10–12 годам);
- ✓ высокая контагиозность вирусных инфекций;
- ✓ нестойкий иммунитет к ряду возбудителей;
- ✓ разнообразие вирусных сероваров;
- ✓ феномены антигенного шифта и дрейфа, характерные для ряда вирусов (вирусы гриппа А и В);
- ✓ подавляющее действие ряда вирусов на продукцию ИФН посредством блокирования ИФН-рецепторов.

Наиболее частыми возбудителями инфекций респираторного тракта (ОРВИ), протекающих с более или менее однотипными клиническими симптомами, прежде всего воспалением верхних дыхательных путей, являются вирусы парагриппа, респираторно-синцитиальный (РС) вирус, рино-, адено-, коронавируса, а также недавно открытые бока- и метанемовирус человека. Сходными свойствами обладают вирусы гриппа [10, 11].

Препарат Генферон лайт характеризуется хорошей переносимостью и безопасностью при применении у детей в возрасте от нуля до шести месяцев, страдающих острыми респираторными вирусными инфекциями, что обеспечивает возможность применения данного лекарственного средства в педиатрической практике, в частности у новорожденных и детей первого года жизни

недидактика



Основные возбудители ОРВИ у детей представлены в таблице. Метапневмовирус человека – РНК-парамиксовирус, открытый в 2001 г., имеет две антигенные подгруппы, инфицирует только человека и вызывает зимой и весной вспышки, совпадающие по времени с активизацией РС-вируса. К пятилетнему возрасту практически все дети имеют антитела к вирусу. Метапневмовирус часто выявляется вместе с другими вирусами. Инкубационный период – три – пять дней. Основные клинические проявления: ринит, бронхолит, круп. С учетом высокой частоты смешанной инфекции роль каждого вируса оценить трудно.

Выбор терапии у новорожденных и детей первого года жизни

Все перечисленные аргументы, а именно несостоятельность иммунной системы, выраженное разнообразие и изменчивость возбудителей, высокая восприимчивость к инфекционным заболеваниям, в том числе ограниченное количество применяемых лекарственных препаратов, требуют взвешенного подхода к выбору терапии у новорожденных и детей первого года жизни. Лекарственные средства, применяемые для лечения ОРВИ в этой популяции, должны обладать доказанной эффективностью и благоприятным профилем безопасности.

В рутинной практике, выбирая рациональную терапию ОРВИ

у детей, врачи учитывают следующие критерии:

- ✓ ограниченный возрастной диапазон использования препаратов;
- ✓ незрелость иммунной защиты;
- ✓ невозможность своевременной этиологической диагностики;
- ✓ изменчивость и резистентность респираторных вирусов;
- ✓ большое число возбудителей ОРВИ при неспецифичности клинических проявлений.

Данные обстоятельства диктуют необходимость применения этиопатогенетически обоснованной неспецифической противовирусной и иммунной терапии.

Учитывая особенности реагирования иммунной системы в раннем детском возрасте и патогенез вирусных инфекций, можно определить основные принципы терапии ОРВИ:

- этиотропные препараты (элиминация возбудителя);
- патогенетические средства (дезинтоксикация, противовоспалительная терапия, повышение неспецифической защиты, купирование иммунодефицитного состояния, возникающего в результате течения респираторной инфекции, профилактика осложнений);
- симптоматические средства (улучшение самочувствия пациента).

При этом этиотропная терапия, направленная на прекращение репликации возбудителя и его элиминацию из организма, должна быть одним из ключевых звеньев проводимого лечения.

Наиболее изученной группой иммуномодулирующих препаратов, разрешенных к применению у детей с рождения, признаны ИФН с выраженным противовирусным действием [12–14].

В период новорожденности (0–28 дней) в сыворотке крови циркулирует значительное количество «раннего» ИФН. От ИФН, синтезируемых клетками взрослого организма, «ранние» ИФН отличаются физико-химическими и, что особенно важно, биологическими свойствами. Они более гидрофобны, имеют сниженные противовирусные, антипролиферативные и иммуномодулирующие свойства. Однако именно быстрые ИФН-альфа вносят основной вклад в противовирусную защиту организма.

«Поздние» ИФН-гамма, начинающие работать через несколько часов после инфицирования, характеризуются менее выраженным противовирусным эффектом. Они играют роль основного связующего звена между компонентами врожденного и адаптивного иммунного ответа. У новорожденных в становлении противинфекционной защиты организма участвует только гамма-звено интерфероновой защиты, активность которого в ряде случаев значительно снижена, особенно у недоношенных детей [15].

Сказанное во многом определяет рекомендации для использования ИФН при ОРВИ у детей раннего возраста. Противовирусный эффект и иммуномодулирующее влияние на клеточное и гумораль-

Таблица. Основные возбудители ОРВИ у детей

Вирус	Типы, подтипы, антигенные варианты	Основные клинические проявления
Вирусы гриппа человека	A (H1N1, H3N2), B, C	Трахеобронхит
Вирусы парагриппа	1–4	Ларингиты, фарингиты, бронхиты, ларинготрахеобронхиты (ложный круп)
Респираторные коронавирусы	1–4	Поражения верхних дыхательных путей с сильным насморком
Риновирусы	1–113	Риниты, синуситы, бронхиты
РС-вирус	1–3	Заболевания нижних дыхательных путей у новорожденных и детей раннего возраста
Аденовирусы человека	1–7, 14, 21	Поражение нижних отделов дыхательных путей, фарингит, конъюнктивит



ное звено иммунитета ИФН-альфа с успехом используются российскими педиатрами в клинической практике свыше 40 лет. Именно в России был разработан и введен в 1967 г. человеческий лейкоцитарный ИФН. Многие годы зарубежные исследователи отрицали, что ректальные или пероральные ИФН могут оказывать системное воздействие на иммунную систему пациента. В то же время в нашей стране с успехом применяли ректальные препараты ИФН. Однако в последние годы японскими учеными были проведены работы, результаты которых подтвердили клиническую эффективность ректальных и пероральных препаратов ИФН [16, 17]. В свете этого дальнейшее изучение терапевтических эффектов ИФН при вирусных инфекциях и разработка новых схем применения в детской практике приобретают еще большую актуальность.

Современные препараты рекомбинантного ИФН, созданные методом генной инженерии, в отличие от первого лейкоцитарного ИФН позволяют получить более высокое содержание чистого действующего вещества в лекарственной форме, исключают возможность передачи гемотрансфузионных нескринируемых инфекций, обеспечивают точность дозирования для нивелирования дозозависимых нежелательных реакций.

Механизм действия интерферонов

ИФН оказывают универсальное прямое противовирусное действие – ингибируют синтез фермента, останавливающего транскрипцию и трансляцию, а следовательно, репликацию вируса. Кроме того, ИФН:

- ✓ усиливают фагоцитоз, повышают киллерный потенциал эффекторных клеток;
- ✓ стимулируют продукцию секреторного IgA;
- ✓ способствуют нормализации цитокинового баланса;
- ✓ препятствуют заражению здоровых клеток.

ИФН также обладают опосредованным антибактериальным эффек-

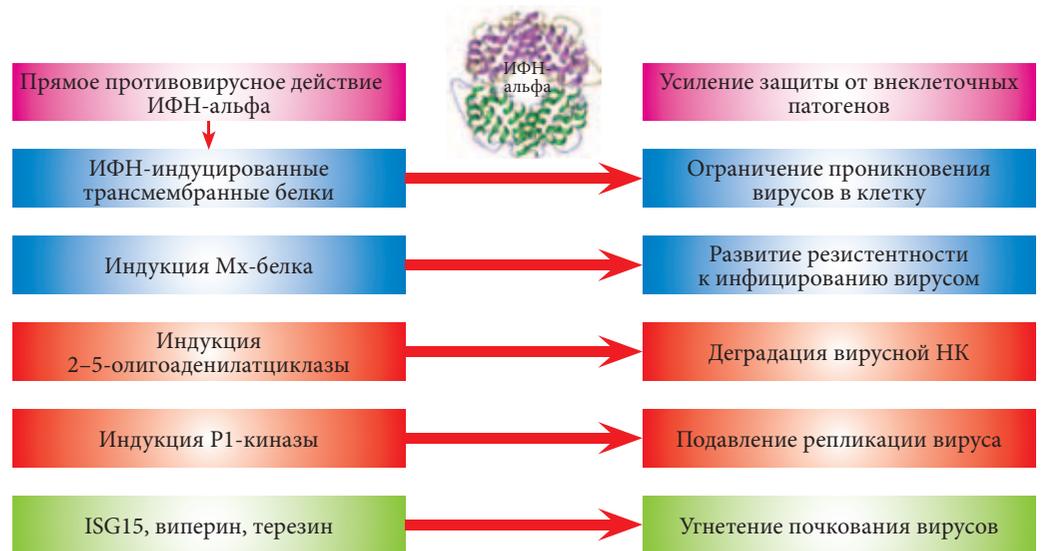


Рис. 1. Основные механизмы противовирусного действия интерферонов

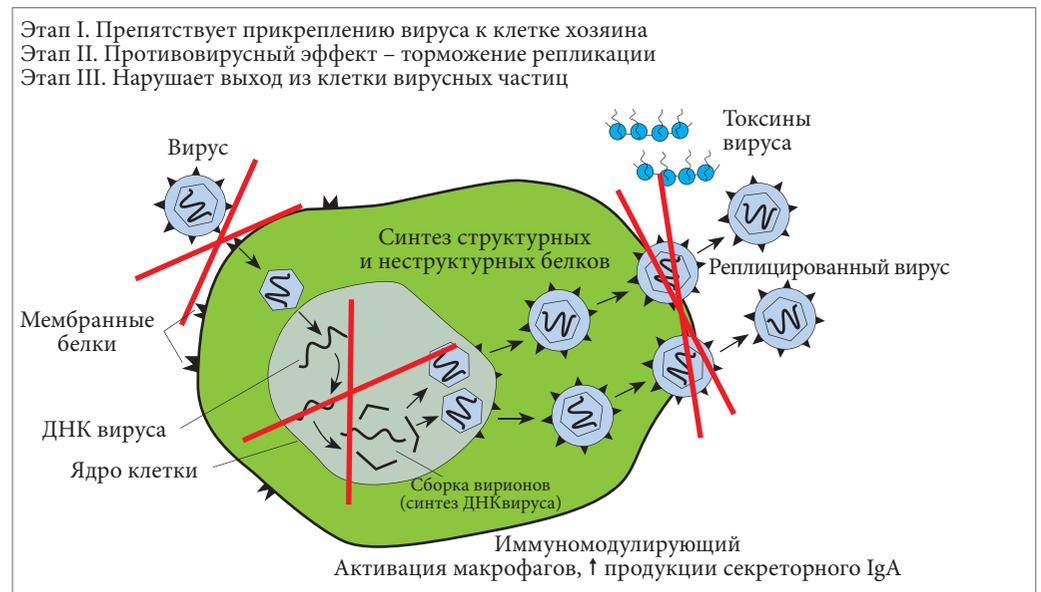


Рис. 2. Эффекты интерферонов

фектом за счет иммуномодуляции [18].

ИФН являются гуморальными факторами врожденного звена иммунитета. Быстрые ИФН 1-го типа, такие как ИФН-2-альфа, оказывают противовирусный эффект уже в первые часы после заражения. Их основная роль состоит в индукции синтеза белков, оказывающих прямое противовирусное действие на трех этапах: прикреплении вируса к мембранам клеток, синтез вирусных частиц и выход готовых вирионов из клетки [19] (рис. 1 и 2).

Кроме того, ИФН-2-альфа стимулирует активность эффекторных клеток, участвуя в запуске каскада адаптивного иммунитета и формировании долгосрочной иммунной защиты против герпесвирусной инфекции [20].

Генферон лайт – новая суппозиторная форма со сниженным содержанием рекомбинантного человеческого ИФН-альфа-2b

Российской фармацевтической компанией БИОКАД была раз-



работана новая суппозиторная форма со сниженным содержанием рекомбинантного человеческого ИФН-альфа-2b Генферон лайт. В отличие от других детских суппозиторных форм в состав Генферона лайт вместо аскорбиновой кислоты, способствующей развитию оксалурии, входит таурин. Масло какао, широко используемое в качестве основы для приготовления свечей, заменено тугоплавким жиром, не вызывающим местных аллергических реакций. Таурин – незаменимая аминокислота, образующаяся в ходе метаболизма цистеина [21]. Таурин играет существенную роль в иммунном ответе при инфекционном процессе: обладает иммуностропным действием, противовоспалительной, антиоксидантной активностью, повышает устойчивость клеток к неблагоприятным условиям очага воспаления, предотвращает их гибель [22]. Таурин также способен потенцировать специфическое действие ИФН, что в целом обеспечивает повышение эффективности комбинированного лекарственного препарата. Как самостоятельное вещество таурин многие годы используется в офтальмологии, эндокринологии и неонатологии как антиоксидант [23, 24]. Кроме того, таурин оказывает регулирующее влияние на центральную нервную систему, что позволяет применять его в неврологической практике в комплексной терапии судорожного синдрома и минимальной мозговой дисфункции [25, 26]. В состав одного суппозитория препарата Генферон лайт, применяемого у детей от нуля до семи лет, входят ИФН-альфа-2b 125 000 МЕ и таурин 5 мг. В состав одного суппозитория препарата Генферон лайт, применяемого у детей старше семи лет,

входят ИФН-альфа-2b 250 000 МЕ и таурин 5 мг.

Генферон лайт применяется у детей с первых дней жизни, разрешен к использованию во время беременности (с 13-й недели), не содержит масло какао и витамин С. Схема применения в острый период инфекции – по одной свече два раза в день с интервалом 12 часов ежедневно в течение пяти дней [27].

В 2014 г. было проведено многоцентровое открытое сравнительное рандомизированное проспективное клиническое исследование эффективности и безопасности препарата Генферон лайт в дозе 125 000 МЕ и другого суппозиторного препарата ИФН-альфа в дозе 150 000 МЕ с антиоксидантами в лечении гриппа и других ОРВИ у новорожденных и грудных детей. Помимо оценки безопасности и эффективности проводимой терапии целью исследования было сопоставление двух разных доз ИФН-альфа. В исследовании участвовали 102 ребенка от нуля до шести месяцев [2] со среднетяжелыми формами ОРВИ различной локализации (преимущественно ринит, фарингит, бронхит). Дети основной группы получали препарат Генферон лайт 125 000 МЕ по схеме один суппозиторий два раза в сутки в течение пяти дней. Дети группы сравнения – препарат ИФН-альфа с антиоксидантами в дозе 150 000 МЕ по одному суппозиторию два раза в сутки в течение пяти дней. В ходе исследования оценивали динамику клинических и лабораторных показателей, характеризовавших течение ОРВИ у детей. Результаты исследования показали, что количество детей, достигших реконвалесценции к пятому-шестому дню наблюдения, в основной группе, где Генферон лайт применялся в сниженной

дозе, было сопоставимо и не имело статистически значимых различий с группой сравнения – более 90% в каждой группе.

В целом эффективность двух препаратов ИФН в купировании клинических симптомов ОРВИ у новорожденных и детей грудного возраста была аналогичной, несмотря на то, что суммарная доза рекомбинантного ИФН-альфа-2b в группе Генферона лайт была ниже на 16,7% [2].

Ректальное введение суппозиториев препарата Генферон лайт не вызывало местных и общих патологических реакций.

Таким образом, данные клинического исследования показали, что Генферон лайт характеризуется хорошей переносимостью и безопасностью при применении у детей в возрасте от нуля до шести месяцев, страдающих ОРВИ, что обеспечивает возможность применения данного препарата в педиатрической практике у новорожденных и детей первого года жизни.

Заключение

Применение препарата рекомбинантного ИФН-альфа-2b Генферон лайт патогенетически обосновано на разных стадиях течения ОРВИ у детей. Использование препарата Генферон лайт позволяет подобрать оптимальную дозу ИФН в зависимости от возраста и веса ребенка и избежать лишней лекарственной нагрузки.

Включение в состав суппозитория таурина, обладающего антиоксидантными свойствами, исключает необходимость дополнительного применения витамина С, потенцирует и пролонгирует эффект ИФН, а также оказывает регулирующее действие на центральную нервную систему, что особенно важно у новорожденных и детей раннего возраста. *

Литература

1. Ерофеева М.К., Позднякова М.Г., Максакова В.Л. Применение новых препаратов для профилактики гриппа и других ОРВИ // Русский медицинский журнал. 2011. № 8. С. 508–512.
2. Горелов А.В., Алимова И.Л., Феклистова Л.В. и др. Препараты интерферона в терапии острых респираторных вирусных инфекций и гриппа у новорожденных и детей первых месяцев жизни // Лечащий врач. 2015. № 1. С. 7–13.
3. Горелов А.В., Феклисова Л.В., Грачева Н.М. и др. Иммуностропная терапия острых респираторных вирусных инфекций в педиатрической практике – опыт клини-



Генферон® лайт

Интерферон альфа-2b
Таурин

Лечение вирусных инфекций с первого дня жизни

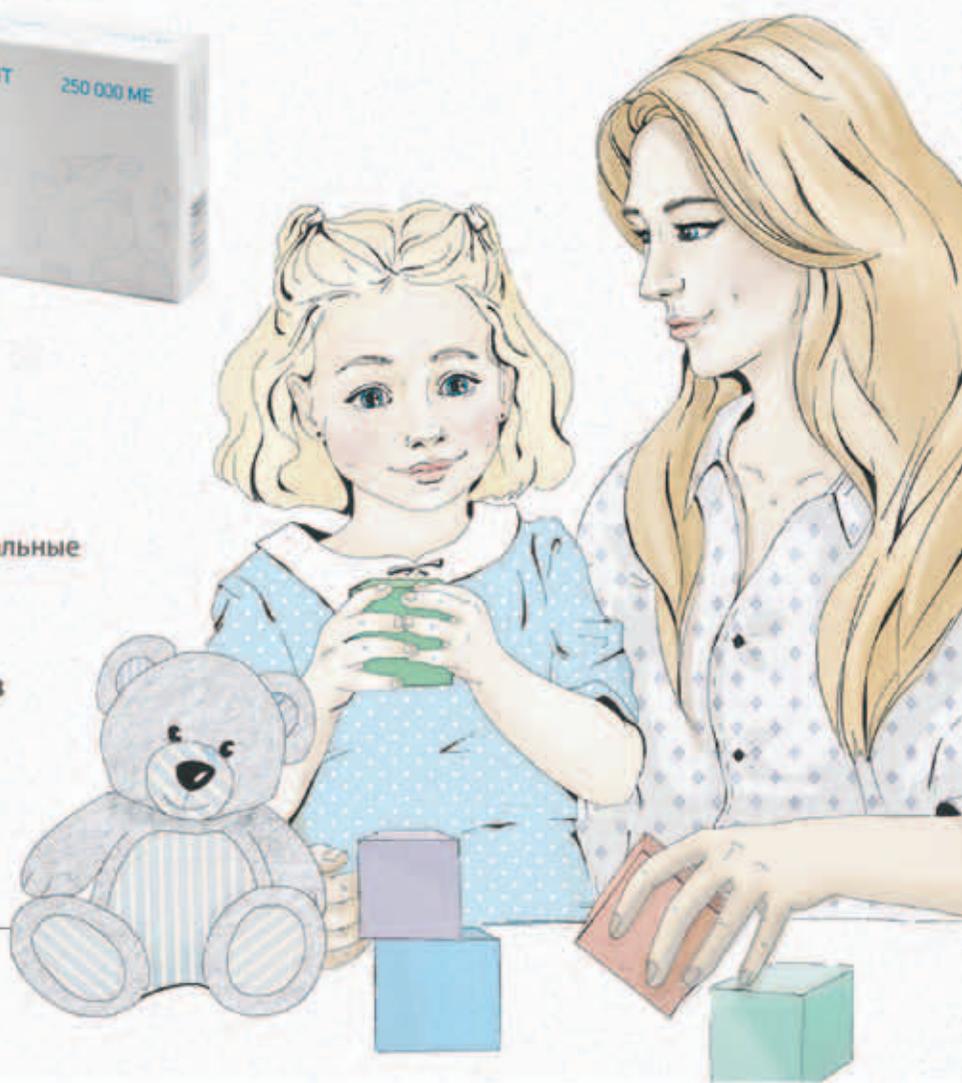


суппозитории вагинальные и ректальные
125 000 ME и 250 000 ME

 **Гипоаллергенный состав**

 **Удобство применения у детей**

 **Уникальная комбинация активных компонентов**



198515, Санкт-Петербург, п. Стрельна, ул. Связи, д. 34, А  biocad@biocad.ru 
Телефон: +7 (812) 380 49 33  www.biocad.ru 

BIOCAD
Biopharmaceutical Company

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ. О ВОЗМОЖНЫХ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯХ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ



- ческого применения препаратов интерферона альфа // Consilium Medicum. Педиатрия. 2010. № 1. С. 45–54.
4. Фрейдлин И.С. Цитокины и межклеточные контакты в противoinфекционной защите организма // Соросовский образовательный журнал. 1996. № 7. С. 19–25.
 5. Ботвиньева В.А. Критические периоды развития иммунной системы детей // Медицинская газета. 1999. № 98. С. 9.
 6. Вельтищев Ю.Е., Длин В.В. Развитие иммунной системы у детей. М., 2005.
 7. Володин Н.Н. Неонатология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
 8. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2014 году. Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2015.
 9. Калюжин О.В. Острые респираторные вирусные инфекции: современные вызовы, противовирусный ответ, иммунопрофилактика и иммунотерапия. М.: МИА, 2014.
 10. Покровский В.И., Поздеев О.К. Медицинская микробиология. М.: ГЭОТАР-Медицина, 2003.
 11. Генге Н.А., Малахов А.Б. Комплексный подход к лечению и профилактике острых респираторных инфекций у детей. Практическое руководство для врачей. М., 2012.
 12. Малиновская В.В., Захарова И.Н., Исаева Е.И. и др. Этиологическая структура острых респираторных инфекций у детей раннего возраста // Вопросы практической педиатрии. 2010. Т. 5. № 5. С. 99–104.
 13. Еришов Ф.И., Романцов М.Г., Мельникова И.Ю. Антивирусные препараты в практике педиатра: справочник практикующего врача. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.
 14. Романцов М.Г., Еришов Ф.И. Часто болеющие дети. Современная фармакотерапия. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
 15. Колобухина Л.В. Современные возможности лечения и профилактики гриппа // Русский медицинский журнал. 2005. № 4. С. 203–205.
 16. Haruna Y., Inoue A. Minimal dose interferon suppository treatment suppresses viral replication with platelet counts and serum albumin levels increased in chronically hepatitis C virus-infected patients: a phase 1b, placebo-controlled, randomized study // J. Interferon Cytokine Res. 2014. Vol. 34. № 2. P. 111–116.
 17. Lee C.M., Chen C.Y., Chien R.N. et al. A double-blind randomized controlled study to evaluate the efficacy of low-dose oral interferon-alpha in preventing hepatitis C relapse // J. Interferon Cytokine Res. 2014. Vol. 34. № 3. P. 187–194.
 18. Нестерова И.В. Стратегия и тактика интерфероно- и иммунотерапии в лечении часто и длительно болеющих иммунокомпрометированных детей. Учебно-методическое пособие для аллергологов-иммунологов, педиатров, врачей общей практики, инфекционистов. М., 2012.
 19. Ярилин А.А. Иммунология. Учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
 20. Мелехина Е.В., Чугунова О.Л., Музыка А.Д. и др. Роль герпесвирусных инфекций в формировании патологии у детей. Особенности течения, диагностика и лечение инфекции, ассоциированной с вирусом герпеса человека 6 типа у детей. Методические рекомендации. М., 2014.
 21. Jacobsen J.G., Smith L.H. Biochemistry and physiology of taurine and taurine derivatives // Physiol. Rev. 1968. Vol. 48. № 2. P. 424–511.
 22. Hilton J. The biosynthesis, function and deficiency signs of taurine in cats // Can. Vet. J. 1988. Vol. 29. № 7. P. 598–601.
 23. Heird W.C. Taurine in neonatal nutrition – revisited // Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed. 2004. Vol. 89. № 6. P. F473–474.
 24. Гордеев В.И., Александрович Ю.С. АВС инфузионной терапии и парентерального питания в педиатрии. Пособие для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. СПб., 2006.
 25. Della Corte L., Huxtable R.J., Sgaragli G. et al. Taurine 4: Taurine and Excitable Tissues. New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers, 2000.
 26. Таурин (Taurine): инструкция, применение и формула. Энциклопедия лекарств и товаров аптечного ассортимента.
 27. Генферон лайт (Genferon Lite): инструкция по применению. Энциклопедия лекарств и товаров аптечного ассортимента.

A Rational Therapy of Acute Respiratory Viral Infection in Neonates and Children under One Year

O.L. Chugunova¹, Ye.V. Melekhina²

¹ Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov

² Central Research Institute of Epidemiology Russian Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing

Contact person: Olga Leonidovna Chugunova, ol_chugunova@mail.ru

The paper is dedicated to an issue of acute respiratory viral infection in newborns and children under one year by discussing etiology, pathogenesis, contributory causes, features of age-related clinical, early diagnostics and modern treatment tactics.

Key words: pediatric acute respiratory viral infections, interferon alpha-2b, immune response, non-specific immunotherapy, Genferon lite