

Возможности противовирусной и иммуномодулирующей терапии в лечении гриппа, ОРВИ, герпес-вирусных инфекций

М.С.Савенкова¹, М.П.Савенков¹, А.А.Афанасьева¹, Н.А.Абрамова²

1 – ГБОУ ВПО "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова" Минздрава России: 117977, Москва, ул. Островитянова, 1;

2 – Филиал № 2 Поликлиники ОАО "Газпром": 117420, Москва, ул. Наметкина, 16, корп. 4

Резюме

Острые респираторные вирусные (ОРВИ) и герпес-вирусные инфекции стали одними из самых распространенных заболеваний как среди детей, так и среди взрослых. Представлены клинические особенности течения и классификации ОРВИ, герпетических инфекций, иммуномодулирующих препаратов, а также возможности современного лечения с учетом индивидуального подхода, особенно у часто болеющих детей и взрослых.

Ключевые слова: острые респираторные вирусные (грипп, парагрипп, аденовирусная, респираторно-синтициальная, бокавирусная, реовирусная, риновирусная, метапневмовирусная, коронавирусная), герпес-вирусные инфекции, клинические симптомы, лечение, иммуномодуляторы.

Effects of antiviral and immunomodulating treatment of influenza, other acute respiratory viral infections and Herpes virus infection

M.S.Savenkova¹, M.P.Savenkov¹, A.A.Afanasyeva¹, N.A.Abramova²

1 – State Institution "N.I.Pirogov Russian National Research Medical University", Healthcare Ministry of Russia; Moscow, Russia;

2 – Private Medical Institution "Ambulatory care clinic of OAO Gazprom", branch N 2; Moscow, Russia

Summary

Currently, acute respiratory infection (ARI) and Herpes virus infection are widely prevalent in children and adults. Clinical presentations and course, characterization of ARI and Herpes virus infection, groups of immunomodulating drugs and current individualized treatment approach are reviewed in this article.

Key words: acute respiratory infection, influenza, parainfluenza, adenovirus, respiratory syncytial virus, bocavirus, reovirus, rhinovirus, metapneumovirus, coronavirus, Herpes virus, clinical signs, treatment, immunomodulators.

Острые респираторные заболевания (ОРЗ) — самая распространенная и разнородная по этиологии (вирусы, бактерии, внутриклеточные паразиты) группа инфекционных заболеваний, объединенных схожей клинической симптоматикой. По частоте и распространенности в период эпидемии у детей и взрослых ОРЗ занимают 1-е место. В табл. 1 представлены основные группы возбудителей ОРЗ у детей [1].

Многочисленность группы респираторных заболеваний обусловлена широкой циркуляцией вирусов. Однако в последние 20 лет в эпидемическом процессе наряду с вирусами также принимают участие

и внутриклеточные возбудители — хламидии и микоплазмы, с которыми связаны острые и хронические заболевания верхних и нижних отделов дыхательных путей. Эпидемия микоплазменной инфекции, во время которой отмечался рост заболеваемости пневмонией не только микоплазменной этиологии, но и другого происхождения, наблюдалась в 2012–2013 гг.

Большое значение для развития респираторных заболеваний имеет эндогенная микрофлора, которая активно размножается под воздействием различных вирусов и способствует развитию бактериальных осложнений (отитов, синуситов, пневмоний и т. д.).

Таблица 1
Основные группы возбудителей ОРЗ у детей

Группа возбудителей	Возбудитель
Респираторные вирусы	Грипп (А, В), парагрипп, аденовирусы, РСВ, риновирусы, коронавирусы, энтеровирусы
Внутри- и внеклеточные возбудители	<i>Chlamydia pneumoniae</i> , <i>C. trachomatis</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>M. hominis</i> , <i>Pneumocystis spp.</i>
ГВ	Герпес 1-го, 2-го, 6–8-го типов, <i>Varicella Zoster</i> 3-го типа, ВЭБ 4-го типа, ЦМВ 5-го типа
Представители эндогенной микрофлоры	Стафилококки, стрептококки, энтерококки и др.
Бактериальные возбудители ЛОР-органов и РТ	Пневмококк, гемофильная палочка, <i>Moraxella</i> , золотистый стафилококк, кишечная палочка, <i>Klebsiella</i>

Примечание: РСВ – респираторный синцитиальный вирус; ВЭБ – вирус Эпштейна-Барр; ЦМВ – цитомегаловирус; ГВ – герпес-вирусы; РТ – респираторный тракт.

При воздействии таких бактериальных возбудителей, как пневмококки, стрептококки и стафилококки развиваются тяжелые и деструктивные формы пневмоний. Значение ГВ в структуре острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) будет представлено далее.

Ежегодно в Российской Федерации регистрируется до 16–18 млн случаев инфекционных заболеваний у детей, причем самыми распространенными на сегодняшний день остаются ОРВИ.

Этиология и эпидемиология ОРВИ

Вирусы, вызывающие ОРЗ, относятся к разным таксономическим семействам, различаются по структуре и биологической характеристике. Патогенные для человека респираторные вирусы объединены в 5 вирусных семейств (РНК-содержащие: *Orthomyxoviridae*, *Paramyxoviridae*, *Picornaviridae*, *Coronaviridae*; ДНК-содержащие: *Adenoviridae*) и 8 родов (*Influenzavirus*, *Paramyxovirus*, *Pneumovirus*, *Rhinovirus*, *Enterovirus*, *Coronavirus*, *Mastadenovirus*, *Parvoviridae* (*Bocavirus*)) [2].

Эпидемии гриппа ежегодно наносят огромный социально-экономический ущерб. По данным экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), экономические потери при ежегодном подъеме заболеваемости гриппом составляет 1–6 млн долларов США на 100 тыс. населения. Ежегодно от гриппа и его осложнений умирают 200–500 тыс. человек [3]. В России ежегодно число заболевших гриппом достигает 30 млн человек, а суммарный экономический ущерб – 40 млрд руб., что составляет ≈ 80 % ущерба от всех инфекционных болезней [4]. По данным Санкт-Петербургской государственной академии им. И.И.Мечникова, по частоте инфицирования грипп составляет 15 % (тип А – 12 %, В – 3 %), парагрипп – до 50 %, аденоинфекции – до 5 %, РСВ – 4 %, микоплазма – 2,7 %, энтеровирусы – 1,2 %, смешанные инфекции ≈ 23 % случаев [4]. Вирус передается воздушно-капельным путем от больного человека как при острых, так и стертых или бессимптомных формах заболевания. Контактным путем вирус передается реже. После перенесенной

инфекции формируется нестойкий иммунитет, продолжительность которого, например, для вируса гриппа составляет всего 1,5–3,0 года и только относительно данного вида вируса. Именно высокой изменчивостью вируса гриппа за счет мутаций в вирусном геноме объясняется возникновение эпидемий. Для парагриппозной и РСВ-инфекции иммунитет более продолжителен – 3–5 лет. Относительно стойкий иммунитет вырабатывается к адено- и риновирусам [5].

Известно, что репликация ряда вирусов (гриппа, парагриппа, РСВ, рино-, коронавируса) происходит в РТ, а для некоторых адено-, энтеровирусов размножение происходит не только в РТ, но и в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) и центральной нервной системе (ЦНС). В последние годы от больных ОРВИ были выделены и идентифицированы ранее неизвестные вирусы из семейства *Parvovirus* (бокавирус – HboV), *Paramyxovirus* (метапневмовирус человека – hMPV) и 3 коронавируса, вызывающие поражение нижних отделов РТ – пневмонии, а также тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС) [2].

Клинические симптомы ОРВИ во многом схожи: гипертермия, катаральные явления (насморк, кашель), головная боль, гиперемия зева, конъюнктивит, увеличение регионарных лимфатических узлов, боли в животе, рвота, артралгии. Обычно пик заболеваемости гриппом приходится на зимние месяцы, а вспышки других ОРВИ встречаются круглогодично. Лихорадочный период при гриппе сохраняется 1–2 дня, гипертермия достигает 38–40 °С, при парагриппе – 37,5–38 °С (≤ 5 суток), при аденовирусной инфекции – в течение 2 нед. с температурой до 38–39 °С. При риновирусной инфекции температурная реакция выражена незначительно, чаще субфебрильная.

Возбудители имеют определенный тропизм к отдельным участкам слизистой РТ, тем самым определяя основную симптоматику заболевания (табл. 2). Несмотря на схожую клиническую картину, имеются и определенные различия как по клиническим симптомам, так и по продолжительности инкубационного периода. В табл. 2, 3 представлены основные клинические симптомы и синдромы при ОРВИ.

Таблица 2
Основные клинические симптомы и синдромы при ОРВИ

Заболевание	Симптомы	Синдромы
Грипп	Трахеит, бронхит, пневмония	Нейротоксикоз, круп
Аденовирусная инфекция	Ринит, конъюнктивит, лимфаденопатия, гепатомегалия	БОС
Парагрипп	Фарингит, ларингит	Круп
Риновирусная инфекция	Ринит, обструктивный бронхит	БОС
РСИ	Бронхит простой и обструктивный	БОС
Реовирусная инфекция	Ринофарингит, конъюнктивит, пневмония, менингит, миокардит	Диарея
Бокавирусная инфекция	Ринофарингит	Круп, БОС
Метапневмовирусная инфекция	Обструктивный бронхит, пневмония	БОС
Коронавирусная инфекция	Ринофарингит, пневмония, гастроэнтерит	–

Примечание: РСИ – респираторно-синцитиальная инфекция; БОС – бронхообструктивный синдром.

Сравнительные симптомы при ОРВИ, вызванных различными респираторными вирусами [6]

Признак	Риновирусная инфекция	Грипп	Парагрипп	Аденовирусная инфекция	РСИ
Начало	Острое	Острое с внезапным ухудшением	Подострое	Подострое	Подострое
Лихорадка	Отсутствует или субфебрильная	Высокая (до 38–40 °С)	Субфебрильная	Высокая длительная	Умеренная
Симптомы интоксикации	Слабо выражены	Сильная головная боль, боль в глазах, слабость	Слабо выражены, головная боль, слабость	Слабо выражены, головная боль, слабость	Умеренная головная боль, слабость
Катаральные явления	Насморк, чиханье, ринорея	Сухой кашель, сухость и першение в горле, реже – заложенность носа, ринорея	С первого дня сухой кашель, грубый осиплый голос, гиперемия зева	Выраженная ринорея, гиперемия зева, отек миндалин	Сухой кашель с обструктивным компонентом
Лимфоаденит	Нет	Редко	Нет	Часто генерализованный	Редко
Осложнения	Отит, синусит, обострение БА и ХОБЛ	Острый бронхит, пневмония, неврологические нарушения, поражение почек, сердечно-сосудистой системы, обострение БА и ХОБЛ	Острый бронхит, обострение БА и ХОБЛ	Ангина, отит, синусит, миокардит, обострение БА и ХОБЛ	Пневмония, обострение БА и ХОБЛ

Примечание: БА – бронхиальная астма; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Грипп. Серотипы гриппа А, в отличие от вирусов В и С, которые имеют меньшее значение в эпидемиологии из-за локализации в определенной местности, широко распространены в природе. В последние годы эпидемиологическая ситуация характеризуется увеличением случаев инфицирования вирусами гриппа А: А / H5N1 / 09, А / H7N7, А / H9N2. Пандемия 2009–2010 гг. была обусловлена появлением нового штамма вируса гриппа А / H1N1, который уже в эпидемиологический сезон 2011–2012 гг. был практически вытеснен обычными эпидемиологическими штаммами А / H3N2. Антигенная изменчивость вируса гриппа А связана с нейраминидазой и гемагглютинином, которые меняются независимо друг от друга под действием 2 генетических механизмов – антигенного дрейфа и шифта.

Грипп – острое инфекционное заболевание с коротким инкубационным периодом (от 2–5 ч до 7 суток), внезапным началом, выраженной интоксикацией. Как правило, начало заболевания острое, отмечаются гипертермия, быстро нарастающие симптомы интоксикации, определяющие тяжесть заболевания. Внешне у больного выражена гиперемия лица, нередко – геморрагический синдром в виде петехиальных кровоизлияний на коже, в склерах, слизистых, носовые кровотечения. Жалобы на головное окружение выражены слабо. У детей раннего возраста может возникнуть судорожный синдром, менингеальные знаки, чаще связанные с признаками внутричерепной гипертензии. Однако могут развиваться и более тяжелые поражения ЦНС – серозный менингит, менингоэнцефалит.

Поражение бронхолегочной системы характеризуется развитием ларингита, бронхита, бронхоолита. Тяжесть поражения легких при гриппе на 3–5-й день болезни связана с развитием альвеолярного отека, а также пневмонии, которая может быть и вирусного, и смешанного (вирусно-бактериального) генеза. При развитии острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) наблюдается прогрессиру-

ющая дыхательная недостаточность, обусловленная отеком легких, которая может привести к летальному исходу.

Парагрипп (4 серотипа). В структуре ОРВИ составляет ≈ 30 %. У детей в возрасте от 6 мес. до 2 лет парагрипп чаще проявляется синдромом крупа (стенозирующий ларинготрахеит), т. к. вирус проявляет тропизм к гортани. Синдром крупа у детей проявляется триадой клинических симптомов: грубый "лающий" кашель, осиплость голоса и стенотическое дыхание. Характер воспаления слизистой может быть различным – катаральным, гнойным, фибринозным, язвенно-некротическим. Основные клинические проявления у детей объясняются воспалением слизистой, наличием экссудата, спазмом мышц гортани, обструкцией верхних дыхательных путей, у взрослых – симптомами ринита, фарингита и ларингита (боль в горле, сухой грубый кашель, осиплость голоса), реже возникает бронхит. Симптомы интоксикации, катаральные явления выражены умеренно. Непродолжительная температурная реакция – от субфебрильных до фебрильных цифр (38 °С).

Риновирусная инфекция. Клиническая картина развивается спустя 10–12 ч после инфицирования слизистой носа. Местный воспалительный процесс развивается на слизистых носа в виде отека, гиперсекреции слизи, ринореи. В течение первых 2 дней настолько выражен насморк со слизистым отделяемым, появляется мацерация кожи вокруг носа, щек и крыльев носа. Задняя стенка глотки гиперемирована, инъецирована. Спустя некоторое время гематогенно и лимфогенно вирусом поражаются бронхи и легкие, развиваются вторичные гнойные осложнения (отит, синусит). К числу патогенов, осложняющих риновирусную инфекцию, относятся *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella spp.* и др. [2].

Аденовирусная инфекция разнообразна по клиническим проявлениям. Аденовирусы проникают в организм человека воздушно-капельным, через ЖКТ –

алиментарным и контактным путями. Поэтому вирусы размножаются и проявляют тропизм не только к эпителию дыхательных путей, но и к слизистой глаз и лимфатической системе (лимфатическим узлам). Семейство *Adenoviridae* состоит из 101 вируса, разделенного на 6 групп: А, В, С, D, Е, F. Аденовирусы могут вызывать острые и хронические заболевания, они также обладают онкогенной активностью. Заболевание развивается обычно медленно, выявляется высокий процент латентных форм. Эпидемические серотипы относятся к подгруппе В, латентные – к подгруппе С. Вирус обладает цитопатогенным действием, в клетках развиваются дегенеративные процессы, возможно возникновение некроза эпителия [2].

Отличительная черта течения аденовирусной инфекции – "ползучий" характер распространения с поражением слизистых оболочек носа, задней стенки глотки, слизистых миндалин, глаз. К наиболее частым проявлениям аденовирусной инфекции относятся фарингоконъюнктивальная лихорадка, продолжительность которой может составлять 2 и более недели, кератоконъюнктивит, фарингит, бронхит, пневмония. Тяжелые формы пневмоний обычно развиваются у детей раннего возраста. Возможно развитие мезаденита, а также мононуклеозоподобного синдрома с увеличением лимфатических узлов всех групп. Продолжительность заболевания составляет 2–4 нед. Заболевание свойственно волнообразное течение с постепенным вовлечением в процесс разных систем и органов, а также присоединение бактериальных осложнений – синуситов, отитов, миокардитов.

РСИ. Обычно в течение года отмечаются 2 волны с пиками в начале зимы и весной. Во время эпидемии гриппа число случаев РСИ увеличивается. Заражение происходит контактным путем – не только от больного, но и через предметы. Тяжесть заболевания связана с преимущественным поражением нижних отделов дыхательных путей, развитием пневмоний, обструктивного бронхита и бронхиолита, особенно у детей до 6 мес., новорожденных и глубоко недоношенных, у которых заболевание может закончиться летальным исходом. При патоморфологическом исследовании легких выявляются сосочкообразное разрастание эпителия, конгломераты клеток, закупоривающих мелкие бронхи и бронхиолы, нередко – разрывы альвеолярных перегородок и их утолщение. В клинической картине преобладают разнокалиберные хрипы, обильное пенное отделяемое изо рта, навязчивый кашель. Поскольку при РСИ отмечается иммуносупрессия, в дальнейшем повышается вероятность формирования хронической инфекции, особенно при наличии стертой формы заболевания у кого-либо из взрослых в семье. Низкое содержание иммуноглобулина (Ig) G препятствует элиминации вируса, а при нарастании уровня IgE возможно формирование БА. Дети, перенесшие РСИ с БОС, нуждаются в диспансерном наблюдении. По данным Л.В.Колобухиной [2], выздоровление наступает в 72 % случаев, в 15 % развивается рецидивирующий обструктивный бронхит, а в 10 % – БА.

Реовирусная инфекция. Основные клинические симптомы при реовирусной инфекции – катаральные явления и поражение тонкого кишечника в виде водянистой диареи. В носоглотке вирус сохраняется ≈ 7 –10 дней, в кишечнике – до 4–5 нед. Пути проникновения – воздушно-капельный и фекально-оральный. После проникновения в организм человека начинается репликация вируса на эпителии слизистой оболочки носоглотки и кишечника, затем через лимфатические узлы брыжейки следует пенетрация в кровь. В отличие от РСИ, для реовирусной инфекции нехарактерно поражение детей раннего возраста. Чаше заболевание развивается у детей в возрасте старше 4–6 мес. Осложненные формы связаны с развитием пневмонии и присоединением вторичной бактериальной микрофлоры. Нередко отмечается увеличение паренхиматозных органов (печень и селезенка), редко – пятнисто-папулезная сыпь на лице и шее.

Коронавирусная инфекция распространяется контактным, воздушно-капельным и фекально-оральным путями. Среди нозокомиальных инфекций вирусной этиологии коронавирусы превалируют, вызывая внутрибольничные вспышки в осенне-зимний период. Впервые инфекция как тяжелый острый респираторный синдром, или SARS (*Severe Acute Respiratory Syndrom*) была описана Карлом Урбани в китайской провинции Гуандун (2002). Коронавирусная инфекция протекает в виде назофарингита, бронхита, пневмонии, реже – шейного лимфаденита. Интоксикация не выражена за исключением тяжелых форм пневмонии. Источник распространения инфекции SARS – люди и животные (еноты, хорьки, барсуки, верблюды и летучие мыши).

При воздействии коронавирусов воспаляются нижние отделы дыхательных путей, вызывая очаговые пневмонии, либо тотальное поражение доли или всего легкого. Вирусы обладают способностью поражать альвеолы, вызывать некроз и фиброз ткани легкого. На рентгенограмме легких выявляются мультифокальные инфильтраты, склонные к слиянию. В 10–20 % случаев развивается ОРДС, который сопровождается сухим кашлем, одышкой, тахикардией, снижением артериального давления, нарастанием рСО₂. Отмечаются выраженные метаболические расстройства, нарастающая острая дыхательная недостаточность. Это состояние сопровождается лейкопенией, тромбоцитопенией, повышением активности ферментов печени, креатинкиназы. Летальность – 4–19,7 % [2].

Одновременно с поражением бронхолегочной системы наблюдаются признаки поражения ЖКТ – тошнота, рвота, диарея.

Метапневмовирусы человека (НМРВ) циркулируют в человеческой популяции > 50 лет, однако клиническая картина изучена недостаточно. Вирусом поражаются различные отделы РТ с возникновением бронхитов, бронхиолитов и пневмоний. В последние годы НМРВ описан в качестве триггера или агента, вызывающего развитие БА. По клиническим проявлениям НМРВ-инфекция имеет некоторое сходство

с РСИ, но отличается более легким течением. Обструктивный синдром чаще наблюдается у детей раннего возраста (до 1 года). У взрослых людей НМРV-инфекция протекает как ОРЗ, а у пожилых может принимать более тяжелое течение — в виде бронхитов и пневмоний, а также способствует присоединению бактериальных осложнений.

Бокавирус человека (НВoV) был выделен в Швеции у новорожденных методом полимеразной цепной реакции при заболеваниях дыхательных путей. При НВoV-инфекции в структуре заболеваемости преобладают дети в возрасте до 5 лет. У детей раннего возраста отмечаются синдром крупа, обструктивный бронхит, поражения ЖКТ. У взрослых не наблюдаются какие-либо характерные клинические симптомы, заболевание протекает как любое другое ОРЗ в легкой форме, при этом преобладают симптомы ларинготрахеита, сопровождающегося осиплостью голоса.

Герпес-вирусы. В течение жизни 60–90 % взрослого населения инфицируются одним, а чаще — несколькими типами вирусов, относящихся к семейству ГВ. У 50 % инфицированных заболевание рецидивирует. Особенностью герпетических инфекций является сохранность вируса в организме в течение всей жизни и развитие вторичного иммунодефицитного состояния, обусловленное недостаточностью различных звеньев иммунной системы [7, 8]. В случае развития иммуносупрессивного состояния при

ГВ-заболеваниях возможны тяжелые осложнения с летальным исходом.

По данным ВОЗ, частота инфицирования ГВ уступает только гриппу и другим ОРВИ, а в структуре смертности эти инфекции также лидируют. В США и странах западной Европы учитываются и регистрируются заболевания, вызванные ГВ. В Российской Федерации ведется учет случаев генитального герпеса (1993), ветряной оспы, инфекционного мононуклеоза и ЦМВ [9]. В настоящее время изучено > 80 представителей этого семейства, однако патогенными для человека является только 8. Классифицируются 3 группы ГВ:

- α -ГВ:
 - вирус простого герпеса (ВПГ) 1-го типа;
 - ВПГ 2-го типа;
 - *Varicella Zoster* вирус (ВЗВ) 3-го типа;
- β -ГВ:
 - ЦМВ 5-го типа;
 - вирус герпеса человека (ВГЧ) 6-го типа;
 - ВГЧ 7-го типа;
- γ -ГВ:
 - ВЭБ 4-го типа;
 - ВГЧ 8-го типа.

В табл. 4 представлены основные формы заболевания, вызываемые ГВ.

Из всех известных ГВ у детей чаще встречаются ЦМВ, ВЭБ, ВПГ 1-го, 2-го и 6-го типов. В большинстве случаев инфицирование происходит в первые

Таблица 4
Клинические формы заболеваний, вызываемых ГВ [10]

Группа	Вирус	Первичная инфекция	Реактивация после латенции
α	ВПГ 1-го типа	Первичный ВПГ гингивостоматит	Рецидивирующий орально-лабиальный герпес
		ВПГ-энцефалит (редко)	Рецидивирующий аногенитальный герпес
		Неонатальная ВПГ-инфекция	ВПГ-энцефалит
		Генитальная ВПГ-инфекция	ВПГ-эзофагит
			ВПГ-гепатит
	ВПГ 2-го типа	Генитально-ректальный герпес	Генитальный герпес
		Неонатальный герпес	ВПГ-менингит
		Менингоэнцефалит	ВПГ-энцефалит (редко)
		Крестцовый радикулит	Хроническая кожно-слизистая форма
	ВЗВ	Субклиническая инфекция (ветряная оспа, опоясывающий лишай)	Постгерпетическая невралгия, язвенно-некротическая форма (СПИД-индикаторный признак)
β	ЦМВ	Субклиническая инфекция	ЦМВ-ретинит
		Гетерофильно-негативный мононуклеоз	ЦМВ-колит / холангит
			ЦМВ-пневмония (редко)
			ЦМВ-адреналовая недостаточность
			Нарушение функции костного мозга
	ВГЧ 6-го типа	Розеолезная сыпь	Возможен гепатит
			Возможна интерстициальная пневмония у лиц с иммунодефицитом
			Рассеянный склероз
	ВГЧ 7-го типа	У детей возможна экзантема	Неидентифицирована
γ	ВЭБ	Инфекционный мононуклеоз	ВЭБ-ассоциированный лимфопролиферативный синдром
		Саркома мышц	ВЭБ-обусловленная лимфома ЦНС
		Энцефалит у новорожденных	
		Лимфоидная интерстициальная пневмония у детей	
	ВГЧ 8-го типа	Неизвестно	Ассоциация с саркомой Капоши
			Лимфома
			Болезнь Коссельмана

2–3 года жизни воздушно-капельным и контактно-бытовым путем, а также внутриутробно от больной матери. Внутриутробная ГВ-инфекция может быть причиной самопроизвольных выкидышей, многих пороков развития плода, особенно головного мозга, а также перинатальных летальных исходов. При длительной персистенции в организме человека ГВ обладают способностью "ускользнуть" от иммунного ответа, являясь причиной вторичного иммунодефицита, уменьшения продукции IFN- α и IFN- γ , что способствует их активации [10], а также интеграции ДНК вируса в геном клеток.

А.К.Абдулаевым (2011) выявлена высокая частота (44,9 %) ГВ-инфицирования у детей с рецидивирующими (рекуррентными) заболеваниями РТ, причем большинство детей были инфицированы ВЭБ (63,5 %) и ЦМВ (59,1 %). Частота инфицирования при респираторной патологии вирусами ВПГ 1–2-го типов и ВГЧ 6-го типа была значительно ниже (33,9 и 8,7 % соответственно) [11]. При взаимодействии с другими вирусами, бактериями, внутриклеточными паразитами в организме человека ГВ способствуют микст-инфицированию, а при продолжительном хроническом течении заболевания – вторичной иммунной недостаточности и активации вирусной инфекции.

Для лечения вирусных инфекций используются препараты с противовирусным действием, иммуномодуляторы а также препараты с двойным действием (противовирусным и иммуномодулирующим).

Арсенал применяемых в настоящее время противовирусных средств для лечения ОРВИ у детей ограничен.

Противовирусные препараты для лечения гриппа и других ОРВИ

Противовирусные химиотерапевтические средства представлены 3 основными группами препаратов: блокаторы M₂-каналов (амантадин, римантадин); ингибиторы нейраминидазы (занамивир, озельтамивир) и ингибиторы протеаз (амбен, аминокaproновая кислота, трасилол). Препараты обладают прямым противовирусным эффектом, нарушая различные фазы репликативного процесса. В прежние годы у взрослых и детей широко применялись **амантадин** и **римантадин** (у детей – в виде сиропа). Препараты оказывают антиоксидантное действие. Опыт массового назначения римантадина в течение последних 20 лет показал его эффективность (90 %) для сезонной профилактики. Однако применение римантадина для лечения ОРВИ ограничиваются его высокой токсичностью, а также развитием устойчивости гриппа А к данному препарату. При других ОРВИ он неэффективен [10] и противопоказан при заболеваниях печени и эпилепсии. Противовирусная терапия при гриппе назначается не позднее 48 ч от начала заболевания. По результатам анализа последней эпидемии гриппа (2009–2010) высокоэффективными оказались химиопрепараты прямого действия – **осельтамивир (тамифлю)** и **занамивир**

(реленза) в средних терапевтических дозах (150 мг в сутки *per os* и ингаляционно 10 мг в сутки *per os* в течение 5 суток). Детям старше 1 года осельтамивир назначается в дозе 2 мг / кг 2 раза в день; детям с массой тела: 15–23 кг – 45 мг, 23–40 кг – 60 мг, > 40 кг – 75 мг 2 раза в сутки. Занамивир у детей старше 5 лет применяется по 2 ингаляции (5 мг 2 раза в сутки) в течение 5 дней (терапевтическая доза); для профилактики препарат применяется однократно. Оба препарата оказывают блокирующее действие на ключевой фермент репликации вирусов А и В – нейраминидазу. Активно и эффективно при лечении гриппа у взрослых применяется отечественный препарат **ингавирин** (90 мг в сутки в течение 5 дней). Активен в отношении вирусов гриппа А / H1N1, А / H3N2, А / H5N1, гриппа В, парагриппа, аденовируса, РСВ. При тяжелых формах заболевания доза препарата увеличивается. Допускается одновременное применение осельтамивира и ингавирина. Согласно инструкции противопоказано его применение в детском возрасте и у беременных (нет данных).

Отдельно следует упомянуть о препарате класса аномальных нуклеозидов, обладающем широким спектром действия в отношении ДНК- и РНК-содержащих вирусов – **рибавирине** (ингибитор протеаз). Несмотря на высокую эффективность, отмечается его ограниченное применение в связи с токсичностью и недостаточно изученным механизмом действия. У детей возможно его применение в качестве аэрозоля при лечении гриппозной пневмонии. При использовании **Арбидола** ингибируется слияние липидной оболочки вирусов гриппа А и В с клеточными мембранами, стимулируется синтез интерферона (IFN). Однако на сегодняшний день недостаточно изучены молекулярные механизмы его действия и в ряде исследований не доказана его эффективность.

Для улучшения мукоцилиарного клиренса назначаются препараты для борьбы с неэффективным кашлем (беродуал, ацетилцистеин, сальбутамол).

Комплексное лечение ОРВИ

При наличии бактериальных осложнений (пневмонии) рекомендуется использовать цефалоспорины III–IV поколения, карбапенемы, макролиды, а также респираторные фторхинолоны (у взрослых), при стафилококковой инфекции – трициклические гликопептиды (Ванкомицин) и оксазалидоны (Линезолид).

Для улучшения носового дыхания используются различные носовые деконгестанты, способствующие уменьшению вязкости секрета. У детей применяются капли со схожими физиологическому раствору свойствами: "Аква Марис", "Маример", "Физиомер", а также сосудосуживающие капли: "Виброцил", "ДляНос".

При развитии обструктивного синдрома или синдрома крупа (у детей) рекомендуется начинать лечение с введения ингаляционных глюкокортикоидных гормонов, а при сохраняющейся тяжести со-

стояния — продолжить введение гормонов (преднизолона или дексаметазона) парентерально.

У пациентов с ОРДС на фоне РСИ или при развитии тяжелой формы пневмонии коронавирусной этиологии у взрослых показано введение препаратов сурфактанта (эндотрахеально), способствующих восстановлению поверхностного натяжения в альвеолах.

Противогерпетические препараты

При развитии ГВ-инфекций препаратами выбора являются аномальные нуклеозиды. Однако чувствительность различных вирусов к ним неодинакова. В порядке убывающей чувствительности они располагаются следующим образом: ВПГ 1-го и 2-го типов, ВЗВ, ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ 6-го и 7-го типов. Ациклические нуклеозиды подавляют только активную репликацию вирусов и не действуют на другие формы. **Ацикловир** (применяется в таблетках, при тяжелых формах — внутривенно) у взрослых и детей с периода новорожденности; **фамцикловир** (с 18 лет); **валацикловир**; **ганцикловир** (при лечении ЦМВ: ретинита, пневмонии, колита и т. п.). Ганцикловир с осторожностью применяется у детей до 12 лет из-за нежелательных реакций (тромбоцитопения, лейкопения, изменения функциональных проб печени, со стороны сердца, ЦНС). **Валганцикловир** применяется при развитии ЦМВ-ретинита.

Ig для внутривенного введения

При тяжелых формах ОРВИ и герпеса Ig для внутривенного введения рассматривается с 2 позиций:

- в качестве заместительной терапии для обеспечения детей со сниженным уровнем антител или их дисфункцией;
- для регуляции (или модуляции) иммунитета при заболеваниях, в основе которых лежат иммунопатологические механизмы.

По существующей классификации Ig на практике выделяются 3 группы:

- стандартные Ig для внутривенного введения, преимущественно содержащие антитела человека класса IgG (**Интрагект, Интраглобин, Иммуноглобулин нормальный, Октагам, Имбиоглобулин**);
- обогащенные Ig для внутривенного введения представлены единственным препаратом — Пентаглобином, содержащим антитела всех классов — IgG (76 %), IgM (12 %), IgA (12 %).
- в специфических или гипериммунных Ig для внутривенного введения содержатся антитела класса IgG в концентрациях против определенных возбудителей, значительно превышающих таковые в стандартных Ig (**Неоцитотект**).

Препараты IFN

Препараты IFN являются одними из основных в лечении и профилактике вирусных инфекций. Точка приложения для IFN — вирусные мРНК, которые блокируются ими, в результате подавляется синтез

вирусных белков. Препараты IFN широко используются у взрослых и детей в различных формах: свечи, мази, инъекции. Кроме моновалентных, используются комбинированные препараты — **гриппферон, виферон, лейкинферон**.

Следует помнить, что в ряде инструкций по применению иммунных препаратов описаны побочные реакции (поражение ЦНС, гранулоцитопения, рвота, лихорадка и т. п.). Длительное использование IFN в клинической практике сопровождается не только побочными реакциями, но и развитием резистентности к применяемым препаратам [12].

Иммуномодулирующие препараты в лечении ОРВИ и ГВ-инфекций

Существует 3 основные группы иммуотропных препаратов:

- иммуномодуляторы (группа препаратов, возвращающих работу иммунитета к исходному сбалансированному состоянию за счет подавления чрезмерно стимулированных и активирования подавленных звеньев иммунитета);
- иммуностимуляторы (класс лекарственных веществ, повышающих активность того или иного звена иммунной системы);
- иммуносупрессоры (препараты, подавляющие иммунный ответ). Как правило, подавляющие терапии аутоиммунных, лимфопролиферативных заболеваний, при трансплантации органов и тканей. Классический пример иммуносупрессоров — глюкокортикоиды и цитостатики [12].

В педиатрической практике чаще назначаются препараты, относящиеся к иммуномодуляторам и иммуностимуляторам. **К ним относятся средства, при воздействии которых в терапевтических дозах восстанавливаются функции иммунной системы.**

Данные препараты **показаны детям и взрослым в случаях:**

- рецидивирующих респираторных заболеваний (часто болеющим детям — ЧБД);
- смешанных форм инфекций (ОРВИ, ГВ, внутриклеточная);
- бактериальных осложнений (отит, синусит, пневмония, бронхит);
- дисфункции иммунной системы (дефицит IFN- α , IFN- γ , вторичные иммунодефициты).

К приоритетным иммуномодуляторам относятся препараты, соответствующие основным требованиям, предъявляемым к этой группе лекарственных средств:

- имеющие высокий профиль безопасности;
- применяющиеся в любом возрасте, при разных сопутствующих заболеваниях любых стадий и степеней тяжести;
- не взаимодействующие с другими лекарственными средствами (антибактериальными, противовирусными, противогрибковыми, сердечно-сосудистыми и др.).

Иммуномодуляторы классифицируются по следующим группам [13]:

- иммуномодуляторные пептиды;
- цитокины;
- препараты антител;
- иммуномодуляторы синтетического происхождения (табл. 5);
- иммунодепрессанты;
- нуклеиновые кислоты;
- препараты бактериального происхождения;
- препараты растительного происхождения.

В табл. 5 представлены иммуномодуляторы синтетического происхождения и их эффекты, однако не все из них обладают двойным действием (иммуномодулирующим и противовирусным), подобно препарату **инозин пранобекс**.

Инозин пранобекс (**Гроприносин**) относится к пуринам, которые обладают выраженными иммуностимулирующими свойствами и являются одними из основных соединений, необходимых для нормальной жизнедеятельности клеток. Они постоянно присутствуют в организме, ежедневно поступают с пищей и участвуют во многих физиологических процессах в ядрах клеток. Наиболее известным представителем соединений этого класса является аденозин, который влияет на состояние иммунной системы. Действие аденозина частично обуславливает ингибирование синтеза провоспалительных цитокинов и свободнорадикального окисления. Подобно аденозину, при воздействии инозина угнетается секреция провоспалительных цитокинов, в т. ч. фактора некроза опухоли- α и интерлейкина- 1β , продуцируемых активированными моноцитами и эпителиальными клетками. Биодоступность инозина высокая (> 90 %), а полная элиминация его и его метаболита – мочевой кислоты из организма происходит в течение 48 ч, следовательно, кумуляции его

в организме не происходит. При соединении инозина и соли 4-ацетамидобензойной кислоты с N,N-диметиламино-2-пропанолом в молярном соотношении 1 : 3 : 3 (инозин пранобекс), наряду с иммуностимулирующим действием проявляется выраженная противовирусная активность в отношении широкого спектра ДНК- и РНК-содержащих вирусов. Механизм противовирусного эффекта препарата связан с процессами как прямого ингибирования вирусов, так и усиления специфического и неспецифического иммунитета. При этом нарушается синтез вирусной РНК на стадии транскрипции, в результате процессы репликации полноценных РНК и ДНК соответствующих типов вирусов становятся невозможными. Иммуномодулирующее действие препарата связано с усилением клеточного и гуморального звеньев иммунного ответа, при этом наиболее выраженные изменения наблюдаются в системе клеточного иммунитета.

В настоящее время на фармацевтических рынках присутствует более 10 наименований препарата инозин пранобекс: Гроприносин, Иммуновир, Изозиплекс, Метизопринол и др. В нашей стране с 2010 г. применяется препарат Гроприносин (Гедеон Рихтер), за это время был накоплен огромный опыт по эффективности его применения как у детей, так и у взрослых. Большинство работ посвящено изучению иммунитета и его звеньев на фоне лечения препаратом инозина пранобекс у больных ОРВИ, при вирусно-бактериальных инфекциях, ангине, у детей с частыми (рекуррентными) респираторными заболеваниями. Гроприносин может применяться для лечения и профилактики различных вирусных инфекций.

Гроприносин назначается через равные промежутки времени (6–8 ч) 3–4 раза в сутки. Рекоменду-

Таблица 5
Иммуномодуляторы синтетического происхождения [14]

МНН	Торговое наименование	Эффекты
Аминодигидрофталазидион натрия	Галавит	Иммуномодулирующий Противовоспалительный
Глутамил-цистеинил-глицин динатрия	Глутоксим	Иммуномодулирующий Цитопротективный
Инозин пранобекс	Гроприносин Изопринозин	Иммуностимулирующий Противовирусный
Азоксимера бромид	Полиоксидоний	Иммуномодулирующий Антитоксический
Пидотимод	Имунорикс	Иммуномодулирующий
Глатирамера ацетат	Копаксон Тева	Иммуномодулирующий
α -Глутамил-триптофан	Тимоген	Иммуномодулирующий
Аргинил- α -аспартиллизил-валил-тирозил-аргинин	Имунофан	Иммуномодулирующий Гепатопротективный Антиоксидантный
Треонил-глутамил-лизил-лизил-аргинил-аргинил-глутамил-треонил-валил-глутамил-аргинил	Гепон	Иммуномодулирующий Противовирусный Противогрибковый Противовоспалительный Ранозаживляющий

Примечание: МНН – международное непатентованное наименование.

мая доза взрослым – 6–8 таблеток в день. Доза детям 2–12 лет: 50 мг / кг массы тела в сутки, разделенная на 3–4 приема в течение 5–10 дней (при необходимости суточную дозу препарата увеличивают до 100 мг / кг массы тела). При ГВ-инфекциях проводятся 1–3 курса по 10 дней с перерывом по 8 дней между курсами. Максимальная концентрация препарата достигается через 1 ч, выводится из организма через почки с образованием мочевой кислоты.

Продолжительность назначения препарата инозин пранобекс, по данным различных источников, составляет от 5 дней до 3 мес., однократно или с многократными повторными 5- или 10-дневными курсами.

Лечение детей с частыми респираторными (рекуррентными) заболеваниями вызывает у врачей определенные трудности, т. к. в большинстве случаев до момента обращения они неоднократно получали разные химиопрепараты, в т. ч. и иммуномодуляторы.

Инозин пранобекс, обладая двойным механизмом действия (иммуностимулирующим и противовирусным), выгодно отличается от других препаратов, поскольку может назначаться при ОРВИ, ГВ-инфекциях, значение которых возросло за последние 20 лет в разы. В этом отношении инозин пранобекс в течение последних лет применяется у пациентов с ГВ (1–2-го типов, ВЭБ и ЦМВ) с положительным эффектом. По результатам собственного сравнительного исследования эффективности противовирусных препаратов (ацикловир, арбидол, инозин пранобекс и индуктор IFN циклоферон) у ЧБД ($n = 58$) с подтвержденным ГВ-инфицированием лучший результат был получен при лечении препаратом инозин пранобекс (эффект отмечен в 77 % случаев). При лечении другими препаратами эффективность была значительно ниже: ацикловиром – 50 %, арбидолом – 33 %, циклофероном – 30 %. Очевидно, для лечения детей с ГВ и смешанными инфекциями одним из препаратов выбора в настоящее время считается инозин пранобекс [1].

Принимая во внимание всю сложность и ответственность лечения ЧБД, становится очевидной необходимость индивидуального подхода к лечению данного контингента. Существует метод С.С. Григорян и Р.А. Арутюнян "Способ определения индивидуальной чувствительности лейкоцитов крови людей к лекарственному препарату", применяемый с 2010 г., на который зарегистрирован патент на изобретение. При использовании данного способа обеспечивается индивидуальный подбор адекватных лекарственных средств, повышается их клиническая эффективность, предупреждается развитие возможных лекарственных IFN-иммунодефицитов [15].

В соответствии с определенными функциями IFN делятся на 3 типа:

- IFN- α , которые синтезируются в культуре лейкоцитов, индуцируемой вирусом. Продуцируется дендритными клетками и моноцитами. Основная функция – противовирусная защита.
- IFN- β , продуцируемые системой фибробластов. Основная функция – противовирусная защита.

- IFN- γ , продуцируемые Т-лимфоцитами. Основная функция – иммунорегуляция. Проявляет противовирусную и антипролиферативную активность.

Исследование параметров IFN-статуса служит ориентиром в лечении и прогнозе заболеваний вирусной, бактериальной и смешанной этиологии.

Референсные значения, ЕД / мл:

- Сывороточный IFN – 8;
- Спонтанный IFN – 2;
- Индуцированный IFN- α (дети от 1 года до 14 лет) – 320–640;
- Индуцированный IFN- γ (дети от 1 года до 12 лет) – 64–128.

Степень недостаточности IFN- α и IFN- γ представлена в табл. 6.

Пациент считается чувствительным к исследуемым препаратам, если клетки его крови отвечают увеличением фитогениндуцируемой продукции IFN- γ после воздействия исследуемого препарата.

Нами проведено исследование с определением чувствительности к индукторам IFN и иммуномодуляторам у ЧБД ($n = 93$; возраст – от 1 года до 15 лет). В 66,7 % случаев была выявлена недостаточность IFN- α + IFN- γ , у 31,7 % – IFN- γ , и лишь у 1 ребенка показатели соответствовали норме, причем преобладала II степень снижения содержания IFN- γ .

К препаратам IFN (ингарон, интрон, реаферон, реальдирон, роферон) чувствительность у детей не определяется в связи с побочными явлениями.

С 2012 г. в лаборатории "Инвитро" определяется индивидуальная чувствительность к препарату инозин пранобекс.

Таблица 6
**Степень недостаточности IFN- α -,
- γ -продуцирующей способности лейкоцитов крови
у детей 0–14 лет, ЕД / мл**

Референсное значение	I степень	II степень	III степень	IV степень
IFN- α	320–640	160	40–80	20
IFN- γ	64–128	16–32	8–16	4

Таблица 7
**Определение чувствительности у ЧБД ($n = 93$)
к иммуномодуляторам**

Препарат	Слабая	Выраженная	Сильная
Галавит	24,5	64,9	10,6
Гепон	30,1	55,9	14
Иммунал	27,7	58,5	13,8
Имунофан	33,7	52,2	14,1
Имуномакс	20,7	64,4	14,9
Липолипид	7,6	59,8	32,6
Полиоксидоний	18	67	15
Тактивин	14,9	72,3	12,8
Тимоген	13,3	70	16,7
Имунорикс	4,1	57,8	38,1
Инозин пранобекс	9,8	67	23,2

Чувствительность к иммунным препаратам различная, наибольшая была получена у **Имунорикса, Гроприносина, Ликопада** (табл. 7).

Имеются возрастные ограничения (согласно инструкциям): галавит и полиоксидоний не применяется у детей до 6 лет, гепон — у детей до 12 лет. Для некоторых неудобен путь введения (внутримышечно, подкожно).

Интерпретация результатов:

- По значению полученных показателей IFN можно судить об иммунореактивности организма.
- Низкая продукция IFN является показанием для IFN-стимулирующей терапии.
- Для эффективного лечения необходим мониторинг показателей IFN-статуса с проведением контрольного исследования через 2,5–3,0 мес. О восстановлении IFN-статуса свидетельствует нормализация показателей.

Заключение

Эффективное лечение становится возможным при определении этиологии и назначении иммуномодуляторов, к которым определена наибольшая чувствительность. При определении высокой чувствительности к Гроприносину — препарату двойного действия (иммуностимулирующее и противовирусное) возможно его более широкое применение при рецидивирующих заболеваниях внутриклеточной, ГВ и другой вирусной и смешанной этиологии как у детей, так и у их родителей для предотвращения внутрисемейной циркуляции. По результатам применения иммуностимулятора в литературных источниках и собственных исследованиях указывается на целесообразность вспомогательной иммунотерапии в комплексном лечении ОРВИ у лиц с нарушением иммунного статуса. Использование препаратов, обладающих комплексным противовирусным и иммуномодулирующим действием, — весьма перспективное направление в лечении и реабилитации взрослых и ЧБД.

Литература

1. Савенкова М.С. Многоликая острая респираторная инфекция: от основных возбудителей к выбору препаратов. *Лечащий врач*. 2011; 3: 58–64.
2. Чучалин А.Г., ред. Пульмонология. Национальное руководство: Краткое издание. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
3. Чучалин А.Г. Тяжелые формы гриппа: диагностические и лечебные алгоритмы. *Эффективная фармакотерапия*. 2010; 1: 10–13.
4. Романцов М.Г., Сологуб Т.В., Шульдякова О.Г. Грипп и ОРВИ у детей. Современные подходы к терапии. *Consilium Medicum: Педиатрия*. 2007; 2: 18–22.
5. Барычева Л.Ю., Голубева М.В., Погорелова Л.В. Острые респираторные инфекции у детей: клиника и лечение. *Ростов-на-Дону: Феникс*; 2012.
6. Мельникова И.Ю., Романцов М.Г. Лекарственные препараты для лечения гриппа и ОРВИ. *Медицинский совет*. 2012; 1: 20–23.
7. Симованьян Э.Н., Денисенко В.Б., Сарычев А.М., Григорян А.В. Хроническая инфекция вируса Эпштейна–Барр у детей: современные аспекты диагностики и лечения. *Consilium Medicum*. 2006; 2: 29–35.
8. Симованьян Э.Н., Денисенко В.Б., Григорян А.В. Часто болеющие дети: оптимизация программы лечения. *Педиатрия*. 2007; 86 (4): 79–85.
9. Каражас Н.В., Малышев Н.А., Рыбалкина Т.Н. и др. Герпесвирусная инфекция: эпидемиология, клиника, диагностика, профилактика и лечение: *Методические рекомендации № 41*. М.; 2007.
10. Ершов Ф.И. Антивирусные препараты: Справочник. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006.
11. Абдулаев А.К. Клинико-функциональное значение герпесвирусного инфицирования у детей с рецидивирующими заболеваниями респираторного тракта: *Дисс. ... канд. мед. наук*. М.; 2011.
12. Сетдикова Н.Х., Латышева Т.В., Ильина Н.И. Иммуномодуляторы: перспективные направления исследования и практическое применение. *Аллергология и иммунология*. 2012; 1: 14–19.
13. Юшков В.В. Классификация иммуномодуляторов. www.peptek.ru
14. Ершов Ф.И., Мезенцева М.В. Клеточная чувствительность к действию интерферонов при различных формах вирусной патологии. *Вопросы вирусологии*. 2000; 3: 20–25.
15. Кондрашова Е.А., Островский А.Ю., ред. ИНВИТРО диагностика. Лабораторная диагностика. М.: Медиздат; 2012.

Поступила 09.10.14
УДК [616.98:578.8]-085.281.8

References

1. Savenkova M.S. Multifaced acute respiratory infection: from main pathogens to medication choice. *Lechashchiy vrach*. 2011; 3: 58–64 (in Russian).
2. Chuchalin A.G., ed. Pulmonology. National Guidelines. A Brief Edition. Natsional'noe rukovodstvo: Kratkoe izdanie. Moscow: GEOTAR-Media; 2013 (in Russian).
3. Chuchalin A.G. Severe influenza: diagnostic and therapeutic algorithms. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2010; 1: 10–13 (in Russian).
4. Romantsov M.G., Sologub T.V., Shul'dyakova O.G. Influenza and acute respiratory infections in children. Current approach to treatment. *Consilium Medicum: Peditriya*. 2007; 2: 18–22 (in Russian).
5. Barycheva L.Yu., Golubeva M.V., Pogorelova L.V. Acute respiratory infections in children: clinical course and treatment. *Rostov-na-Donu: Feniks*; 2012 (in Russian).
6. Mel'nikova I.Yu., Romantsov M.G. Drugs for treatment of influenza and acute respiratory infections. *Meditsinskiy sovet*. 2012; 1: 20–23 (in Russian).
7. Simovan'yan E.N., Denisenko V.B., Sarychev A.M., Grigoryan A.V. Virus Epstein-Barr chronic infection in children: current aspects of diagnosis and treatment. *Consilium Medicum*. 2006; 2: 29–35 (in Russian).
8. Simovan'yan E.N., Denisenko V.B., Grigoryan A.V. Children with frequent viral respiratory infections: improvement in therapy. *Peditriya*. 2007; 86 (4): 79–85 (in Russian).
9. Karazhas N.V., Malyshev N.A., Rybalkina T.N. et al. Herpes Virus Infection: Epidemiology, Clinical Course, Diagnosis, Prevention and Treatment. *Methodological Guidelines N 41*. Moscow; 2007 (in Russian).

10. Ershov F.I. Antiviral drugs: reference book. The 2nd edition. Moscow: *GEOTAR-Media*; 2006 (in Russian).
11. Abdulaev A.K. Clinical and Functional Significance of Herpes Virus Infection in Children with Frequent Respiratory Infections: *Diss. Moscow*; 2011 (in Russian).
12. Setdikova N.Kh., Latysheva T.V., Il'ina N.I. Immunomodulators: practical significance and future research. *Allergologiya i immunologiya*. 2012; 1: 14–19 (in Russian).
13. Yushkov V.V. Classification of immunomodulators. Available at: www.peptek.ru (in Russian).
14. Ershov F.I., Mezentseva M.V. Cell sensitivity to interferon in different forms of viral infection. *Voprosy virusologii*. 2000; 3: 20–25 (in Russian).
15. Kondrashova E.A., Ostrovskiy A.Yu., eds. Diagnosis INVITRO. Laboratory Diagnosis. Moscow: *Medizdat*; 2012 (in Russian).

Информация об авторах

Савенкова Марина Сергеевна – д. м. н., профессор кафедры клинической функциональной диагностики ФДПО ГБОУ ВПО "РНИМУ им. Н.И.Пирогова" Минздрава России; тел.: (916) 608-27-32; e-mail: mpsavenkov@mail.ru

Савенков Михаил Петрович – д. м. н. профессор, зав. кафедрой клинической функциональной диагностики ФДПО ГБОУ ВПО "РНИМУ им. Н.И.Пирогова" Минздрава России; тел.: (916) 608-27-32; e-mail: mpsavenkov@mail.ru

Афанасьева Аида Алимовна – к. м. н., мл. научный сотрудник кафедры клинической функциональной диагностики ФДПО ГБОУ ВПО "РНИМУ им. Н.И.Пирогова" Минздрава России; тел.: (916) 150-61-90; e-mail: janina81@rambler.ru

Абрамова Наталья Александровна – к. м. н., участковый врач педиатр Филиала № 2 Поликлиники ОАО "Газпром"; тел.: (916) 149-48-824; e-mail: abramova.doc@gmail.com

Received October 09, 2014

UDC [616.98:578.8]-085.281.8