

Резолюция экспертного Совета специалистов здравоохранения Республики Беларусь по вопросам подходов к лечению ОРВИ у детей

г. Минск, 24 ноября 2021 г.

Председатель: академик, д. м. н. А.В. Сукало

Участники: д. м. н., профессор О.Н. Романова, к. м. н., доцент А.Г. Захаренко, к. м. н., доцент И.Э. Бовбель

Группа экспертов в области педиатрии, инфекционных болезней, клинической фармакологии на основании данных проведенных исследований и собственного клинического опыта обсудила ряд актуальных проблем, касающихся современных подходов к лечению детей с острыми респираторными инфекциями. Выбор темы для работы экспертного совета обусловлен актуальностью проблемы и вопросами эффективного и безопасного лечения в педиатрической практике.

Острые респираторные инфекции занимают лидирующие позиции среди заболеваний детского возраста и в большинстве случаев (90–95%) вызываются вирусами. Высокая частота острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) у детей обусловлена как эндогенными, так и экзогенными факторами, в том числе многочисленностью этиологических агентов, нестабильностью иммунного ответа, длительной персистенцией вирусов. У детей с повторными ОРВИ нередко отмечается склонность к затяжному течению заболевания, присоединение бактериальных осложнений. Вышеперечисленное приводит к частому назначению лекарственных препаратов с разнонаправленным механизмом действия и, как следствие, к полипрагмазии. Рекуррентные респираторные инфекции ведут к значительным материальным затратам, отрицательно сказываются на социальной и педагогической адаптации детей, ухудшают психоэмоциональный климат в семье и качество жизни в целом.

Актуальность проблемы острых инфекций дыхательных путей обусловлена как медицинскими, так и социально-экономическими аспектами. Разнообразие респираторных вирусов и незрелость иммунной системы у детей обуславливают применение в практике лечения не только эффективных, но и безопасных противовирусных препаратов.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Понятие «острая респираторная вирусная инфекция» (ОРВИ) суммирует следующие нозологические формы в соответствии с кодировкой по МКБ-10: острый назофарингит, острый фарингит, острый ларингит, острый трахеит, острый ларинготрахеит, острые инфекции верхних дыхательных путей неуточненная. Острая респираторная вирусная инфекция – острые, в большинстве случаев самоограничивающаяся инфекция респираторного тракта, проявляющаяся катаральным воспалением верхних дыхательных путей и протекающая с лихорадкой, насморком, чиханием, кашлем, болью в горле, нарушением общего состояния разной выраженности.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Заболеваемость острыми респираторными инфекциями у детей в 4–5 раз выше, чем среди взрослых, что связывают как с особенностями развития иммунной системы, так и с адаптацией

ребенка к условиям пребывания в учреждениях образования. Так, дети дошкольного возраста переносят в среднем 6–8 эпизодов ОРВИ в год, в детских дошкольных учреждениях на 1–2-м году посещения заболеваемость на 10–15% выше. Заболеваемость ОРВИ наиболее высока в период с сентября по апрель, пик приходится на февраль–март. Снижение заболеваемости острыми инфекциями верхних дыхательных путей регистрируется в летние месяцы.

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ

Заболеваемость ОРВИ обусловлена респираторными вирусами 5 групп, включающих более 300 подтипов, что определяет разнообразную клиническую симптоматику, с одной стороны, и сложности этиотропной терапии и вакцинации, с другой. Возбудителями заболеваний респираторного тракта являются вирусы гриппа (типы А, В и С), вирусы парагриппа (4 серотипа), риновирусы (более 100 серотипов), респираторно-синцитиальный вирус (серотипы А и В), аденонырусы (6 групп А–F), коронавирусы, бокавирус, метапневмовирус. Симптомы ОРВИ могут вызывать некоторые неполиомиелитные энтеровирусы.

Распространение респираторных вирусов происходит чаще всего путем самоинокуляции на слизистую оболочку носа или конъюнктиву с рук, загрязненных при контакте с больным (например, через рукопожатие) или с зараженными вирусом поверхностями (риновирус сохраняется на них до суток). Другой путь – воздушно-капельный – при вдыхании частиц аэрозоля, содержащего вирус, или при попадании более крупных капель на слизистые оболочки при тесном контакте с заболевшим человеком.

Инкубационный период большинства вирусных болезней составляет от 2 до 7 дней. Выделение вирусов больным максимально на 3-и сутки после заражения, резко снижается к 5-му дню; неинтенсивное выделение вируса может сохраняться до 2 недель, в некоторых случаях дольше.

Клинические проявления ОРИ включают:

- общие симптомы – лихорадка, интоксикация;
- локальные симптомы (насморк, гиперемия конъюнктив, першение в горле, кашель и др.), обусловленные поражением конкретных отделов респираторной системы, – ринит, тонзиллофарингит, ларингит и др.

Лихорадка при острых респираторных вирусных инфекциях длится не более 3 дней, при гриппе и аденоныруской инфекции температура выше 38 °С может сохраняться до 5–7 дней. Вирусные респираторные инфекции характеризуются развитием катарального воспаления дыхательных путей. Пораженные клетки эпителия выделяют цитокины, в том числе интерлейкин (IL-8), количество которого коррелирует как со степенью привлечения фагоцитов в подслизистый слой эпителий, так и с выраженностью симптомов. Тяжесть заболевания ОРИ и его исходы зависят от множества факторов, включая возраст ребенка, сопутствующую патологию, вирулентность этиологического агента и осложнения, связанные с вирусами и/или вторичной инфекцией.

Установка на то, что при всякой вирусной инфекции активируется бактериальная flora (так называемая вирусно-бактериальная этиология ОРИ на основании, например, изменения цвета назальной слизи на бело-желтый или зеленоватый, а также лейкоцитоза в общем анализе крови), не подтверждается практикой. Бактериальные осложнения ОРВИ возникают относительно редко.

ДИАГНОСТИКА

Физикальное обследование. Общий осмотр пациента с целью оценки общего состояния, отсутствия/наличия менингеальных симптомов, подсчет частоты дыхания и частоты сердечных сокращений, осмотр кожных покровов и слизистой ротоглотки, аускультация, перкуссия легких и сердца, пальпация живота, оценка частоты и достаточности мочеиспусканий, стула. Следует обращать внимание на наличие «симптомов общей опасности» у ребенка с ОРИ, при их наличии проводится госпитализация в стационар.

Лабораторная диагностика. В амбулаторных условиях методы этиологической диагностики используются при эпидемических вспышках острых респираторных вирусных инфекций. Не рекомендуется рутинное вирусологическое и/или бактериологическое обследование пациентов с ОРИ, находящихся на амбулаторном лечении. Исключение составляют экспресс-тест на грипп у высоколихорадящих детей и экспресс-тест на стрептококк при подозрении на острый стрептококковый тонзиллит (проводится при наличии тестов).

Обследование пациента с ОРВИ имеет целью выявление бактериальных очагов, не определяемых клиническими методами.

Клинический анализ мочи рекомендуется проводить у всех лихорадящих пациентов без катаральных явлений.

Клинический анализ крови рекомендуется к проведению при выраженных общих симптомах у детей с лихорадкой (интоксикация), а также при госпитализации, так как это предусмотрено действующими медицинскими стандартами.

Лейкопения характерна для гриппа и энтеровирусной инфекции, она обычно отсутствует при других ОРВИ. Возможен лейкоцитоз.

Для РС-вирусной инфекции характерен лимфоцитарный лейкоцитоз, который может превышать $15 \times 10^9/\text{л}$.

При адено-вирусной инфекции лейкоцитоз может достигать уровня $15-20 \times 10^9/\text{л}$ и даже выше, при этом возможны нейтрофилез более $10 \times 10^9/\text{л}$ и повышение С-реактивного белка выше 30 мг/л. Сдвиг в лимфоцитарной формуле крови отражает интоксикацию, но не присоединение бактериальной флоры.

Сдвиги в общем анализе крови должны быть только основанием для поиска возможных осложнений при наличии соответствующей клинической картины.

Определение С-реактивного белка рекомендуется проводить для исключения тяжелой бактериальной инфекции у детей с фебрильной лихорадкой (выше 38°C), особенно при отсутствии видимого очага инфекции. Примечание: повышенные цифры лейкоцитоза и уровня СРБ не могут быть основанием для назначения антибиотиков, но могут быть поводом для поиска бактериального очага, «немой» пневмонии.

Инструментальная диагностика:

- Рекомендуется всем пациентам с симптомами ОРВИ проводить отоскопию, которая должна проводиться педиатром в составе рутинного педиатрического осмотра каждого пациента, наряду с аусcultацией, перкуссией и т. д.
- Рентгенография органов грудной клетки не должна проводиться всем детям с ОРВИ. Показаниями для рентгенографии органов грудной клетки являются:
 - появление физикальных симптомов пневмонии;
 - снижение SpO_2 менее 95% при дыхании комнатным воздухом;
 - высокий уровень бактериального воспаления: повышение в общем анализе крови лейкоцитов более $15 \times 10^9/\text{л}$ в сочетании с нейтрофилезом более $10 \times 10^9/\text{л}$. Уровень С-реактивного белка выше 30 мг/л в отсутствие очага бактериальной инфекции.
- Рентгенография околоносовых пазух не рекомендована пациентам с острым назофарингитом в первые 7–10 дней болезни. Проведение рентгенографии околоносовых пазух на ранних сроках заболевания часто выявляет обусловленное вирусом воспаление придаточных пазух носа, которое самопроизвольно разрешается в течение 2 недель.

ЛЕЧЕНИЕ

Поскольку частота тяжелых форм и осложнений при ОРИ невелика, в подавляющем большинстве случаев дети с ОРИ могут лечиться в домашних условиях, получая медицинскую помощь амбулаторно. При этом необходимо учитывать ряд факторов: тяжесть состояния, имеющиеся сопутствующие заболевания, возможность обеспечения адекватного ухода и лечения.

Цель терапии – облегчение симптомов заболевания, быстрое и полное клиническое выздоровление пациента.

Основными задачами терапии при ОРВИ, включая грипп, являются: подавление репликации вирусов, купирование клинических проявлений заболевания в более ранние сроки и выздоровление, профилактика осложнений.

Этиотропная терапия. Этиотропную терапию ОРВИ проводить достаточно сложно, поскольку выбор врача ограничен ингибиторами нейраминидазы, активными против вируса гриппа, и препаратами, противовирусное действие которых опосредовано интерферон-продуцирующим эффектом либо другим первичным эффектом. Не все препараты зарегистрированы к применению в детском возрасте.

ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Противогриппозные препараты

Ингибиторы нейраминидазы (осельтамивир, занамивир и др.) применяются при гриппе А и В в первые 24–48 часов болезни в соответствии с показаниями (национальные рекомендации, рекомендации ВОЗ). Осельтамивир или занамивир избирательно ингибируют активность нейраминидазы вируса гриппа, способствующей проникновению новых вирусных частиц из инфицированных клеток дыхательных путей. Назначение рибавирина проводится строго по показаниям, в амбулаторных условиях препарат не используется. Балоксавир маркбоксил – ингибитор кэп-зависимой эндонуклеазы – специфического для вируса фермента, необходимого для вирусной транскрипции, ингибирует инициацию синтеза м-РНК (в Республике Беларусь не зарегистрирован).

Ингибиторы М-2 каналов (римантадин, амантадин), ранее применяемые в лечении гриппа А, в настоящее время потеряли свою актуальность.

Умифеновир – противовирусный препарат, препятствует проникновению вируса в клетку, подавляя слияние липидной оболочки вируса с клеточными мембранами, обладает интерферониндуцирующим действием. Проблемы с доказательной базой, подтверждающие эффективность этого лекарственного препарата, связаны с небольшим количеством проведенных рандомизированных контролируемых исследований. Умифеновир противопоказан детям до 3 лет, при беременности и лактации.

Имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты (ИПК) – механизм действия связан с задержкой перехода из цитоплазмы в ядро вновь продуцированного NP вируса, угнетением репродукции вируса в ядерной фазе. ИПК модулирует функциональную активность системы интерферона: увеличивает уровень интерферона в крови до физиологической нормы, нормализует и стимулирует сниженную альфа- и гамма-интерферон продуцирующую способность лейкоцитов. ИПК генерирует фитотоксические лимфоциты и увеличивает уровень натуральных киллеров – Т-клеток, которые обладают выраженной противовирусной активностью и высокой киллерной активностью по отношению клеткам, которые трансформированы вирусами. Противовоспалительное действие возможно за счет угнетения выработки ключевых провоспалительных цитокинов и подавления активности миелопероксидазы. Рекомендован для лечения гриппа типа А и В, ОРВИ у взрослых. В Республике Беларусь противопоказан детям до 18 лет.

Интерфероны и их индукторы (интерфероногены) традиционно используются при ОРВИ у детей, однако многие из них не имеют достаточной доказательной базы по эффективности и безопасности. Интерфероны не оказывают непосредственного воздействия на вирусы, их механизм действия реализуется посредством регуляции синтеза белков и нуклеиновых кислот. В ряде российских и отечественных методических рекомендаций рассматривается возможность применения интерферона-альфа-2b в первые 2 дня болезни интраназально и в виде ректальных суппозиториев. В то же время, согласно мнению отдельных авторов, интраназальное применение интерферонов не препятствует прохождению вируса в трахею и может вызывать местные нежелательные эффекты на слизистой оболочке носа, неотличимые от симптомов респираторной инфекции.

Индукторы интерферонов представляют разнородную группу соединений природного или синтетического происхождения (Амизон – производное никотиновой кислоты; Циклоферон – меглюмина акриданацетат, Амиксин – тилорон, Кагоцел и др.). К классическим индукторам интерферонов относят тилорон, кагоцел, меглюмина акриданацетат; препараты с поливалентным действием – умифеновир, дезоксирибонуклеат натрия (деринат).

Недостатком большинства из них является неспецифический эффект, который заключается в одновременной стимуляции продукции разнонаправленных типов интерферонов: интерфероны-альфа и -гамма оказывают противовирусный и иммуномодулирующий эффекты, а интерферон-бета – нежелательное иммуносупрессивное действие. Кроме того, было показано, что при применении индукторов интерферонов лихорадочный период у детей старше 7 лет сокращается менее чем на сутки. Следовательно, их применение при большинстве респираторных вирусных инфекций, сопровождающихся коротким фебрильным периодом, не оправдано. Применение индукторов интерферона при гриппе имеет риск развития «цитокинового шторма».

Релиз-активные препараты, содержащие технологически обработанные антитела к INF- γ , обладают способностью регулировать функциональную активность эндогенных интерферонов INF- γ и INF- α/β , улучшают их связывание с рецепторами и таким образом модулируют иммунный ответ. Влияние этих препаратов на продукцию эндогенных интерферонов зависит от присутствия вируса в организме. Влияние релиз-активных препаратов на продукцию INF- γ связано с их способностью менять пространственные характеристики молекул эндогенного INF- γ , что приводит к повышению его функциональной активности и увеличению эффективности взаимодействия с рецепторами. На фоне приема препаратов в условиях вирусной инфекции усиливается образование не только INF- γ , но и эндогенных ранних интерферонов (INF- α/β), а также увеличивается функциональная активность фагоцитов и естественных NK-клеток, повышается функциональный резерв Th- и других клеток, участвующих в иммунном ответе, восстанавливается баланс Th1/Th2-лимфоцитов, повышается синтез антител, включая секреторный IgA. Аффинно очищенные антитела к INF- γ в виде технологически обработанных сверхвысоких разведений являются основным компонентом релиз-активных препаратов Анаферон и Анаферон детский. Препарат Эргоферон, помимо этого, содержит антитела к CD4 и гистамину, в связи с чем, помимо противовирусного и иммуномодулирующего эффектов, оказывает также противовоспалительное и антигистаминное действие – комплексная терапия ОРВИ. Клиническая эффективность и безопасность препарата Анаферон детский у детей в возрасте от 1 месяца с гриппом и другими ОРВИ была установлена в результате многочисленных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, проведенных более чем в 50 клинических центрах в России и за рубежом. Клиническая эффективность и безопасность препарата Эргоферон при ОРВИ у детей старше 2 лет доказана в рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях. Наличие у Эргоферона антигистаминного и противовоспалительного действия снижает потребность в назначении дополнительных препаратов и, таким образом, уменьшает полипрограммацию. Сочетанное применение противовирусных средств прямого действия и релиз-активного препарата Эргоферон целесообразно при среднетяжелом и тяжелом гриппе с целью усиления противовирусного действия и повышения эффективности терапии.

Симптоматическая (поддерживающая) терапия:

- Рекомендуется проводить элиминационно-ирригационную терапию, так как данная терапия эффективна и безопасна. Введение в нос физиологического раствора 2–3 раза в день обеспечивает удаление слизи и восстановление работы мерцательного эпителия.
- Рекомендуется назначение сосудосуживающих капель в нос (деконгестанты) коротким курсом не более 5 дней. Данные препараты не укорачивают длительность насморка, но могут облегчить симптомы заложенности носа, а также восстановить функцию слуховой трубы.

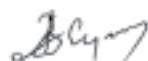
- С целью снижения температуры тела у детей рекомендуются к применению парацетамол и ибупрофен.

В связи с ограниченной возможностью применения в педиатрической практике эффективных и безопасных противовирусных препаратов (возрастные ограничения) экспертный Совет специалистов здравоохранения Республики Беларусь постановил:

1. Продолжить проведение научных исследований в области лечения и профилактики ОРВИ у детей.
2. Использовать принципы доказательной медицины при выборе методов лечения ОРВИ.
3. С учетом результатов клинических исследований при пересмотре национальных клинических протоколов по лечению детей с ОРВИ включить препарат Анаферон детский, подтвердивший свою эффективность и безопасность, в том числе в Республике Беларусь.
4. Инициировать проведение наблюдательной программы по изучению эффективности и безопасности Эргоферона в лечении детей с ОРВИ в амбулаторной практике в Республике Беларусь.
5. Разработать методические пособия по лечению ОРВИ у детей для специалистов здравоохранения.

Подписи участников и авторов резолюции экспертного совета:

Академик НАН Беларуси, доктор медицинских наук, заведующий 1-й кафедрой детских болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет» **А.В. Сукало**



Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детских инфекционных болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет» **О.Н. Романова**



Кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования» **А.Г. Захаренко**



Кандидат медицинских наук, доцент 1-й кафедры детских болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет» **И.Э. Бовбель**

