

УДК 615.035.1

## ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГРИППА И ОРВИ У ДЕТЕЙ

Романцов М.Г., Мельникова И.Ю., Сологуб Т.В.

ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет  
им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, e-mail: [mr@nextmail.ru](mailto:mr@nextmail.ru)

Представлены противовирусные лекарственные препараты с описанием их механизма действия (противогриппозные химиопрепараты, индукторы интерферона) особенности их воздействия на организм. Охарактеризованы резистентность и лекарственная устойчивость химиопрепаратов. Дана характеристика некоторых иммуномодулирующих средств, корректирующих иммунный дисбаланс, ориентированных для профилактики и лечения инфекционно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов у детей, также представлены симптоматические, жаропонижающие и противокашлевые средства с указанием обоснованности их применения. Обсуждается возможность использования антибактериальных препаратов. С целью минимизации синдрома поствирусной астении рекомендуется прием метаболических корректоров, нормализующих тканевое дыхание, увеличивающих синтез АТФ, стабилизирующих функциональную активность митохондрий.

**Ключевые слова:** грипп, ОРВИ, химиопрепараты, лекарственная резистентность, иммуномодулирующие средства, симптоматические средства, противокашлевые препараты, жаропонижающие средства, поствирусная астения

## ANTIVIRAL AGENT FOR TREATMENT OF INFLUENZA AND ARI IN CHILDREN

Romantsov M.G., Melnikova I.Y., Sologub T.V.

GBOU VPO «Northwestern State Medical University Mechnikov», St.-Petersburg, e-mail: [mr@nextmail.ru](mailto:mr@nextmail.ru)

Antiviral drugs are presented with a description of their mechanism of action (flu chemotherapy, interferon inducers), especially their effects on the body. Characterized by resistance and chemotherapy drug resistance. The characteristic of some stimulating immunity means of correcting immune imbalances, targeted for prevention and treatment of infectious and inflammatory diseases of upper respiratory tract in children, are also presented symptomatic antipyretic and antitussive, indicating the validity of their application. The possible use of antibacterial drugs. In order to minimize asthenia syndrome after viral infection recommended acceptance of metabolic correctors, normalizing tissue respiration, which increase the synthesis of ATP, stabilizing the functional activity of mitochondria.

**Keywords:** influenza, SARS, chemotherapy, drug resistance, stimulating immunity funds symptomatic agents, antitussive agents, antipyretics, after viral infection asthenia

Противовирусные препараты – вещества, обладающие антивирусной активностью, представлены этиотропными средствами (химиопрепараты – истинные химические соединения различных классов), патогенетическими лекарственными средствами являются препараты неспецифического действия – интерфероны, их индукторы, и частично, иммуномодулирующие препараты [1].

Сегодня интерфероны относятся к цитокинам, обладают антивирусной, иммуномодулирующей и другими видами активности, что позволяет отнести их к факторам врожденного (естественного) иммунитета. Индукторы интерферона можно рассматривать, как самостоятельный класс лекарственных средств, способных «включать» систему интерферона, вызывая в клетках организма синтез собственных (эндогенных) интерферонов. При индукции образуется смесь интерферонов (альфа/бета/гамма), обладающих противовирусным действием, регулирующих синтез цитокинов [2]. Под термином иммуномодуляторы понимают группу лекарственных средств, которые восстанавливают функцию иммунной системы. Основанием для назначения иммуномодулирующего препарата является клиническая картина заболевания [3].

Химиопрепараты являются средством этиотропной терапии заболеваний дыхательных путей, поэтому основным показателем их клинической пригодности служит химиотерапевтический индекс (отношение специфической эффективности к токсичности). К основным недостаткам антивирусных химиопрепаратов относится узкий спектр действия и формирование резистентных вирусных штаммов, что сводит на нет эффективность терапии. Резистентность обусловлена мутациями в том вирусном белке, который является мишенью действия для препарата. Лекарственная устойчивость является результатом изменений наследственных свойств вирусов и развивается при многократном применении препаратов [5].

*Ремантадин.* Противогриппозный препарат, блокирует места связывания вируса с поверхностью клеточной мембраны. Элиминация препаратов происходит путем почечной экскреции и биотрансформации в печени. Нежелательные эффекты ремантадина возникают при длительном применении, назначении высоких доз или при их кумуляции в организме. Резистентность препарата обусловлена мутациями в положениях 26, 27, 30, 34 белка M<sub>2</sub>. Альтернативой (орвирем) – новая лекарственная форма ремантадина,

представляет собой полимерный препарат с улучшенными фармакологическими свойствами, малотоксичен и хорошо переносится. Подавление репродукции вируса гриппа сопровождается индукцией интерферона как второго уровня защиты, усиливая химиотерапевтическое действие препарата. Тамифлю (осельтамивир) противовирусный препарат, относящийся к классу ингибиторов нейраминидазы. При подавлении нейраминидазы вирус не в состоянии покинуть клетку и погибает. Вирус не способен распространяться в другие клетки организма и инфицировать их. Одним из недостатков препарата является необходимость его раннего применения. Раннее лечение, когда диагноз еще не установлен, компрометируется побочными эффектами – тошнота (15%); диарея (9,5%), отит (8,7%), боли в животе (4,7%). Более, чем в 1% случаев встречаются пневмонии, бронхиты, синуситы. У 16–18% лиц, получавших препарат, выделены осельтамивир-резистентные штаммы вируса гриппа, устойчивость к тамифлю, среди штаммов H1N1 и H2N2, выявлена соответственно в 58 и 21% случаев, за счет активного сайта R292K и E119G NA. Арбидол. Производное индола. Препарат обладает токсичностью для культуры клеток и белых мышей<sup>1</sup>. Препарат активен против вирусов гриппа типа А и В, показано стабилизирующее действие на клеточную мембрану, предотвращающее проникновение вируса в клетку. Арбидол ингибирует слияние липидной оболочки вирусов гриппа с мембранами эпителиальных клеток, препятствуя проникновению вирусов в клетку. Ингавирин – имидазолитамид пентандиовой кислоты. Нарушает синтез и созревание полифункционального RNP-белка, препятствуя образованию вируса и его проникновению в ядро клетки. Активен в отношении штаммов вируса гриппа A/H1N1 и H3N2 [2, 4, 5].

Применения этиотропных средств при сезонном подъеме респираторной заболеваемости недостаточно [6]. Максимальный клинический эффект при лечении и гриппа, и других ОРВИ негриппозной этиологии может быть получен при сочетанном применении химиопрепаратов с препаратами неспецифического действия либо использованием только препаратов патогенетической направленности – интерферонов, их индукторов и иммуномодуляторов, обладающих противовирусной активностью.

Вопрос о назначении антибиотиков при респираторных инфекциях и гриппе остается спорным. Известно, что антибиотики показаны и эффективны только при бактериальных инфекциях. При неосложненных

формах респираторных инфекций антибиотики не назначают, поскольку они повышают риск возникновения побочных эффектов и способствуют распространению лекарственной устойчивости, а вот местная антибактериальная терапия способствует профилактике бактериальных осложнений ОРВИ без риска развития бактериальной устойчивости и системных побочных эффектов. Местное назначение антибактериальных препаратов показано лицам с хроническими заболеваниями (синуситы, риниты, отиты). Системная антибактериальная терапия показана только при наличии бактериальных осложнений с развитием определенной симптоматики. Респираторные заболевания опасны своими осложнениями, поэтому настороженность врачей при лечении больных гриппом чрезвычайно важна [10].

Интерфероны и их индукторы являются значимой составляющей в комплексной терапии различных ОРВИ и гриппа. Индукторы интерферона обладают универсально широким диапазоном противовирусной активности (этиотропное действие) и выраженным иммуномодулирующим эффектом, не обладают антигенностью, синтез эндогенного интерферона сбалансирован, контролируется организмом, предотвращая побочные эффекты, характерные для экзогенно вводимых интерферонов. Амиксин (лавомакс) – низкомолекулярный индуктор интерферона, относится к классу флуоренонов. Обладает противовирусным и иммуномодулирующим действием, ингибирует трансляцию вирусспецифических белков в инфицированных клетках, вследствие чего подавляется репликация вируса. На фармацевтическом рынке России появился кагоцел, полимер на основе целлюлозы, получаемый из растительного сырья (хлопчатник) и полифенолов путем химического синтеза (0,36 мг активного вещества). Клиническая эффективность препарата проявляется в минимизации лихорадочного синдрома, синдрома интоксикации, катаральных синдромов [11].

Наиболее перспективным безопасным является циклоферон (меглумина акридо-нацетат, метилглюкамин акридо-нацетат). Достоинством циклоферона является его полифункциональность – сочетание широкого спектра фармакологических эффектов. Продукция интерферонов под воздействием циклоферона обусловлена наличием чувствительных клеточных систем, способных синтезировать интерферон, индуцируется целый каскад сигналов, задействующих «цитокинетическую сеть» организма. Активация ИФН-γ, ИЛ-2 и ФНО-α ведет к стимуляции функции Т-лимфоцитов и макрофагов и развитию Th1 иммунного ответа по клеточному типу, обеспечивая противовирусную защиту. Отмечена нормализация

<sup>1</sup> Антибиотики и химиотерапия. – 2009. – №3–4. – С. 14.

показателей клеточного иммунитета и концентрации иммуноглобулина А (при комбинированном применении циклоферона и биовестин-лакто), показано увеличение числа детей, не болевших ОРВИ в течение 3–6 месяцев после приема препаратов, обеспечив снижение повторных ОРВИ и обострений, установлено снижение кратности (в 2,2 раза) и длительности острых эпизодов (на 2,7 дня) ОРВИ, уменьшение проявлений синдрома лимфоаденопатии, астенического синдрома, осложненного течения заболевания, восстановление нормальной флоры слизистых оболочек носа и зева [11, 12,] снижение частоты ОРВИ в 4,1 раза и уменьшение длительности обострения ОРЗ в 1,7 раз, а также частоты развития аллергии в 4,6 раза [13]. Показано снижение заболеваемости ОРВИ и гриппом (в 2,4–4,4 раза) в организованных коллективах, как у детей, так и у подростков. При проведении курса циклоферона наблюдается смена структуры ОРВИ среди заболевших, увеличиваются легкие (в 4,3 и более раза), уменьшаются тяжелые и осложненные формы заболеваний. Отмечено снижение в 1,4 раза обострений бронхиальной астмы и в 1,9 раз частоты ОРВИ у детей, больных бронхиальной астмой [9, 12]. Е.И. Кондратьева [7] отмечала, что с применением циклоферона для профилактики ОРЗ и гриппа снижение интоксикации, выраженности и продолжительности катаральных явлений со стороны верхних дыхательных путей. Препарат, обладая цитопротективным действием на слизистую оболочку полости носа, снижает степень деструкции плоского и цилиндрического эпителия, повышает содержание лизоцима, увеличивает уровень s-IgA в слюне. При этом защитное действие препарата сохраняется в течение 6 месяцев. Н.В. Минаевой [8] изучены особенности аллергопатологии у детей с синдромом нарушения противоинойфекционной защиты и разработана схема лечебно-реабилитационных мероприятий. Применение циклоферона в комплексе с ацикловиром у детей с аллергической патологией и синдромом нарушения противоинойфекционной защиты снижает в 1,7 раза уровень острой заболеваемости, уменьшает в 1,9–2,6 раза рецидивирование хронической герпесвирусной инфекции, долю детей с ЛОР-патологией, нормализуя показатели иммунитета.

В последние годы в Российской Федерации, несмотря на снижение общей заболеваемости среди детей, наблюдается рост числа осложненных форм гриппа и ОРВИ. У детей раннего возраста нарушения иммунного реагирования обусловлены инфицированием вирусами простого герпеса (1 и 2 типы), цитомегаловирусом. Циклоферон обеспечивает гладкое течение пост-

инфекционного периода, предотвращает развитие осложненных форм инфекции, способствуя сокращению периода интоксикации и лихорадки. При развитии у детей бронхолегочных осложнений эффективно применение циклоферона в комбинации с ликоподом, сокращая продолжительность катарального синдрома [11–12].

В период повышенного подъема заболеваемости гриппом А/Н1N1(sw)/09/04 циклоферон, при своевременно начатом лечении, обеспечивал минимизацию синдрома интоксикации, ликвидацию катарального синдрома. Снижение температурной реакции отмечено на 2-е сутки, а ее нормализация наступала к 4-м суткам приема препарата, без использования антибактериальных средств [6].

Из иммуностропных препаратов, обладающих интерферониндуцирующей активностью, остановимся на иммунофане, бронхомунале, рибомуниле, ИРС-19 и иммунориксе (пидотимод). Мишенью для препаратов являются фагоцитарные клетки. Препараты повышают функциональную активность фагоцитов, активируют фагоцитов, синтез провоспалительных цитокинов, а иммунорикс, усиливает активность естественных (натуральных) киллеров [3, 11]. Препараты рекомендуются как средства комплексной профилактики гриппа и ОРВИ для коррекции иммунного дисбаланса, для профилактики и лечения инфекционно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов у детей.

Из средств местного применения при инфекционно-воспалительных заболеваниях дыхательного тракта О.В. Зайцевой [14] рекомендуется терафлю лар, обладающий широким спектром антимикробного действия, противовирусной активностью, обезболивающим эффектом. Терафлю иммуно рекомендуется применять для профилактики простудных заболеваний, а терафлю экстра можно рекомендовать как симптоматическое средство, устраняющее основные симптомы простуды. Из жаропонижающих препаратов рекомендуется детям парацетамол и ибупрофен. Сосудосуживающие капли, спреи уменьшают секрецию слизистой оболочки носа ( оксиметазолин, длянос, галазолин, виброцил и другие) [11].

Стрепсилс относится к группе антисептических средств, выпускается в виде таблеток для рассасывания, спрея для местного применения. Препарат активен в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, обладает противогрибковым действием. Оказывает местно анестезирующее и противоотечное действие, рекомендуется при инфекционно-воспалительных заболеваниях полости рта и глотки. Препарат показан взрослым и детям старше 12 лет, прием таблеток каждые

2–3 часа (рассасывать по 1 таблетке), максимальная суточная доза 8 таблеток, или применять в виде спрея.

Необходимость применения противокашлевых средств (препаратов, подавляющих кашель и мукоактивных средств) устанавливается изучением патогенеза заболевания, вызвавшего кашель у больного, оценкой его продуктивности, давности, интенсивности, а также оценкой характера бронхиального секрета, наличия или отсутствия бронхоспазма [15]. Терапевтический эффект достигается путем снижения чувствительности рецепторов трахеобронхиального дерева или в результате угнетения кашлевого центра (синекод, гелицидин, и другие).

Астенический синдром – частый признак, который наблюдает врач в своей повседневной практике, проявляется в слабости, утомляемости, головной боли, раздражительности, часто сопровождается грипп и респираторные инфекции. Его длительность от 5–7 дней до 2–5 недель. С целью минимизации симптомов проявления поствирусной астении в периоде ранней реконвалесценции после перенесенного гриппа и ОРВИ рекомендуется применение таблетированной формы цитофлавина. Активным компонентом является янтарная кислота – энергообеспечивающий интермедиат цикла Кребса, мощность системы энергопродукции превышает все другие системы энергообразования организма. Препарат нормализует тканевое дыхание, увеличивает синтез АТФ, стабилизирует функциональную активность митохондрий. Рекомендован для взрослых пациентов [16].

Таким образом, список медикаментозных средств достаточен для лечения гриппа и ОРВИ, препараты занимают достойное место, обеспечивая улучшение качества оказания медицинской помощи населению.

#### Список литературы

1. Ершов Ф.И., Романцов М.Г. Антивирусные средства в педиатрии. – М., 2005. – 243 с.
2. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). – М., 2005. – С. 211–219.
3. Иммуномодуляторы с противовирусной активностью: учебное пособие УМО-639-2004 / под ред. М.Г. Романцова. – М., 2005. – 74 с.
4. Сологуб Т.В., Ледванов М.Ю., Малий В.П. Грипп: современные подходы к терапии: пособие для врачей. – М., 2007. – 48 с.
5. Пандемия гриппа 2009/2010: противовирусная терапия и тактика лечения / О.И. Киселев, Ф.И. Ершов, А.Т. Быков, В.И. Покровский. – СПб.-М.-Сочи, 2010. – 97 с.
6. Голофеевский С.В., Романцов М.Г. Антибиотики и химиотерапия. – 2009. – №3–4. – С. 14–19.
7. Кондратьева Е.И., Шемякина Т.В., Голикова Е.В. Неспецифическая профилактика острых респираторных заболеваний у детей с бронхиальной астмой // Педиатрия. – 2007. – №2. – С. 76–80.
8. Минаева Н.В. Особенности аллергической патологии у детей с синдромом нарушения противoinфекционной защиты: автореф. дис. ... д.м.н. – Пермь, 2006.

9. Рамазанова З.К. Состояние иммунной системы, интерферонез и продукция цитокинов у часто болеющих детей и детей с бронхиальной астмой в разные периоды заболевания: автореф. дис. ... к.м.н. – М., 2007.

10. Романцов М.Г. Респираторные заболевания у детей: этиопатогенез, клиника, фармакотерапия. – М., 2003. – 137 с.

11. Романцов М.Г., Горячева Л.Г., Коваленко А.Л. Противовирусные и иммуностимулирующие препараты в детской практике. – СПб., 2009. – 119 с.

12. Романцов М.Г., Ершов Ф.И. Часто болеющие дети. Современная фармакотерапия. – М.: Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2009. – 352 с.

13. Сарвилина И.В. Оценка эффективности применения циклоферона на основе протеомного профиля плазмы крови // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. – 2007. – №1. – С. 30–35.

14. Зайцева О.В. Современные возможности профилактики и лечения острых респираторных заболеваний // РМЖ: болезни дыхательных путей. – 2011. – №23. – С. 1458–1461.

15. Оковитый С.В., Анисимова Н.А. Фармакологические подходы к противокашлевой терапии // РМЖ: болезни дыхательных путей. – 2011. – №23. – С. 1450–1457.

16. Романцов М.Г., Ершов Ф.И. Современный взгляд на лечение гриппа и ОРВИ // Справочник поликлинического врача. – 2007. – №11. – С. 14–17.

#### References

1. Ershov F.I., Romancov M.G. Antivirusnye sredstva v pediatrii. Moskva. 2005. 243 p.
2. Ershov F.I., Kiselev O.I. Interferony i ikh induktory (ot molekul do lekarstv). Moskva. 2005. P. 211–219.
3. Immunomodulyatory s protivovirusnoy aktivnost'yu. Uchebnoe posobie UMO-639-2004 / Pod red. M.G. Romancova. Moskva. 2005. 74 p.
4. Sologub T.V., Ledvanov M.Ju., Malyij V.P. Gripp: sovremennye podkhody k terapii / Posobie dlja vrachej. Moskva. 2007. 48 p.
5. Kiselev O.I., Ershov F.I., Bykov A.T., Pokrovskij V.I. Pandemija grippa 2009/2010: protivovirusnaja terapija i taktika lechenija. -Sankt-Peterburg-Moskva-Sochi. 2010. 97p.
6. Golofeevskij S.V., Romancov M.G. Antibiotiki i khimioterapija. 2009. no. 3–4. pp.14–19.
7. Kondrat'eva E.I., Shemjakina T.V., Golikova E.V. Nespetsificheskaja profilaktika ostrykh respiratornykh zaboolevanij u detej s bronkhial'noj astmoj //Pediatrija. 2007. no. 2. pp.76–80.
8. Minaeva N.V. Osobennosti allergicheskoy patologii u detej s sindromom narushenija protivoinfekcionnoj zashhity // Avtoref. diss. ...d.m.n. Perm'. 2006.
9. Ramazanova Z.K. Sostojanie immunnnoj sistemy, interferonogenez i produkcija citokinov u chasto bolejuushih detej i detej s bronkhial'noj astmoj v raznye periody zaboolevanija // Avtoref. diss. ...k.m.n. Moskva. 2007.
10. Romancov M.G. Respiratornye zaboolevanija u detej: ehtiopatlgenez, klinika, farmakoterapija. Moskva. 2003. 137 p.
11. Romancov M.G., Gorjacheva L.G.,Kovalenko A.L. Protivovirusnye i immunotropnye preparaty v detskoj praktike. Sankt-Peterburg. 2009. 119 p.
12. Romancov M.G., Ershov F.I. Chasto bolejuushhie deti. Sovremennaja farmakoterapija. Izdatel'skaja gruppa «GEHOTAR-Media», Moskva. 2009. 352p.
13. Sarvilina I.V. Ocenka ehffektivnosti primenenija cikloferona na osnove proteomnogo profilja plazmy krovi // Vestnik Sankt-Peterburgskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii im.I.I.Mechnikova. 2007. no. 1. pp. 30–35.
14. Zajiceva O.V. Sovremennye vozmozhnosti profilaktiki i lechenija ostrykh respiratornykh zaboolevanij // RMZh:bolezni dykhatel'nykh putej. 2011. no. 23. pp. 1458–1461.
15. Okovityj S.V., Anisimova N.A. Farmakologicheskie podkhody k protivokashlevoj terapii // RMZh:bolezni dykhatel'nykh putej. 2011. 23. p. 1450–1457.
16. Romancov M.G., Ershov F.I. Sovremennyj vzgljad na lechenie grippa i ORVI //Spravochnik poliklinicheskogo vracha.2007. no. 11. pp. 14–17.

#### Рецензент –

Григорян С.С., д.м.н., профессор, руководитель лаборатории индукторов интерферона ФГУН «НИИ ЭМ им. Н.Ф. Гамалеи», г. Москва.

Работа поступила в редакцию 26.04.2012.