

Государственное бюджетное учреждение высшего профессионального образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Трушкина Анна Владимировна

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЕ ОБОСНОВАНИЕ
ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО ПОДХОДА К ЭТИОТРОПНОЙ
ТЕРАПИИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У
ДЕТЕЙ**

**Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук по специальности**

14.01.08 – Педиатрия

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
С.П. Кокорева

Воронеж – 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ ОСТРЫЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ДЕТЕЙ.....	10
1.1 Эпидемиологические особенности острых респираторных заболеваний.....	10
1.2 Клинико-патогенетические особенности острых респираторных заболеваний у детей.....	16
1.3 Принципы этиотропной терапии острых респираторных вирусных заболеваний у детей.....	28
Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	39
2.1 Объект исследования	39
2.2 Методы исследования	45
Глава 3. КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ.....	47
3.1 Роль респираторных вирусов в развитии ОРЗ у детей.....	47
3.2 Особенности клинических проявлений при острых респираторных вирусных заболеваниях у детей.....	53
3.2.1 Ведущие клинические синдромы острых респираторных заболеваний у детей.....	53
3.2.2 Дифференциально-диагностические особенности острых респираторных заболеваний у детей.....	70
Глава 4. ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ ОРЗ У ДЕТЕЙ	76
4.1 Оценка эффективности противовирусной терапии в составе комплексного лечения гриппа у детей.....	76
4.2 Оценка эффективности противовирусной терапии в составе комплексного лечения ОРЗ с гриппоподобным синдромом у детей.....	83

4.3 Оценка эффективности противовирусной терапии в составе комплексного лечения ОРЗ без гриппоподобного синдрома у детей	90
4.4 Сравнительный анализ фармакоэкономической эффективности различных вариантов этиотропной терапии ОРЗ у детей.....	97
4.4.1 Сравнительный анализ фармакоэкономической эффективности различных вариантов этиотропной терапии гриппа у детей	98
4.4.2 Сравнительный анализ фармакоэкономической эффективности различных вариантов этиотропной терапии ОРЗ с гриппоподобным синдромом у детей	102
4.4.3 Сравнительный анализ фармакоэкономической эффективности различных вариантов этиотропной терапии ОРЗ без гриппоподобного синдрома у детей.....	105
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	110
ВЫВОДЫ.....	119
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	121
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	122

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГПС	гриппоподобный синдром
ИНФ	рекомбинантный интерферон- α
иИНФ	индукторы интерферона
ИФА	иммуноферментный анализ
ИФМ	иммунофлюоресцентная микроскопия
КЭ	коэффициент эффективности
ЛПС	лимопролиферативный синдром
ОРЗ	острые респираторные заболевания
ОРВИ	острые респираторные вирусные инфекции
Ос	осельтамивир
ПЦР	полимеразная цепная реакция
РФКЛ	ринофарингоконъюнктивальная лихорадка
Ум	умифеновир
СМА	метод минимизации затрат (cost minimization analyses)
ДС	прямые затраты (direct costs)

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

В структуре заболеваемости острые респираторные заболевания (ОРЗ) стабильно занимают первое место, являясь наиболее частой причиной обращений за амбулаторной помощью в осенне-зимний период. По самым скромным подсчетам, ежегодно в мире регистрируют до 10 млрд. случаев заболеваний ОРЗ. В России ежегодно ОРЗ и гриппом заболевают от 27,3 до 41,2 млн. человек [17]. Высокая распространенность ОРЗ в значительной степени обусловлена разнообразием этиологически значимых возбудителей, особенно вирусной этиологии [67, 131, 125]. Наиболее уязвимой остается группа детей, особенно младшего возраста, у которых ОРЗ составляют 65% от всех регистрируемых заболеваний, причем они являются одной из основных причин их госпитализаций [38, 95]. По данным Федерального центра Госсанэпиднадзора России, ежегодная заболеваемость ОРЗ среди детей составляет от 50 000 до 70 000 случаев на 100 000 детского населения, в Воронежской области этот показатель за последние 5 лет составил от 55 000 до 64 000 случаев.

Сложности в выборе этиотропной терапии для практического врача связаны с большим количеством препаратов, имеющих как узконаправленный спектр активности за счет прямого противовирусного действия, так и более широкий спектр, обусловленный чаще опосредованным иммуностропным эффектом. Препараты прямого противовирусного действия максимально эффективны при соответствии спектра активности препарата и этиологического агента и дают максимальную эффективность при начале терапии в первые 24-36 часов болезни, в более поздние сроки их эффект мало очевиден [132, 224]. Но высокая стоимость противовирусных препаратов, ограниченный спектр активности, отсутствие этиологического подтверждения в первые дни заболевания, необходимость эмпирического выбора препарата ограничивают их применение.

У детей этиотропная терапия острых респираторных заболеваний наиболее сложна, так как выбор препарата определяется не только этиологией заболевания, диагностика которой требует времени и лабораторного подтверждения, но и наличием возрастных ограничений у многих препаратов, что тем самым повышает ответственность врача.

Таким образом, эпидемиологическая, клиническая и экономическая актуальность ОРЗ у детей в нашей стране не вызывает сомнения. Поэтому была предпринята попытка проведения эпидемиологического, клинического и фармакоэкономического исследования, направленного на совершенствование тактики в назначении стартовой этиотропной терапии.

Цель работы – повысить клиническую эффективность терапии острых респираторных заболеваний у детей за счет оптимизации дифференцированного выбора стартовой этиотропной терапии.

Для достижения цели необходимо решение следующих задач:

1. Изучить клинико-эпидемиологические особенности течения острых респираторных заболеваний у детей на современном этапе.
2. Оценить клиническую эффективность стартовых этиотропных препаратов при лечении острых респираторных заболеваний у детей в зависимости от ведущих клинических синдромов.
3. Обосновать дифференцированный подход к этиотропной терапии в комплексном лечении острых респираторных заболеваний у детей.
4. Разработать алгоритм выбора адекватной стартовой этиотропной терапии при острых респираторных заболеваниях у детей для педиатров и семейных врачей.

Научная новизна исследования:

Впервые проведен комплексный анализ клинико-эпидемиологической характеристики гриппа у детей в Воронежском регионе в период с 2008 по 2013 гг., что позволило выявить особенности циркуляции вирусов гриппа с типичным пиком заболеваемости с 1 по 10 неделю (январь-март). С появлением гриппа А(Н1N1)/Калифорния/09 выявлено смещение

эпидемического сезона на 45-48 недели с изменением клинической картины (развитие диареи в 18,3%, учащение осложненных форм до 69,5%, преимущественно пневмоний – 29,3%, с наибольшей частотой у детей старше 7 лет - 35,7% всех пневмоний), при сохранении типичного гриппоподобного синдрома (ГПС) у подавляющего числа пациентов (72,4%).

Доказано, что выбор стартового этиотропного препарата, с учетом ведущего клинического синдрома (ГПС) повышает эффективность терапии ОРЗ с фармакоэкономическими преимуществами, что обосновывает целесообразность выделения ГПС, как ключевого фактора оптимизации терапии.

Впервые разработан алгоритм дифференцированной этиотропной терапии острых респираторных заболеваний у детей на основании установленной взаимосвязи региональных особенностей эпидемического сезона, частоты формирования ведущих клинических синдромов с учетом возраста пациентов при разных клинических вариантах ОРЗ.

Практическая ценность

Разработанный дифференцированный подход выбора стартовой этиотропной терапии острых респираторных заболеваний у детей позволяет повысить эффективность лечения, сокращая длительность и тяжесть клинических проявлений, уменьшает частоту осложнений на 13 - 28,5%.

В клиническую практику внедрен алгоритм дифференциального выбора этиотропного препарата при острых респираторных заболеваниях у детей с учетом выделения основного клинического синдрома (гриппоподобного синдрома), эпидемического сезона и возраста пациента, что облегчает врачам педиатрам и врачам общей практики выбор этиотропной терапии с первого дня заболевания.

Положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Клинико-эпидемиологические закономерности гриппа и других ОРЗ у детей, изученные в период с 2008 по 2013 гг., позволяют прогнозировать пики заболеваемости гриппом в Воронежском регионе на 1-10 неделе года при

циркуляции сезонных возбудителей, что соответствует данным ЦФО, но отличается от Сибирского и Дальневосточного федеральных округов (6-9 недели), со смещением эпидсезона при появлении гриппа А(Н1N1)/Калифорния/09 (45-48 недели), без региональных различий в клинической картине.

2. Разработанный подход к оценке клинических симптомов с выделением двух ведущих типичных симптомокомплексов (ГПС и РФКЛ) позволяет при наличии ГПС с вероятностью 64,5%, а с учетом эпидсезона до 78,5%, а при РФКЛ к 3-4 дню заболевания с вероятностью близкой к 100% установить этиологию заболевания. Однако только ГПС, выявляемый с первых суток болезни, имеет принципиальное значение при выборе этиотропной терапии, особенно в амбулаторных условиях.

3. Дифференцированный выбор стартовой этиотропной терапии на основе выявленных региональных клинико-эпидемиологических закономерностей гриппа с учетом основного симптомокомплекса (ГПС), является наиболее эффективным в отношении регресса клинических проявлений в разгар заболевания, частоты осложнений, что в целом приводит к сокращению экономических затрат на лечение.

Внедрение результатов

Алгоритм дифференцированного выбора этиотропного препарата при острых респираторных заболеваниях у детей с учетом клиники гриппоподобного синдрома, эпидемического сезона и возраста пациента внедрен в практическую деятельность БУЗ ВО ОДКБ № 2 и детских городских поликлиник г. Воронежа.

Полученные данные используются при проведении практических занятий со студентами 6 курса педиатрического факультета ГБОУ ВПО ВГМУ им. Н.Н.Бурденко МЗ РФ.

Апробация работы и публикации

Основные материалы диссертации доложены и обсуждены на:

1. Всероссийском ежегодный конгресс «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика» (Санкт-Петербург, 2010);
2. Областной научно-практической конференции «Актуальные вопросы детской инфекционной патологии» (Воронеж, 2011);
3. Всероссийской конференция «Проблемы здоровьесбережения дошкольников, учащихся и студентов» (Воронеж, 2011);
4. X Конгрессе детских инфекционистов России (Москва, 2011);
5. 37 межрегиональной специализированной Выставке «Здравоохранение» на Областном медицинском семинаре «Организация противоэпидемических мероприятий в условиях сезонного роста заболеваемости гриппом и ОРВИ» (Воронеж, 2014);
6. Всероссийском ежегодном конгрессе «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика» (Санкт-Петербург, 2014);

Апробация работы проведена на совместном заседании кафедр детских инфекционных болезней, пропедевтики детских болезней и педиатрии, госпитальной и поликлинической педиатрии, клинической фармакологии ВГМУ им. Н.Н.Бурденко МЗ РФ.

По теме диссертации опубликовано 30 работ, в том числе 3 в журналах, рекомендуемых Перечнем ВАК Российской Федерации, 1 учебное пособие (в соавторстве).

Структура и объем работы

Диссертация изложена на 142 странице компьютерного текста, состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка литературы (167 отечественных и 97 зарубежных источника). Содержит 15 таблиц и 34 рисунка.

Глава 1. ОСТРЫЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Эпидемиологические особенности острых респираторных заболеваний

Острые респираторные заболевания остаются самой распространенной патологией человека. Их высокий уровень регистрируется во многих странах мира вне зависимости от климатогеографической зоны и уровня экономического и социального развития населения [56, 236]. Стабильно высокий уровень заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) сохраняется среди всех возрастных групп населения, при этом дети болеют значительно чаще [96, 128].

Заболеваемость острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) и гриппом ежегодно составляет до 90 % в структуре общей инфекционной заболеваемости и смертности во всем мире. В структуре детской заболеваемости во всех возрастных группах болезни органов дыхания стабильно занимают первое место (55 – 60%). Особо уязвимой остается группа детей, особенно младшего возраста, у которых ОРЗ причем они являются одной из основных причин их госпитализаций [38, 95, 156, 186, 238], составляя при этом до 7% от всех причин смерти детей в стационарах [6, 178, 57, 112, 123, 37, 162, 124].

Доказано, что частые ОРВИ могут неблагоприятно влиять на состояние здоровья детей, снижая их защитно-адаптационные возможности и способствуя формированию хронических очагов инфекции. В ряде случаев респираторные инфекции могут приводить к социальной дезадаптации детей, возникновению у них педагогических проблем и снижению качества жизни в целом [96, 136, 157, 126].

Стоит отметить и тот факт, что частые ОРВИ сопровождаются значительными материальными потерями как за счет прямых расходов на лечение, так и в связи с временной нетрудоспособностью родителей для

ухода за больным ребенком. Так, общий ущерб для экономики России только в период эпидемии гриппа составляет более 50 млрд. рублей [96, 226].

Несмотря на несомненные достижения последних лет в области фармакотерапии ОРЗ и создание эффективных противовирусных препаратов, лечение гриппа и других острых респираторных заболеваний является актуальной проблемой здравоохранения. Основным стратегическим направлением борьбы с гриппом является вакцинация населения. У привитых заболевание протекает в более легкой форме с низким риском осложнений. После вакцинации иммунитет вырабатывается через 10–14 суток, но кратковременный (на 6–12 месяцев). Однако ценность иммунопрофилактики снижается из-за постоянного антигенного дрейфа вирусов гриппа, в результате которого появляются штаммы, характеризующиеся новыми антигенными свойствами, что требует ежегодной вакцинации [129, 73, 216, 99].

Среди этиологических факторов острых респираторных заболеваний у детей на долю вирусов приходится 65–90%. Известно около 300 вирусов, способных вызывать поражения респираторного тракта. К наиболее распространенным возбудителям ОРВИ относятся: вирусы гриппа, парагриппа, респираторно-синцитиальный (РС) вирус, адено-, рино-, бока-, метапневмо-, корона-, энтеровирусы [173, 180, 237, 258].

Перечисленные вирусные агенты не исчерпывают этиологической структуры ОРВИ у детей, поскольку в настоящее время даже с помощью современных методов лабораторной диагностики удается расшифровать лишь 70% всех регистрируемых в детском возрасте острых заболеваний респираторного тракта [223].

Кроме того, последние годы много исследований в ряде стран было посвящено роли таких «новых» инфекций, как бока – и метапневмовирусная, которые в структуре респираторной вирусной заболеваемости по различным данным составляют от 10 до 20% (особенно в сочетании с другими респираторными вирусами) [207, 179].

В России ежегодно регистрируют от 25 до 40 млн. случаев гриппа и других ОРВИ, из которых 45–60% — дети. В среднем взрослые люди болеют ОРЗ 2–3 раза за год, а дети — до 6–10 раз в год [147, 95]. Острые респираторные вирусные инфекции привлекают внимание в связи с широким распространением, большой ролью в детской патологии, ограниченными мерами профилактики и лечения, нередко вызывающими определенные затруднения даже у специалистов [158, 70].

Инфекции верхних дыхательных путей имеют вирусную природу в 80% случаев [177]. Поражение нижних отделов дыхательных путей при заболевании вирусными инфекциями достигает 60%, среди детей младше 12 месяцев составляет 11–12% всех патологий, в возрасте от 1 до 2 лет составляет 6%, после 2 лет — 3,5% [174, 194, 144, 260]. Летальность при этом в странах с развитой системой здравоохранения не превышает 0,3 – 1%, однако среди детей из групп риска, таких как недоношенные, дети с врожденными пороками сердца и бронхолегочной дисплазией, она в десятки раз выше [261]. Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) с поражением нижних дыхательных путей обуславливают до 17% всех госпитализаций детей раннего возраста [262, 198, 197].

По данным эпидемиологических исследований, в различных странах у детей младше 5 лет в этиологической структуре инфекций нижних дыхательных путей основную роль играют прежде всего респираторно-синцитиальный (РС) вирус, вирусы парагриппа, вирусы гриппа А и В, аденовирусы [245, 168, 213, 211, 252, 163].

В литературе приводятся разноречивые данные по структуре основных респираторных вирусных заболеваний. Так, по данным отечественных авторов удельный вес вирусов гриппа составляет от 35 до 50%. В межэпидемический период заболеваемость гриппом снижается до 15–20%, вирусы парагриппа составляют от 4 до 35%, доля респираторно-синцитиальных (РС) вирусов – от 8 до 20%, аденовирусов – 10 - 20%, а сочетание двух и более вирусов может составлять — 20-30%. Не удается

расшифровать этиологию заболевания приблизительно у 4% обследуемых [150, 176, 147, 124, 67, 66, 1, 18, 63].

По данным одних зарубежных авторов наибольший вклад в структуру респираторной заболеваемости вносят вирусы негриппозной этиологии, так риновирусы составляют до 30–50% случаев во всех возрастных группах, в тоже время вирусы гриппа вызывают лишь 5–15% случаев респираторных инфекций, коронавирусы – до 15%, РС-вирусы, вирусы парагриппа, аденовирусы и энтеровирусы встречаются значительно реже (менее 5%), у 5% пациентов выявляется более двух респираторных вирусов, а в 20–30% случаев не удается идентифицировать возбудителя [27, 214, 217]. Другие авторы указывают на ведущую роль в структуре респираторной вирусной заболеваемости аденовирусной инфекции (30-40%), второе место по частоте принадлежит РС-инфекции (12-25%) и гриппу А (17-24%) (в зависимости от эпидобстановки) [155, 160, 90, 201].

Наличие разноречивых данных по регионам мира по этиологической структуре ОРВИ диктует необходимость постоянного контроля за эпидобстановкой не только стране, но и в каждом регионе, что позволит разработать и усовершенствовать тактику ведения больных детей с острыми респираторными заболеваниями.

В настоящее время отмечается рост числа заболеваний, вызываемых разными вирусами гриппа, парагриппа, аденовирусами, РС-вирусами, риновирусами и другими вирусами. Так, по данным Роспотребнадзора, в 2011 г. по сравнению с 2010 г. заболеваемость острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) выросла на 21,6%, а гриппом – в 1,9 раза [78, 94, 105].

Результаты эпидемических и вирусологических наблюдений в мире и России показали, что в конце XX — начале XXI вв. ведущая роль в эпидемическом процессе принадлежала вирусам гриппа А(Н3N2). Напротив, вирусы гриппа А(Н1N1) и В являлись сопутствующими [182, 71].

Особенностью гриппа среди других ОРВИ является способность вызывать эпидемии и пандемии, что в первую очередь обусловлено неоднородностью вирусов и их способностью к антигенной изменчивости (за счет антигенного дрейфа или шифта), и прежде всего, типа А [25].

Для гриппа характерна сезонность эпидемического подъема заболеваемости, определяемая географическим расположением и условиями климата региона. В европейской части России это декабрь – апрель. В отличие от ежегодных сезонных эпидемий, пандемия гриппа А/(H1N1)/Калифорния/04/09 в 2009–2010 гг. характеризовалась нетипичным началом эпидемического процесса – в мае 2009 г. [23, 29, 76, 88, 185, 195].

При этом в 2008–2013 гг. в мире сложилась уникальная эпидемиологическая ситуация по гриппу. Населению планеты одновременно стали угрожать циркулирующие штаммы сезонного гриппа А(H1N1), А(H3N2), В и впервые выявленного в 2009 г. высокопатогенного вируса А(Калифорния/07/2009(H1N1), в последствии переименованного в А(H1N1)pdm09. При этом появилась реальная угроза широкого распространения птичьего гриппа А(H5N1), А(H7N9) и реассортанта вируса гриппа А(H3N2) sw1. [22, 98, 89, 23].

Началу пандемии предшествовал период, характеризующийся одновременной циркуляцией нескольких типов вирусов гриппа, а также значимым участием в эпидемическом процессе других возбудителей ОРВИ. Пандемия же ознаменовалась практически полным вытеснением как сезонных штаммов вируса гриппа, так и других возбудителей респираторных инфекций и абсолютным доминированием в этиологии заболеваний нового пандемического вируса гриппа типа А/(H1N1)/Калифорния/04/09 [32, 104, 164, 62, 100, 41].

Из истории появления нового типа вируса гриппа А известно, что в марте 2009 г. на свиноферме недалеко от Мехико возникла эпизоотия гриппа свиней и ранее авирулентный вирус гриппа свиней для людей, по неизвестным причинам в результате тройной мутации превратился в

вирулентный штамм гриппа. Начавшись в Мексике, эпидемия проникла на территорию США и Канады, а затем вирус распространился в другие страны и через 3 месяца уже был выявлен в 137 государствах. Анализ заболеваемости пандемическим гриппом в мире в 2009 г. свидетельствует о наличии двух волн его распространения: первая с апреля до середины августа с пиком в июле и вторая – с октября и последующей регистрацией заболевших в январе 2010г. и далее, вплоть до летних месяцев [229, 71, 200].

Первая волна пандемии A(H1N1)pdm09, продолжавшаяся в странах мира все лето, характеризовалась смешанной этиологией возбудителя и, несмотря на наличие завозных случаев пандемического гриппа, не вызвала подъем заболеваемости в России. Вторая волна пандемии в странах Южного полушария была менее интенсивной, а в странах Северного полушария (осень 2009 г.), наоборот, более интенсивной, что связано с различной сезонностью гриппа в этих полушариях. В Российской Федерации она отличалась от сезонных эпидемий необычно ранним началом (с пиком заболеваемости в октябре - ноябре), моноэтиологией, широким охватом населения городов, большей продолжительностью и заболеваемостью населения в возрасте от 7 до 64 лет, высокой частотой госпитализации и летальных исходов среди населения в возрасте от 15 до 64 лет. Отмечена низкая заболеваемость, частота госпитализации и низкое число летальных исходов среди лиц старше 65 лет, что свидетельствует о наличии у них анамнестического иммунитета [112, 122, 32, 104, 2, 255, 154, 62].

Многочисленные источники посвящены клинико-эпидемиологическому исследованию течения пандемического гриппа A(H1N1/09)pdm, и практически отсутствуют публикации, относящиеся к сезонам 2010/11/12/13 гг., последовавшим за пандемическим. Сравнительный анализ эпидситуации по пандемическому гриппу A(H1N1)pdm09 и сезонному гриппу в 2009–2010 гг. показал, что наименее вовлеченными в эпидемический процесс по пандемическому гриппу были дети дошкольного и младшего возраста. Однако если в этой возрастной категории при сезонном гриппе причиной

тяжелого течения заболевания с одинаковой частотой были пневмония и бронхит, то при пандемическом гриппе тяжесть заболевания в 2/3 случаев была обусловлена пневмонией и преимущественно регистрировалась у детей с неосложненным преморбидным фоном [57, 10].

Сравнение эпидемии гриппа А(H1N1)pdm09 с тремя предыдущими пандемиями гриппа в России показало, что в эту эпидемию заболеваемость населения была в 2 раза меньше, чем в пандемии 1957 и 1968 гг., и приближалась к пандемии 1977 г. Эта эпидемия отличалась от предыдущих пандемий постепенным вовлечением в эпидемию городов-мегаполисов и детей дошкольного возраста, ранним наступлением и меньшей выраженностью пика заболеваемости; низким удельным весом среди заболевших взрослого населения и высоким — детей школьного возраста; высокой кратностью превышения заболеваемости детей над заболеваемостью лиц старше 15 лет [161, 78, 101, 227, 263, 62].

Таким образом, очевидно, что именно грипп является наиболее опасным острым респираторным заболеванием, способным быстро охватывать большие территории, нанося огромный ущерб здоровью населения и экономике стран, что требует поиска оптимальных путей профилактики и эффективной терапии.

1.2 Клинико-патогенетические особенности острых респираторных заболеваний у детей

Независимо от этиологии, ОРЗ клинически проявляется синдромом общей интоксикации и симптомами поражения различных отделов респираторного тракта. Общеизвестно, что для каждой нозологической формы ОРВИ характерны определенные симптомы. Так при гриппе типичным является выраженный токсикоз с трахеитом, при парагриппе - ларинготрахеит, при аденовирусной инфекции - ринофарингоконъюнктивальная лихорадка и при РС-инфекции – бронхолит. При этом, как показывает практика, характерное классическое течение заболевания наблюдается далеко не у каждого

больного, а сходство общей симптоматики гриппа и ОРВИ затрудняет их клиническую диагностику особенно в ранние сроки болезни и при отсутствии возможности лабораторных исследований [79, 202, 196, 188, 85]. Тем не менее, своевременная ранняя диагностика с расшифровкой этиологии заболевания необходима для выбора тактики лечения и назначения рациональной этиотропной терапии, которая не является дешевой и ее назначение должно быть обосновано [181, 264]. Особенно это актуально для первичного звена здравоохранения.

Рассматривая клиничко-патогенетические особенности наиболее часто регистрируемых ОРВИ у детей, можно отметить, что в настоящее время растет интерес исследователей к РС-инфекции, как заболеванию, наиболее тяжело протекающему у детей раннего возраста. Однако в последние годы увеличивается число госпитализированных детей с РС-инфекцией в возрасте от года до 4 лет. Некоторые исследования показывают, что около 40% всех заболеваний нижних дыхательных путей в первый год жизни связаны с РС-инфекцией. К 2 годам жизни РС – инфекцию хотя бы один раз переносят почти 100% детей [212, 204, 251]. На сегодня существует эффективный метод профилактики РСВ-инфекции: это пассивная иммунопрофилактика у детей групп высокого риска путем введения в организм ребенка моноклональных антител к РС - вирусу для предотвращения тяжелых форм инфекции, вызванной РСВ. С этой целью применяют препарат – Паливизумаб (Синагис® Abbott Laboratories, Великобритания) [97, 75, 86].

Ведущим звеном в патогенезе РС-инфекции является нарушение дренажной функции бронхиального дерева. Тропность вируса к клеткам легких, бронхиол и бронхов обуславливает основную локализацию патологического процесса с развитием бронхита, бронхиолита, пневмонии. [5, 33, 96, 136, 126]. Чем меньше возраст ребенка, тем чаще возникают и тяжелее протекают у него пневмония и бронхит [52, 24, 86, 166]. При бронхите и бронхиолите в результате действия защитных факторов (макрофаги, антитела, естественные киллеры и др.) возникает гибель

внеклеточно расположенных вирусов и клеток, содержащих вирус. Результатом являются некроз эпителия, отек и крутлоклеточная инфильтрация подслизистого слоя, гиперсекреция слизи. Все эти факторы приводят к сужению просвета воздухоносных путей, тем более выраженному, чем меньше их калибр. При обширном поражении бронхиальных структур может возникнуть дыхательная недостаточность. Возможна полная обтурация бронхов с развитием ателектазов, что чаще наблюдается при бронхиолите. Дополнительным фактором, способствующим уменьшению просвета бронхов и бронхиол, является их спазм. В основе этого, как полагают, лежат несколько факторов: повышение уровня секреторных и сывороточных IgE, индукция бронхо-спастических факторов в результате взаимодействия иммунных комплексов с нейтрофилами, повышенный выход гистамина как следствие стимулирования лимфоцитов вирусными антигенами [36, 39, 45, 740, 206].

Стоит отметить, что в виду тропности вируса к бронхо-легочной ткани в отечественной и зарубежной литературе РС-вирус рассматривается в основном как агент, поражающий нижние дыхательные пути, преимущественно бронхи и бронхиолы и является основной причиной обструкции нижних дыхательных путей и бронхиолитов у детей раннего возраста. Отмечено, что РС-вирус является причиной более 40% пневмоний в педиатрической практике, а также 75% всех бронхиолитов у детей [235, 221, 151, 39, 45, 19]. В умеренных климатических зонах, как правило, РС-вирус, циркулирует в течение осени, зимы и весны. Тем не менее, точные сроки и продолжительность сезона РС вирусной инфекции варьироваться в зависимости от региона и от года к году [239, 251, 240].

В нашей географической зоне сезон заболеваемости РС-инфекцией приходится на осенне-зимний период (с ноября по март), когда примерно у 40% госпитализированных детей по поводу инфекции нижних дыхательных путей обнаруживается данный вирус [203, 257].

Данные результаты согласуются с зарубежными данными, что в период сезонного подъема РСВ инфицируется до 30% населения, причем количество инфицированных детей 1 года жизни превышает 60%, второго года 80%. Летальность от РС-инфекции в мире достигает 1 млн. случаев в год [246].

Однако в последние годы изучается роль этого вируса и в развитии обструкции верхних отделов дыхательного тракта с поражением гортани. Некоторые зарубежные авторы указывали РС-вирус как причинный вирус в 75% всех отитов, вызванных вирусами, и верифицировали его в 73% случаев острого среднего отита [210, 243]. По данным отечественной литературы поражения среднего уха среди больных с РСВ развиваются у 16,2% пациентов [45, 53, 250]. При этом часто РС-инфекция характеризуется постепенным началом заболевания, с первых дней проявляется заложенностью носа, сухим кашлем при невыраженных явлениях интоксикации на фоне субфебрильной лихорадки. Однако при распространенном поражении бронхов и бронхиол болезнь протекает с высокой температурой, а тяжесть состояния обусловлена бурно развивающейся дыхательной недостаточностью [5, 12, 79, 85, 103, 143, 257].

Учитывая возможное поражение РС-вирусом всех отделов респираторного тракта у детей как раннего, так и старшего возраста с характерными клиническими проявлениями затрудняет дифференциальную диагностику ОРЗ у детей и как следствие выбор этиотропной терапии.

Заболеваемость парагриппом в нашей географической зоне регистрируется круглый год, пик приходится на февраль – март, в межэпидемический по гриппу период парагрипп занимает одно из первых мест респираторной патологии детей всех возрастных групп, однако преимущественно болеют дети первых 3-4 лет жизни [79, 85, 146].

Начало заболевания у детей чаще острое. Начальными симптомами парагриппа являются симптомы поражения респираторного тракта, включающие заложенность носа насморк с обильными слизистыми выделениями, сухой кашель, осиплость голоса, на фоне умеренно

выраженной интоксикации [15, 79, 190, 119, 193]. Патогенез парариппа во многом схож с патогенезом гриппа, однако выраженные токсические проявления наблюдаются гораздо реже в виду кратковременной и неинтенсивной вирусемии. При этом для парагриппа характерным является поражение гортани, особенно у детей, когда с первого дня болезни появляется сухой, грубый, «лающий» кашель, который может сопровождаться охрипlostью или осипlostью голоса. Острый обструктивный ларингит, характерен для детей старше 4 месяцев, развивается внезапно, часто в ночное время суток. Вирусы парагриппа 1 и 3 типа также могут быть причиной тяжелого бронхолита и пневмонии. Как правило, в результате присоединения вторичной бактериальной флоры возможно развитие отита и синусита [79, 259, 230, 215, 234, 231].

Однако в литературе много данных о том, что и другие возбудители вирусной этиологии такие как грипп А и В, респираторно-синцитиальный вирус, риновирус, коронавирус, метапневмовирус и аденовирус способны вызывать поражение гортани [208, 252, 213, 244, 192, 59, 65, 164, 9, 115]. При этом в целом, данные по этиологии ОРЗ протекающих с острым стенозирующим ларинготрахеитом, весьма противоречивы, так доля вирусов парагриппа в возникновении синдрома крупа у детей составляет от 16 до 50%, вирусов гриппа – 6 - 35%, аденовирусов 5 - 20%, РС вирусов – 4 -18% [142, 65, 58, 80, 137]. При этом у детей до трехлетнего возраста при острых стенозирующих ларинготрахеитах чаще диагностировалась РС-инфекция — до 57,3% [58, 118, 164, 142, 157, 159, 175].

Таким образом, характерный синдром ларинготрахеита, считавшийся «визитной карточкой» парагриппа, не может использоваться в качестве дифференциально-диагностического критерия при ОРЗ, что в свою очередь требует поиска наиболее значимых симптомов для постановки клинического диагноза, особенно в начале заболевания.

Аденовирус во многом отличается от других вирусов, прежде всего тропизмом к клеткам не только респираторного тракта, но и лимфоидной

ткани. С помощью продуктов своих генов аденовирусы подавляют продукцию интерферонов, тем самым облегчая свое выживание на ранних стадиях патологического процесса. Воспалительный процесс в дыхательных путях характеризуется резко выраженной экссудацией. Размножаясь в легочной ткани, аденовирусы обуславливают возникновение очаговой или интерстициальной пневмоний, а за счет иммуносупрессии, свойственной вирусной инфекции, облегчается присоединение бактериальных осложнений. Попадая лимфогенным путем в регионарные лимфатические узлы, возбудитель вызывает гиперплазию лимфоидной ткани, проявлениями которой является периферическая лимфаденопатия и мезаденит. Кроме того, способность аденовирусов к размножению в эпителиальных клетках конъюнктивы, кишечника, с возникновением в отдельных случаях гематогенной диссеминации, создает широкий диапазон клинических проявлений этой инфекции. Помимо местных изменений, аденовирусы оказывают общее токсическое воздействие на организм в виде лихорадки и симптомов общей интоксикации [1, 36, 46, 54, 169, 214].

Аденовирусная инфекция наблюдается в течение всего года и считается одним из наиболее распространенных причин инфекций верхних дыхательных путей в холодное время года [30, 32, 51, 96]. Аденовирусная инфекция чаще протекает в форме эпидемических вспышек и спорадических случаев, по разным данным аденовирусы отвечают за 5-40% всех респираторных инфекций и от 5% до 10% детских пневмоний. Наиболее восприимчивы к инфекции дети от 6 месяцев до 5 лет с пиком заболеваемости в возрасте около 2 лет [259, 99, 98, 100, 101, 219].

Аденовирусы давно признаны возбудителями поражающими нижние дыхательные пути, с возможностью вызывать облитерирующий бронхиолит [259, 172, 248, 222, 247, 249]. Клинические проявления аденовирусной инфекции варьируют в зависимости от серотипов [189], но обычно включают в себя симптомы фарингита, тонзиллита, отита и фарингоконъюнктивальной лихорадки, мезаденита, летом регистрируется фарингоконъюнктивальная

лихорадка, конъюнктивит и энтерит. Для аденовирусной инфекции, помимо поражения лимфатических узлов, свойственно увеличение печени и селезенки. Отмечено, что от 65% до 90% случаев вирусного конъюнктивита вызваны аденовирусами [149, 231, 168]. Заболевание может начинаться как остро, так и постепенно. Характерным является постепенное возникновение новых симптомов болезни в течение нескольких дней, независимо от остроты начала заболевания. Клинически аденовирусная инфекция характеризуется сочетанием поражения респираторного тракта и глаз с наличием выраженного экссудативного компонента. Симптомы интоксикации выражены умеренно, при этом лихорадка зачастую имеет волнообразный характер. С первого дня болезни основным симптомом болезни является катар верхних дыхательных путей с обильными слизистыми выделениями из носа, резко выраженной гиперемией зева с экссудатом в виде белесоватых пленок на миндалинах. Фарингоконъюнктивальная лихорадка является патогномоничным признаком аденовирусной инфекции, характеризуется фебрильной лихорадкой, фарингитом с местной реакцией лимфатических узлов и конъюнктивитом и может использоваться в качестве критерия постановки этиологического диагноза [54, 125, 79, 171, 257]. Однако наличие других форм заболевания с поражением респираторного тракта, клинически схожих с формами ОРЗ другой этиологии, во многом затрудняют диагностику, что в последующем может сказаться на неправильном выборе противовирусной терапии.

Одним из наиболее тяжело протекающих ОРЗ является грипп, при этом тяжесть заболевания обусловлена особенностями патогенеза. Входными воротами для респираторных вирусов является эпителий дыхательных путей, где возбудители реализуют свое патогенное действие. Там же возбудитель встречается с неспецифическими факторами первой линии защиты макроорганизма. К ним относятся вязкие свойства слизи, постоянное движение ресничек цилиндрического эпителия, неспецифические ингибиторы репликации вируса, которые содержатся в секрете дыхательных

путей, макрофаги, захватывающие вирус и секреторный IgA. При снижении уровня неспецифической защиты вирус гриппа проникает в клетку с помощью поверхностных гликопептидов: гемагглютинина и нейраминидазы. Основной функцией гемагглютинина является прикрепление вируса к рецепторам эпителиальных клеток и дальнейшее проникновение вирусной частицы в клетку, кроме того определяя антигенные свойства вируса гриппа гемагглютинин индуцирует выработку защитных антител. Нейраминидаза в свою очередь облегчает высвобождение вирусных частиц с поверхности инфицированных клеток, тем самым способствует распространению вируса в организме. На ингибировании этих поверхностных гликопротеидов основаны механизмы действия современных специфических противогриппозных препаратов, которые не оказывают действие на другие вирусы респираторной группы в связи с отсутствием в их структуре гемагглютинина и нейраминидазы [27, 39, 56, 79, 183, 257].

Наличие токсикоза при гриппе является существенной особенностью патогенеза, при этом симптомы интоксикации, развиваются вследствие резорбции токсических субстанций вирусов и продуктов нарушенного обмена веществ. Токсическое действие вируса гриппа на сосудистую систему, значительно повышает проницаемость и ломкость сосудов, что в комплексе с расстройствами микроциркуляции может приводить к развитию геморрагического синдрома. В возникновении циркуляторных расстройств, кроме прямого действия на сосудистую стенку, большое значение имеет нейротропность вируса. Характерны так же фазовые повреждения вегетативной нервной системы, касающиеся двух ее частей (симпатической и парасимпатической): гипертензия изменяется гипотензией, тахикардия — брадикардией, повышается секреция слизи в дыхательных путях, появляется потливость. Проникая в более глубокие слои эпителия, вирус встречается со второй линией специфической обороны (интерферон, циркулирующие антитела классов IgM, IgG, IgE, температурная реакция) [57, 64, 79, 156, 191].

В ответ на инфицирование вирусом в клетке развиваются ранние цитокиновые реакции (РЦР) - наиболее быстрый ответ на вирус гриппа как на внутриклеточного паразита, вследствие чего вирус сам включает систему интерферона, играя роль природного индуктора [36, 64, 133].

Каскад внутриклеточных событий, который наблюдается после внедрения вируса, обусловлен индукцией образования ИФН и в последующем разрушением вирусных информационных РНК, эти явления происходят в течение первых часов после проникновения вируса гриппа в организм. Интерфероны (в первую очередь ИФН- β или так называемые интерфероны I типа) имеют способность к активации естественных киллеров (ЕК) и цитотоксических лимфоцитов. В результате на этом этапе вирусного инфицирования локально осуществляются три взаимосвязанных действия: внутриклеточная ингибиция интерферонами репродукции вирусов; удаление посредством естественных киллеров и цитотоксических лимфоцитов инфицированного материала; защита вновь образованным интерфероном окружающих незараженных клеток от возможного заражения. Кроме того, интерферон активирует почти все иммунные реакции (модуляция взаимосвязи между эндокринной и иммунной системами, активация макрофагов, повышение цитотоксичности и стимуляция экспрессии антигенов) [27, 36, 79, 133, 156, 212].

Однако описанные эффекты ИФН нередко являются недостаточными для завершения инфекционного процесса. Подобное имеет место при сниженном сопротивлении организма, дефектности системы ИФН и иммунитета, неблагоприятной экологической ситуации и действии стрессов. В итоге развивается острое заболевание, которое сопровождается продукцией каскада ранних цитокинов (второй этап РЦР), активацией CD4⁺ и CD8⁺ Е-клеток с последующим развитием специфического, опосредствованного Т- и В-клеточного иммунитета [36, 257].

Стоит отметить, что вирусы гриппа, подавляя двигательную активность мерцательного эпителия, нарушают клиренс мукоцилиарного аппарата;

угнетают местную иммунную систему—функцию макрофагов, Т-лимфоцитов, снижают миграционную и фагоцитарную активность нейтрофилов, при этом нейраминидаза вируса гриппа, модифицируя гликопротеины поверхности клеток, может способствовать созданию локусов для адгезии бактерий. Кроме того, разрушенные вирусом клеточные субстраты являются дополнительным источником питательных веществ для бактерий. Таким образом, вирусы, подавляя систему местных и общих защитных механизмов, способствуют проникновению бактерий в легкие и развитию бактериального процесса. При гриппе у детей высок риск развития бактериальных осложнений в виде пневмонии, ларинготрахеобронхита со стенозом гортани с угрозой асфиксии, синусита, отита [3, 64, 102, 117, 212].

На сегодняшний день доказана роль свободнорадикальных процессов в патогенезе гриппа [77, 127]. Вирус гриппа может вызвать повреждение тканей не только прямой инвазией, но и активацией окислительного метаболизма нейтрофилов, в результате которого происходит выброс во внеклеточную среду активных форм кислорода. Установлено, что липидная пероксидация, активируемая вирусом гриппа, наряду с генерацией активных форм кислорода является одним из узловых метаболических процессов, определяющих тяжесть инфекционного заболевания [185, 231].

Токсическое действие гриппозной виремии выражается в специфической гриппозной интоксикации (токсикоз), в отличие от других острых респираторных вирусных инфекций и проявляется капилляротоксикозом, гемодинамическими расстройствами с поражением центральной и вегетативной нервной системы. Гемодинамические нарушения сопровождаются повышением проницаемости сосудистых стенок, развивается геморрагический синдром, что клинически проявляется носовым кровотечением, геморрагиями на коже, слизистых оболочках, поражением нервной системы: токсической энцефалопатией, нейротоксикозом, энцефалическими реакциями, менингоэнцефалитом [57, 79, 95, 132].

Клинически токсикоз при гриппе, это, прежде всего, неврологические расстройства, недостаточность периферического кровотока, нарушение терморегуляции. Злокачественная гипертермия (39,5-40 °С), не поддающаяся жаропонижающей терапии, указывает на набухание или отек мозга. Нередко они сочетаются с дыхательной недостаточностью, признаками поражения почек, желудочно-кишечного тракта [29, 39, 148].

Грипп может протекать в гипертоксической форме, которая характеризуется высокими показателями летальности из-за развития геморрагического отека легких или пневмонии на фоне синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС), при котором возможно массивное кровоизлияние в надпочечники, альвеолы, вещество головного мозга и другие органы, что фатально ведет к острой надпочечниковой, сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточности [57, 156].

Таким образом, грипп отличается от всех ОРВИ наличием выраженного токсикоза, который превалирует в клинике заболевания, а катаральный синдром отстает во времени и не обуславливает тяжесть его течения. При этом симптомы болезни включают лихорадку, озноб, головную боль, миалгию и поражение верхних дыхательных путей в виде сухого кашля и заложенности носа, которые появляются, как правило, на 2-3 сутки от начала заболевания. [79, 221, 119, 61, 196, 188, 62, 256, 226].

Грипп А(Н1N1)pdm09 вызывал необычную клиническую картину тяжелого заболевания и случаи смерти среди молодых людей, причем многие случаи смерти были вызваны вирусной пневмонией, особо агрессивной формой пневмонии. Такая клиническая картина не типична для сезонного гриппа [61, 83, 187, 99]. Кроме того, клинической особенностью гриппа А(Н1N1)pdm09 стало появление симптомов поражения желудочно-кишечного тракта [79, 221, 28, 188, 205, 99, 62, 257].

В литературе имеется много работ посвященных сравнению особенностей клинической картины гриппа А и В, согласно данным которых грипп,

обусловленный вирусом гриппа А, значительно чаще, чем грипп В сопровождается выраженным миалгическим синдромом, имеет большую продолжительность лихорадки, интоксикационного, катарального синдромов, а также длительность заболевания. Отмечаются различия в частоте развития и характере осложнений. Грипп, вызванный вирусом А, значительно чаще, чем грипп В вызывает тяжелые формы заболевания, которые связаны с развитием тяжелой вирусной пневмонии, последующим присоединением вторичной вирусно-бактериальной инфекции и формированием полиорганной недостаточности [138, 158, 61, 3, 69].

У детей грипп часто протекает в тяжелых формах и способен вызывать серьезные осложнения. Особенно уязвимыми являются дети с отягощенным анамнезом (гипотрофия, рахит, частые повторные заболевания, наличие хронических очагов инфекции). Основную долю бактериальных осложнений гриппа составляют бронхиты (около 30%) и пневмонии (у 10-20% всех больных гриппом и у 40% госпитализированных), в 20–60% случаев у больных детей развивается острый средний отит, у 5% синусит [102, 226, 191, 209, 126].

Уровень смертности при гриппе в мире оценивается в 0,01-0,2% от общего числа заболевших. Летальность при гриппе среди детей составляет 2,7-3,8 на 100 тыс. человек и происходит в основном в ранние сроки заболевания, при токсических и гипертоксических формах гриппа, протекающих с сердечно-сосудистыми, неврологическими нарушениями, при развитии геморрагического отека легких. В более поздние сроки причинами смерти являются тяжелые и затяжные формы бактериальных пневмоний (с деструкциями, плевритами) [26, 79, 257, 27].

Таким образом, несмотря на наличие в большинстве случаев похожей клинической картины и типичное поражение респираторного тракта при всех респираторных заболеваниях, врачам стоит иметь настороженность в отношении гриппа, как наиболее тяжело протекающей и потенциально летальной инфекции. А изучение особенностей патогенеза гриппа и ОРЗ

другой этиологии с учетом основных клинических синдромов являются определяющими в поиске новых подходов к своевременному этиотропному лечению.

1.3 Принципы этиотропной терапии острых респираторных вирусных заболеваний у детей

Для лечения больных гриппом и ОРЗ применяется комплекс препаратов, включающий средства этиотропной, патогенетической и симптоматической терапии. Несомненно, наиболее сложным является выбор этиотропной терапии, направленной на борьбу с возбудителем заболевания.

Препараты этиотропной направленности условно разделяются на средства с прямым противовирусным действием и средства с иммунокорректирующим эффектом. Противовирусными препаратами называют лекарственные средства, подавляющие жизнедеятельность вирусов, попавших в организм и вызвавших различные заболевания [13, 38, 124].

Исходя из особенностей преимущественного использования, противовирусные препараты можно разделить на несколько групп: противогерпетические, антиретровирусные, противогриппозные и препараты, обладающие расширенным спектром активности.

Эти группы препаратов наиболее эффективны в сравнении с иммуностимулирующими препаратами, но только в отношении конкретных вирусов. Однако их назначение ограничено, прежде всего, узким спектром активности и отсутствием у врача знаний о возбудителе до лабораторного обследования, необходимостью раннего назначения в 1-2 сутки, в связи с чем, необходим поиск четких клинических критериев для постановки диагноза в ранние сроки болезни. Ограничивающими факторами применения этих препаратов также являются: высокая цена, возрастные ограничения и побочные действия препаратов. Следовательно, проблема назначения рациональной этиотропной терапии требуют дальнейшего изучения с разработкой четких алгоритмов выбора противовирусного препарата [79, 114, 120, 152].

Противогерпетические препараты действуют в отношении герпесвирусов, из которых наиболее широко используется Ацикловир. Стоит отметить, что данный препарат не эффективен в отношении цитомегаловирусной инфекции, для лечения которой применяется ганцикловир и фоскарнет. Антиретровирусные препараты (Ставудин, Зидовудин, Ламивудин) ингибируют репликацию ретровирусов, включая вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), используются в комплексной терапии СПИДа. Противовирусные препараты с расширенным спектром активности (Рибавирин) эффективны как в отношении респираторных вирусов, герпесвирусов так и вируса гепатита С, при этом они обладают выраженными токсическими эффектами, поэтому широкое их применение не целесообразно [141, 55].

Для этиотропного лечения гриппа и других ОРВИ у детей применяют лекарственные средства, имеющие различный спектр и механизм действия [257, 269]. Учитывая особую актуальность гриппа, как наиболее опасной респираторной инфекции, препараты прямого противовирусного действия во всем мире являются наиболее значимыми в его лечении, и их разработке уделяется особое внимание. При этом возможности этиотропной терапии гриппа представлены не только препаратами прямого противогриппозного действия, но и неспецифическими противовирусными лекарственными средствами, к которым относятся интерфероны и их индукторы [34, 35, 206, 49].

Что касается средств с узким спектром противогриппозной активности, то на фармацевтический рынок имеет ряд препаратов, которые потенциально действуют на различные этапы взаимодействия вируса и клетки. Стоит отметить, что зарубежные авторы рекомендуют применять противовирусную терапию только при лечении гриппозной инфекции, в то время как в России, имеет место более широкое использование этиотропных препаратов без учета этиологии ОРЗ, при этом часто это препараты с опосредованным

механизмом действия [35, 38, 124, 224, 241]. Все это обосновывает важность дифференцированного подхода к назначению этиотропных препаратов.

Для лечения гриппа А более 30 лет используется первое поколение противогриппозных средств – амантадин и римантадин, которые относятся к препаратам, содержащим адамантановое ядро), являющиеся блокаторами ионных каналов, которые образуются вирусным белком М2 и препятствуют высвобождению его генома для начала транскрипции. Однако к недостаткам препаратов можно отнести узкий спектр их действия и быстрое формирование резистентных штаммов. Следовательно назначение препаратов римантадина (в том числе детского Орвирема) в настоящее время не рационально, так как они не обладают противовирусной активностью по отношению к актуальным штаммам вируса H1N1 pdm 2009 и не действуют на вирусы H3N2 и В, циркулирующие сейчас в мире. [64, 91, 154, 99].

С 1994 года начались исследования по разработке нового класса противовирусных препаратов - ингибиторов нейраминидазы — Занамивира и Осельтамивира. Механизм противовирусного действия которых, заключается в подавлении нейраминидазы вирусов гриппа типа А и В - фермента, катализирующего процесс высвобождения вновь образованных вирусных частиц из инфицированных клеток, при этом вирус не способен распространяться в другие клетки организма и инфицировать их [182]. В некоторых исследованиях было показано, что при гриппе В ингаляционный препарат Занамивир был более эффективен, чем Осельтамивир. Однако этот препарат не рекомендован к применению у детей до пяти лет, что снижает возможность его использования. Поэтому в настоящее время в педиатрической практике в качестве узконаправленного противовирусного препарата при гриппе наиболее распространен препарат осельтамивир (Тамифлю, Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцария), который разрешен к применению у детей с 1 года. Многими авторами доказано, что использование осельтамивира при лечении гриппа у соматически здоровых детей, у детей с сопутствующей патологией, а так же у ВИЧ-

инфицированных, особенно в первые 24 часа от начала заболевания, уменьшает длительность заболевания, продолжительность лихорадки и интоксикации, кашля, насморка и снижает частоту осложнений. [107, 108, 40, 48, 11, 30, 74, 68]. Осельтамивир обладает хорошей переносимостью, нежелательные явления возникают редко. Многие исследования свидетельствуют, что осельтамивир является эффективным и безопасным средством для лечения гриппа у детей старше 1 года [167, 145, 224, 47, 111, 228, 108].

Трудности назначения осельтамивира состоят в том, что он действует только на вирус гриппа, и неэффективен при респираторных инфекциях, вызванных другими вирусами, дифференциальная диагностика которых в первые сутки заболевания без лабораторного подтверждения вызывает затруднения у практических врачей. А высокая стоимость является причиной, необоснованно ограничивающей его использование. Данная ситуация требует разработки персонализированных подходов для назначения препаратов с узким спектром противовирусной активности [11, 30, 40, 47, 79, 108, 124].

При этом выраженная полиэтиологичность группы респираторных заболеваний диктует необходимость использования этиотропных средств, с широким спектром активности, обладающих прямым противовирусным действием и дополнительной иммуностимулирующей и интерферониндуцирующей активностью [8, 7, 93, 106]. Однако, эффективность данных препаратов ниже, чем препаратов с прямым противогриппозным эффектом.

Одним из таких препаратов является отечественный противовирусный препарат умифеновир (Арбидол, ОАО Фармстандарт, Россия). В конце 2013 года ВОЗ приняла решение о включении умифеновира в группу противовирусных препаратов прямого действия Анатомо-терапевтическо-химической классификации. По механизму противовирусного действия, он относится к ингибиторам слияния (фузии), взаимодействуя с

гемагглютинином вируса, препятствует слиянию липидной оболочки вируса и клеточных мембран, тем самым препятствуя проникновению вирусов в клетку. Умифеновир обладает интерферониндуцирующей активностью, стимулирует гуморальные и клеточные реакции иммунитета, фагоцитарную функцию макрофагов, повышает устойчивость организма к вирусным инфекциям [67, 18, 82, 133]. Многие исследования свидетельствуют о выраженной профилактической, клинической и экономической эффективности схем лечения и профилактики умифеновира. Показано, что прием умифеновира в комбинации со средствами симптоматической терапии позволяет сократить длительность симптомов респираторной инфекции и снизить частоту развития бактериальных осложнений, как следствие уменьшить частоту назначения антибактериальной терапии [14, 92, 116, 165, 43].

Стоит отметить, что к основным недостаткам современных препаратов с прямым противогриппозным действием относятся узкий спектр активности и формирование резистентных вирусных штаммов. Лекарственная устойчивость развивается при многократном применении препаратов [79, 124, 84, 31]. Так, в работе многих авторов изучалась чувствительность штаммов вирусов гриппа А и В к ремантадину, умифеновиру и осельтамивиру. Было установлено, что в сезон 2007–2008 гг. подавляющее число (77%) штаммов вируса гриппа А (H3N2) были резистентны к этим препаратам. По итогам эпидемиологического сезона гриппа 2009–2010 гг. была выявлена резистентность пандемического штамма вируса гриппа А (H1N1)pnd09 к ремантадину. Выявлены также штаммы гриппа А (H1N1)pnd09, несущие ответственность за резистентность к ингибитору нейраминидазы – осельтамивиру [84, 31, 36, 100, 78, 99].

Таким образом, полиэтиологичность ОРЗ и наличие недостатков препаратов с прямым противовирусным действием диктуют необходимость изучать безопасность и клиническую эффективность индукторов интерферона и рекомбинантных интерферонов при гриппе и других острых

респираторных вирусных инфекциях у детей [20, 44, 85]. Известно, что мощной преградой на пути вирусов является система интерферона. Эти белки обладают высокой активностью в отношении вирусов, ИНФ является естественным антибиотиком для вирусов [60, 65, 81, 109, 135]. В ответ на внедрение вируса в клетку она начинает активно вырабатывать интерферон, который, выделяясь в окружающую среду, защищает соседние еще здоровые клетки от инфицирования. При этом интерферон стимулирует выработку так называемого противовирусного белка, приводящего к подавлению синтеза вирусных белков, необходимых для размножения возбудителя. Подавляя репликацию нуклеиновых кислот вируса, интерферон не влияет на синтез нуклеиновых кислот в клетках хозяина. Он составляет первую линию защиты против вирусов, и начинает действовать еще до мобилизации других защитных сил организма. Однако ИНФ не элиминирует вирус из организма, а лишь подавляет его размножение на несколько дней и порой играет важную роль в установлении и поддержании персистенции вирусной инфекции [36, 156, 276].

Иммунные механизмы, которые включаются после реализации вирусной инфекции, направлены на ликвидацию зараженной вирусом клетки. На поверхности пораженных клеток экспрессируются антигены (фрагменты вирусных белков на поверхности клеток) и тогда стимулируется клеточный иммунитет. Инфицированные вирусом клетки активно фагоцитируются макрофагами и антиген-презентирующими клетками (очень сходными с макрофагами). После этого информация передается Т-хелперам, которые в процессе выздоровления от вирусной инфекции играют решающую роль. Т-хелперы секретируют ИЛ-2 и стимулируют пролиферацию цитотоксических Т-лимфоцитов. Последние узнают чужеродные антигены и убивают инфицированную клетку. Получив информацию от макрофагов, они становятся специфическими для данного вируса. Из Т-хелперов формируются клетки памяти. Цитотоксические клетки циркулируют в различных органах и тканях, отыскивая своего специфического возбудителя.

Эти лимфоциты способны реагировать на сочетание вирусного антигена и молекулы HLA класса I. Практически все клетки нашего организма несут на себе молекулы данного класса гистосовместимости, потому что все они могут быть инфицированы вирусами. Цитотоксические лимфоциты появляются уже через 3-5 суток после заражения и сохраняются до 2-х месяцев [185, 231, 233].

НК-клетки, являясь естественными киллерами, так же способны убивать инфицированные вирусами клетки. Выделяя ферменты, они лизируют клетку с антигенной структурой. При этом участие комплемента или антител не обязательно (в присутствии последних цитотоксическая активность естественных киллеров возрастает). В отличие от цитотоксических лимфоцитов, НК-клетки разрушают инфицированные клетки без ограничений по HLA системе. Уничтожение естественными киллерами инфицированных вирусами клеток относится к не специфическим реакциям [36, 79, 127].

Главная цель противовирусной защиты – инактивация свободно циркулирующего вируса и уничтожение зараженных вирусом клеток, способных выделять новые генерации вируса. За инактивацию свободного вируса отвечают вируснейтрализующие специфические антитела, вырабатываемые В-клетками. Для запуска данного процесса необходима информация от макрофага, представляющего на своей поверхности Ag после фагоцитоза вируса, к В-лимфоциту о данном антигене и выработка макрофагом ИЛ-1, который является фактором роста и дифференцировки Т-хелперов. Т-хелперы выделяют фактор роста и дифференцировки В-лимфоцитов (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6), цитотоксических Т-клеток (ИЛ-2) и ИНФ гамма. Стимулированные В-клетки дифференцируются в плазматические клетки и клетки памяти. Последние навсегда сохраняют информацию об антигенной структуре данного вируса и мигрируют во все органы и ткани. [4, 153, 81].

Плазматические клетки начинают вырабатывать специфические антитела против данного вируса. Сначала вырабатываются иммуноглобулины класса М, они обладают меньшей степенью активности, но появляются раньше других классов иммуноглобулинов. Спустя некоторое время накапливаются антитела классов G и A. Каждая плазматическая клетка секретирует иммуноглобулины определенного класса. Некоторые вирусы наиболее чувствительны именно к этому звену иммунной защиты [44, 60, 65, 127].

Доказана вируснейтрализующая активность sIgA. Антитела данного класса способны распознавать те же Ag вирусов, что и IgG-антитела. Они взаимодействуют с гликопротеинами вируса респираторно-синцитиальной инфекции, вируса Эпштейн-Барр и гемагглютинином вируса гриппа. Механизм вируснейтрализующего действия пока не совсем ясен, но известно, что в отношении вируса гриппа высокие концентрации полимерных молекул IgA (мономерные молекулы такой активностью не обладают) блокируют прикрепление вируса к клеточной стенке, а низкие – ингибируют внутриклеточную репликацию вируса. Таким образом, секреторный иммуноглобулин класса А является одним из основных показателей местного иммунитета [36,156, 4, 152, 81].

Препарат циклоферон (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», Россия) являясь низкомолекулярными индукторами интерферона, обладают широким спектром биологической активности (противовирусной, иммуномодулирующей). Действие которых, направленно на подавление репродукции вируса на ранних сроках инфекционного процесса, снижая вирулентность вирусного потомства, за счет образования так называемых дефектных вирусных частиц (ДИ-частицы), не обладающих инфекционной активностью [34, 42, 46, 110].

Доказано, что противовирусные иммуностимулирующие препараты сокращают продолжительность основных симптомов заболевания, предупреждают развитие осложнений и могут быть рекомендованы к

применению в педиатрической практике для лечения гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций [51, 18, 44, 21, 110, 121, 122, 120, 106]. Однако их назначение часто затрудняется нежеланием родителей использовать иммуностропные препараты в лечении ОРЗ у детей. А их необоснованное и бесконтрольное назначение может навредить здоровью детей.

В литературе имеется достаточно публикаций посвященных оценке эффективности рекомбинантных интерферонов в лечении детей с ОРЗ. В нашей стране широко применяется отечественный препарат Виферон (ООО «Ферон», Россия), альфа-2b человеческий рекомбинантный интерферон обладает противовирусными, иммуномодулирующими, антипролиферативными свойствами, подавляет репликацию РНК- и ДНК-содержащих вирусов. Иммуномодулирующие свойства интерферона альфа-2b связаны с усилением фагоцитарной активности макрофагов и увеличением специфической цитотоксичности лимфоцитов к клеткам-мишеням. В присутствии аскорбиновой кислоты и альфа-токоферола ацетата возрастает специфическая противовирусная активность интерферона альфа-2b, усиливается его иммуномодулирующее действие, что позволяет повысить эффективность собственного иммунного ответа организма на патогены. [134, 72, 16, 1]. При применении препарата повышается уровень секреторных иммуноглобулинов класса А, нормализуется уровень иммуноглобулина Е, происходит восстановление функционирования эндогенной системы интерферона альфа-2b. Отмечено, что у детей, больных ОРВИ, получавших препарат Виферон (ООО «Ферон», Россия) в виде ректальных суппозиторий, в сравнении с пациентами, получавшими только базовую терапию, сокращалась длительность пребывания больного в стационаре, заболевание протекало в более легкой форме, уменьшалась продолжительность лихорадки, катарального синдрома, реже регистрировались бактериальные осложнения. Многие авторы уделяют внимание изучению эффективности различных схем дозирования

рекомбинантных интерферонов, позволяющих достичь более выраженных клинических и иммунологических эффектов при лечении гриппа и острых респираторных инфекций [46, 130, 109, 60].

При этом большое количество работ посвящены изучению эффективности препаратов в лечении острых респираторных заболеваний в зависимости от этиологии заболевания и возраста детей. В то же время в литературе имеются только единичные работы, изучающие сравнительную эффективность этиотропных препаратов с различным механизмом действия, применяемых на современном этапе в педиатрической практике для лечения гриппа и ОРВИ другой этиологии [10, 133].

Встречаются противоречивые данные об эффективности одних и тех же препаратов. Так в некоторых работах получены данные о сопоставимости эффективности осельтамивира с умифеновиром у детей при гриппе [10, 122, 100]. В других наиболее выраженный эффект получен от использования осельтамивира [72, 99, 35].

При сравнительном исследовании эффективности противовирусных препаратов при гриппе – умифеновира и Виферона, доказана клиническая эффективность этих препаратов при купировании токсикоза и лихорадки, причем этот эффект превалировал при терапии гриппа умифеновиром и оба препарата положительно влияли на длительность респираторного синдрома [116, 72, 16].

Однако в других работах при сравнении эффективности терапии гриппа тех же препаратов, более выраженный клинический эффект отмечен при использовании Виферона, заключающийся в достоверном сокращении сроков нормализации температуры и исчезновении симптомов интоксикации, а так же укорочении длительности катаральных симптомов [50, 113, 111].

Стоит отметить, что в литературе практически отсутствуют работы по изучению фармакоэкономической эффективности противовирусных препаратов, особенно используемых в педиатрической практике. Встречаются единичные зарубежные фармакоэкономические исследования,

указывающие, что осельтамивир является наиболее экономически оправданным выбором лечения гриппа, как предполагаемого (во время эпидемий), так и лабораторно подтвержденного [199, 220].

Таким образом, приведенные в обзоре литературы разноречивые данные свидетельствуют о том, что интерес исследователей к проблеме острых респираторных заболеваний у детей в настоящее время достаточно высок. Это связано с их широким распространением, частым развитием осложнений и большим материальным ущербом. Особое внимание уделяется поиску эффективной этиотропной терапии ОРЗ у детей. Однако, учитывая немногочисленные и противоречивые сведения по сравнительной эффективности противовирусных препаратов в педиатрической практике и отсутствие обоснованного алгоритма выбора стартовой этиотропной терапии при острых респираторных заболеваниях у детей, сохраняется необходимость дальнейшей работы в данном направлении и поиске решений данной проблемы.

Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Объект исследования

Исследование проводилось на кафедре детских инфекционных болезней Воронежской государственной медицинской академии имени Н.Н. Бурденко на базе БУЗ ВО «Областная детская клиническая больница №2» г. Воронежа в 4 этапа.

На первом этапе исследования для изучения эпидемиологии острых респираторных заболеваний у детей с целью установления региональных особенностей циркуляции возбудителей, как одного из ключевых моментов выбора стартовой терапии, из 37538 детей, поступивших на лечение в специализированный стационар с ОРЗ в ходе комплексного обследования, выделена группа 670 пациентов в возрасте от 1 месяца до 15 лет с уточненной этиологией заболевания. Возрастная структура пациентов была следующей: 110 человек (16,4%) дети до 1 года, 213 детей (31,8%) в возрасте от года до 3 лет, 214 человек (31,9%) от 3 до 7 лет и 133 ребенка (19,9%) старше 7 лет. Мальчики составили 56,3% (377 человек), девочки 43,7% (293 человека).

При анализе этиологической структуры острых респираторных заболеваний среди больных госпитализированных в стационар в 2009 - 2013 годах выявлено, что ведущая роль принадлежит гриппу 39,6% (265 человек), при этом на долю гриппа А приходилось 32,9% (221 человек) от всех лабораторно подтвержденных ОРВИ, грипп В был зарегистрирован у 44 человек (6,7%). Вторую позицию по частоте диагностики занимал парагрипп – 203 человека (30,3%), при этом преобладал 3 тип – 13,1%, парагрипп 1 типа составил – 6,1%, 2 типа – 11%. Реже диагностировалась аденовирусная инфекция - 121 человек (18,1%), респираторно-синцитиальную инфекцию (РС - инфекцию) перенесли – 62 человека (9,3%). У 19 детей (2,8%) заболевание протекало в виде микст-инфекции, причем в 2/3 случаев в ассоциации с вирусом парагриппа.

На втором этапе исследования были отобраны 250 детей, для изучения клинических особенностей течения заболевания с целью выявления симптомокомплексов, играющих ключевую роль в выборе этиотропной терапии при ОРЗ. Особенности течения изучены при наблюдении за 164 детьми с гриппом, 41 ребенком с парагриппом, 25 детьми с аденовирусной инфекцией и 20 детьми с респираторно-синцитиальной инфекцией.

В дальнейшем были выделены ключевые клинические синдромы влияющие на выбор стартовой этиотропной терапии и на третьем этапе сформированы 3 группы пациентов с учетом клинико-эпидемиологических особенностей течения заболевания. Первую группу составили 112 детей с верифицированным гриппом, во вторую группу вошли 110 детей с ОРЗ не гриппозной этиологии с обязательным наличием в клинической картине заболевания гриппоподобного синдрома (острое начало заболевания, преобладание токсических проявлений над катаральными в первые дни болезни, наличие трахеита или ларинготрахеита), в 3 группе наблюдалось 116 детей с клинической картиной ОРЗ без гриппоподобного синдрома.

Лечение детей с ОРЗ было комплексным и включало лечебно-охранительный режим, лечебное питание, противовирусную, симптоматическую, антибактериальную терапию в случаях развития бактериальных осложнений, по показаниям проводилось физиолечение.

В зависимости от проводимой этиотропной терапии дети I группы с лабораторно подтвержденным гриппом (112 человек) были разделены на четыре сопоставимые по полу и возрасту подгруппы. В лечении первой подгруппы (28 человек) помимо стандартной терапии с первого дня заболевания входило назначение противовирусного препарата осельтамивир (Тамифлю, Ф.Хоффман-Ля Рош Лтд., Швейцария) в форме капсул и порошка для приготовления суспензии для приема внутрь. Тамифлю – селективный ингибитор нейраминидазы вирусов гриппа. Его активный метаболит (осельтамивира карбоксилат) селективно подавляет нейраминидазы вирусов гриппа А и В, выход вирусов из инфицированных клеток, репликацию вируса

и его патогенность *in vivo*, уменьшает выделение вирусов гриппа из организма. Суспензию осельтамивира получали дети до 7 лет 2 раза в сутки, дозировка рассчитывалась с учетом веса ребенка (вес ребенка ≤ 15 кг – 30 мг, $>15-23$ кг – 45 мг, $>23-40$ кг – 60 мг), капсулы осельтамивира в дозировке 75 мг 2 раза в сутки получали дети старше 7 лет, курс лечения составлял 5 дней.

Вторая подгруппа пациентов (27 человек) помимо традиционной терапии получала отечественный препарат умифеновир (Арбидол, ОАО Фармстандарт, Россия). Механизм действия умифеновира связан с ингибированием слияния липидной оболочки вируса с клеточными мембранами при контакте вируса с клеткой, кроме того он обладает интерфероноиндуцирующими свойствами, стимулирует гуморальные и клеточные реакции иммунитета. Дозировка препарата зависела от возраста пациента: дети от 3 до 6 лет получали 0,05 г, от 6 до 12 лет – 0,1 г, старше 12 лет – 0,2 г 4 раза в сутки, внутрь в течение 5 дней.

В протокол лечения третьей подгруппы детей (29 человек) наряду со стандартной терапией входило назначение рекомбинантного интерферона α -2b (Виферона). Виферон® - рекомбинантный интерферон α -2b (ООО «Ферон», Россия) в форме ректальных свечей, содержащий витамин Е и С. «Виферон-1» - препарат, обладающий иммуномодулирующим эффектом. Виферон способен активировать противовирусный иммунитет через интерфероновый механизм, а также модулировать иммунологическую реактивность, преимущественно Т-клеточный иммунитет. Кроме этого виферон способен купировать воспалительные реакции, не обладая при этом побочными эффектами. Свечи Виферон-1 (150 000 МЕ интерферона α -2b) получали дети младше 7 лет, Виферон-2 (500 000 МЕ α -2b) - старше 7 лет по 1 суппозиторию 2 раза в сутки с интервалом 12 часов в течение 5 дней.

Группу контроля составили дети с подтвержденным гриппом (28 человек), в схему лечения которых противовирусные препараты не включались.

Фармакоэкономическая эффективность оценивалась у 72 больных. Учитывая возрастные ограничения препаратов группы были рандомизированы по возрасту – дети от 1 года до 3 лет по 6 человек (33,3%) в каждой группе, от 3 до 7 лет по 9 человек (50%), старше 7 лет – по 3 ребенка (16,7%).

В зависимости от проводимой этиотропной терапии дети II группы с ОРЗ и наличием гриппоподобного синдрома (110 человек) были так же разделены на четыре сопоставимые подгруппы.

Первая подгруппа пациентов (26 человек) помимо традиционной терапии получала препарат умифеновир (Арбидол). В протокол лечения второй подгруппы детей (28 человек) наряду со стандартной терапией входило назначение рекомбинантного интерферона α . В третью подгруппу вошли дети (26 человек) получавшие в составе комплексной терапии индукторы интерферона (Циклоферон и Изопринозин). Циклоферон (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», Россия) является низкомолекулярным индуктором интерферона, что определяет широкий спектр его биологической активности (противовирусной, иммуномодулирующей, противовоспалительной и др.). Циклоферон эффективен в отношении вирусов гриппа и других возбудителей острых респираторных заболеваний. Обладает противовирусным действием, подавляя репродукцию вируса на ранних сроках (1-5е сутки) инфекционного процесса, снижая инфекционность вирусного потомства, приводя к образованию дефектных вирусных частиц. Повышает неспецифическую резистентность организма в отношении вирусных и бактериальных инфекций. Препарат индуцирует высокие титры интерферона в органах и тканях, содержащих лимфоидные элементы (селезенка, печень, легкие), активирует стволовые клетки костного мозга, стимулируя образование гранулоцитов. Циклоферон активирует Т-лимфоциты и естественные киллерные клетки, нормализует баланс между субпопуляциями Т-хелперов и Т- супрессоров.

Изопринозин (инозин пранобекс) производства «Тева Фармацевтические Лтд» (Израиль), является синтетическим производным пурина, обладающий иммуностимулирующей активностью и неспецифическим противовирусным действием. Изопринозин восстанавливает и усиливает функцию клеток иммунной системы, модулирует иммунный ответ по клеточному типу, стимулирует продукцию антител и цитокинов, повышает функциональную активность макрофагов, нейтрофилов, лимфоцитов и НК-клеток. Изменяя стереохимическую структуру рибосом, подавляет синтез вирусных белков, тем самым тормозит репликацию ДНК- и РНК-содержащих вирусов, а также блокирует их репродукцию путем повреждения генетического аппарата.

Группу контроля составили дети с ОРЗ с гриппоподобным синдромом (30 человек), в схему лечения которых противовирусные препараты не включались.

Фармакоэкономическая эффективность при ОРЗ с ГПС оценивалась у 80 больных, в каждой группе дети были рандомизированы по возрасту, так дети от 3 до 7 лет составляли по 7 человек (35%) в каждой группе, от 3 до 7 лет – по 8 человек (40%), старше 7 лет по 5 человек (25%).

Дети III группы с ОРЗ без гриппоподобного синдрома (116 человек) были так же разделены на четыре сопоставимые подгруппы, в зависимости от проводимой этиотропной терапии.

Первая подгруппа пациентов (28 человек) помимо традиционной терапии получала умифеновир. В протокол лечения второй подгруппы детей (30 человек) наряду со стандартной терапией входило назначение рекомбинантного интерферона α . В третью подгруппу вошли дети (28 человек) получавшие в составе комплексной терапии индукторы интерферона (Циклоферон и Изопринозин).

Группу контроля составили дети с ОРЗ с гриппоподобным синдромом (30 человек), в схему лечения которых противовирусные препараты не включались.

Фармакоэкономическая эффективность при ОРЗ без ГПС оценивалась у 92 больных с учетом рандомизации групп по возрасту. Дети от 3 до 7 лет составили по 7 человек (30,5%) в каждой группе, от 3 до 7 лет по 11 человек (47,8%), старше 7 лет по 5 человек (21,7%).

Клиническая эффективность терапии оценивалась по динамике регресса основных проявлений заболевания (средняя продолжительность симптоматики в группах) и развитию осложнений.

На четвертом этапе на основе полученных данных обоснован дифференцированный подход к этиотропной терапии ОРЗ у детей с учетом эпидемиологических, клинических и фармакоэкономических аспектов и предложен алгоритма выбора стартовой этиотропной терапии для педиатров первичного звена.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

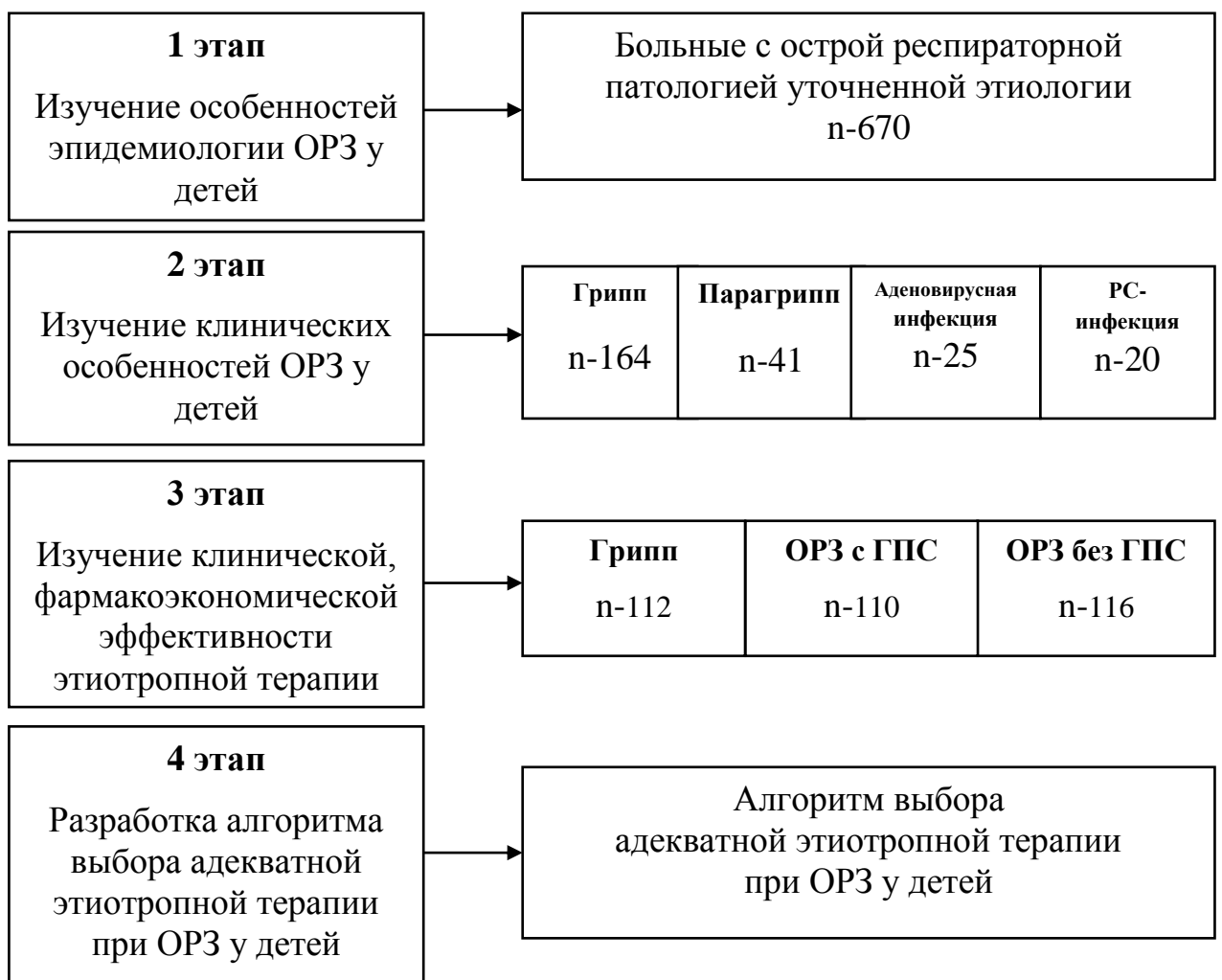


Рис. 1. Дизайн исследования.

2.2. Методы исследования

Всем больным ОРЗ осуществлялось комплексное обследование, проводилась сравнительная оценка результатов эффективности терапии. Клиническое обследование больных включало подробный сбор анамнеза жизни и заболевания, эпидемиологического анамнеза, оценку объективного состояния больных, осмотр специалистами по показаниям: инфекциониста, невролога, отоларинголога. Проводилось измерение артериального давления, частоты пульса, частоты дыхания. При необходимости пациентам делали рентгенографию легких, придаточных пазух носа, УЗИ органов брюшной полости и почек, ЭКГ.

У всех детей двукратно проводилось исследование периферической крови, при госпитализации и по окончании противовирусной терапии. Определялись 8 показателей гемограммы (гемоглобин, лейкоциты, палочкоядерные нейтрофилы, сегментоядерные нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, лимфоциты и моноциты) с использованием автоматического гематологического анализатора «Sysmex-XT-1800i» (Япония, 2006), и унифицированным методом на базе лаборатории БУЗ ВО ОДКБ №2 города Воронежа (зав. лаб. Кирьянова Л.В.).

Этиологический диагноз подтверждался выявлением вирусного антигена в мазках – отпечатках со слизистой оболочек нижних носовых раковин (где находится основная диагностическая ткань для детекции вирусов – цилиндрический мерцательный эпителий) методом иммунофлюоресцентной микроскопии (ИФМ). ИФМ проводится в несколько этапов: приготовление фиксированных препаратов, формирование на фиксированных репаратах иммунохимических комплексов, содержащих флюоресцентную метку, удаление неспецифически связавшихся антител и микроскопическая визуальная детекция вирусных антигенов.

Молекулярно-биологическое исследование методом ПЦР с целью определения РНК вирусов гриппа осуществляли с помощью тест-систем

«АмплиСенс® Influeza virus A/B, A/H1 – swine - FL» производства Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека с аналитической чувствительностью 10^2 копий/мл. Выявление генетического материала включало в себя три этапа: экстракцию нуклеиновой кислоты из образцов клинического материала, амплификацию участков ДНК данных микроорганизмов и гибридазационно-флюоресцентную детекцию, которая проводится непосредственно в ходе ПЦР в режиме «реального времени».

Серологическое исследование проводилось с помощью реакции нейтрализации методом парных сывороток. Кровь забирали из вены в стерильную пробирку без антикоагулянтов и консервантов в объеме 1-2 мл на 1-2 день с момента поступления в стационар и спустя 7-14 дней. Сыворотку собирали после ретракции сгустка до наступления гемолиза. Полученную сыворотку инактивировали 30 минут при температуре 56°C и исследовали в одном опыте обе пробы одновременно. Сыворотку, взятую в острый период болезни, разводили с 1:2 до 1:256, а в период реконвалесценции до 1:1280. К каждому разведению добавляли по 100 доз вируса и после инкубации в термостате и выдерживания в холодильнике учитывали цитопатогенное действие в парных сыворотках. Положительным считалось нарастание в сыворотке антител в 4 и более раз. Исследования осуществлялись в вирусологической лаборатории Центра госсанэпиднадзора Воронежской области (зав. лаб. О.Т. Агеева).

При расчете фармакоэкономической эффективности нами рассчитывались прямые медицинские расходы связанные со стоимостью этиотропных препаратов, антибактериальных препаратов при развитии осложнений и симптоматических средств, а так же длительность пребывания больного в стационаре с учетом стоимости одного койко-дня. Стоимость клиничко-лабораторных и диагностических исследований не учитывалась. Прямые расходы рассчитывали по медико-экономическим стандартам

стационарной помощи больным данной категории и ценам на медикаменты в аптечной сети. Стоимость лекарственных препаратов определяли с учетом назначенной дозировки и курса лечения. Расчеты осуществляли на одного ребенка участвующего в исследовании. При этом нами использовался метод минимизации затрат (cost minimization analyses - CMA), который выбран для сравнения различных вариантов этиотропной терапии по идентичным критериям. Это стандартизованный объективный метод анализа лекарственной терапии, который использует с одной стороны критерии стоимости, с другой – клинические показатели.

$$CMA = DC_1 - DC_2, \text{ где}$$

CMA – показатель разницы затрат

DC₁ – затраты при применении 1 метода лечения

DC₂ – затраты при применении 2 метода лечения

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакетов прикладных программ «STATISTICA version 6.1» и лицензионных программных средств Microsoft Excel, входящих в состав пакета программ Microsoft Office 2007. Количественные данные представлялись в виде Me (медианы), размаха (min; max) и интерквартильного размаха процентилей [25%;75%]. Для оценки существенности различий использовали критерии Фишера, U-test Mann-Whitney. Для анализа корреляции применяли коэффициент корреляции Paerson с интерпретацией полученных значений согласно Rea & Parker. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ

3.1 Роль респираторных вирусов в развитии ОРЗ у детей

Нами проанализирована этиологическая структура острых заболеваний респираторного тракта у детей, приводящих к госпитализации, по данным Областной детской клинической больницы №2 города Воронежа (БУЗ ВО «ОДКБ№2») за 5 лет. С 2009 по 2013 годы в больницу поступило 37538 детей с острыми заболеваниями респираторной системы (таблица 1).

Таблица 1.

Этиологическая структура острых заболеваний респираторного тракта у детей, приводящих к госпитализации по данным БУЗ ВО «ОДКБ№2»

		2009		2010		2011		2012		2013	
		п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
J10.0 J10.1 J10.8	Грипп, вирус идентифицирован	171	2,7	20	0,3	70	0,9	9	0,1	20	0,2
J11.0- J11.1	Грипп, вирус не идентифицирован	251	3,9	101	1,4	261	3,5	79	1	148	1,6
J20.4 J21.0 J21.8 J20.5	ОРВИ уточненной этиологии	2	0,03	5	0,06	12	0,2	1	0,01	1	0,01
J00 J04.0 J04.1 J04.2 J05.0 J06.8 J06.9 J20.9 J21.9 J22 B34.0	ОРВИ неуточненной этиологии	5283	82,9	6354	88,9	6470	86,8	6807	89,7	8049	89,7
A49.3 J20.0	Респираторный микоплазмоз	7	0,1	1	0,01	3	0,04	4	0,05	5	0,06
A74 A74.9	Хламидийная инфекция	28	0,4	12	0,2	15	0,2	5	0,07	-	-
J12.0	Пневмонии	15	0,2	5	0,06	20	0,3	7	0,1	10	0,1

J12.1	уточненной этиологии										
J12.2											
J13											
J15.1											
J15.2											
J15.3											
J15.7											
J16.0											
J16.8											
J12.9	Пневмонии неуточненной этиологии	201	3,2	256	3,6	317	4,3	439	5,8	493	5,5
J15.9											
J18.0											
J18.1											
J18.8											
J03.0	Острый тонзиллит уточненной этиологии	270	4,2	222	3,1	227	3,1	133	1,7	134	1,5
J03.8											
J03.9	Острый тонзиллит неуточненной этиологии	142	2,2	186	2,6	148	2	106	1,4	113	1,3
J01.0	Острый синусит	2	0,03	1	0,01	1	0,01	-	-	-	-
	Всего	6370	100	7150	100	7453	100	7592	100	8973	100

По данным статистического отчета наиболее частой причиной госпитализации детей в стационар при острых респираторных заболеваниях являются ОРВИ. На долю внутриклеточных возбудителей приходится 0,01-0,4%, несмотря на комплексное обследование детей в специализированном областном стационаре высоким остается процент неуточненной этиологии ОРЗ.

Однако, при детальном анализе медицинской документации, количество этиологически подтвержденных заболеваний респираторного тракта значительно выше. Так подтвержденный грипп в 2012 и в 2013 годах по историям болезни составил по 29 случаев. При ОРВИ другой этиологии за последние 5 лет по данным медицинской документации (истории болезни), диагноз был подтвержден лабораторно у 386 пациентов, в то время как данные статистики содержат информацию только о 21 случае ОРВИ уточненной этиологии. Это связано с недостаточным применением экспресс-методов диагностики и поздним получением результатов рутинного

лабораторного обследования, наиболее часто применяемого в практическом здравоохранении (ретроспективная диагностика при вирусологическом обследовании, серологическое подтверждение по нарастанию титров Ат и др.). Средний койко-день составляет $8,1 \pm 0,24$, а этиологическое подтверждение зачастую приходит через 2-3 недели. Поздняя этиологическая верификация диагноза затрудняет не только проведение правильного статистического учета этиологии ОРЗ, но и проведение раннего этиотропного лечения у детей с ОРЗ.

Сложившаяся ситуация требует дифференцированного подхода к клинической диагностике ОРЗ, позволяющей до лабораторной верификации проводить правильную этиотропную терапию. С этой целью мы проанализировали особенности течения наиболее часто встречающихся острых респираторных заболеваний у детей – грипп и ОРВИ у 670 детей, у которых в ходе комплексного обследования была уточнена вирусная этиология ОРЗ.

Среди детей, госпитализированных в стационар в 2009 - 2013 годах лидирующую позицию в структуре острых респираторных заболеваний с уточненной этиологией занимал грипп - 39,6% (265 человек), при этом на долю гриппа А приходилось 32,9% (221 человек) от всех лабораторно подтвержденных ОРВИ, грипп В был зарегистрирован у 44 человек (6,7%). Вторую позицию по частоте диагностики занимал парагрипп – 203 человека (30,3%), при этом преобладал 3 тип – 13,1%, парагрипп 1 типа составил – 6,1%, 2 типа – 11%. Реже диагностировалась аденовирусная инфекция - 121 человек (18,1%), респираторно-синцитиальную инфекцию (РС - инфекцию) перенесли – 62 человека (9,3%). У 19 детей (2,8%) заболевание протекало в виде микст-инфекции, причем в 2/3 случаев ведущую роль играл вирус парагриппа. Этиологическая расшифровка острых респираторных вирусных заболеваний представлена в таблице 2.

Таблица 2.

Этиологическая структура ОРВИ среди госпитализированных детей
за 2009-2013 годы

	2009		2010		2011		2012		2013		Всего	
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
Грипп А	131	62,4	12	14	32	23,2	22	20,8	29	21,4	221	32,9
Грипп В	-	-	3	3,5	29	21	7	6,6	5	3,7	44	6,7
Аденовирусная инфекция	38	18,1	25	29,1	19	13,7	20	18,9	19	14,1	121	18,1
Парагрипп 1 тип	1	0,5	11	12,8	12	8,7	10	9,4	7	5,2	41	6,1
Парагрипп 2 тип	9	4,3	6	6,9	31	22,5	19	17,9	9	6,7	74	11
Парагрипп 3 тип	10	4,7	13	15,1	11	8	17	16	37	27,4	88	13,1
РС-инфекция	9	4,3	12	14	4	2,9	11	10,4	26	19,3	62	9,3
Микст-инфекция	12	5,7	4	4,6	-	-	-	-	3	2,2	19	2,8
Итого	210	100	86	100	138	100	106	100	135	100	670	100

Из таблицы видно, что значение различных вирусов в развитии ОРВИ у детей зависит от года наблюдения. В 2009 году грипп АН1N1sw2009 составил 62,4% (131 человек) ($p < 0,001$), тогда как в последующие годы с 2010 по 2013 эта цифра составляла от 14 до 21,4%. Снижение заболеваемости гриппом, вероятно, связано не только с формированием иммунной прослойки к данному вирусу, но и с усилением противоэпидемических мероприятий и более широким введением вакцинации против гриппа в постпандемический период.

Рост доли гриппа В отмечался в 2011 году, когда в структуре острых респираторных заболеваний он составил 21% ($p < 0,001$), что в 4-6 раз выше чем в другие эпидемические сезоны. Уровень заболеваемости аденовирусной инфекцией за 5 лет составлял от 13,7% до 18,1%, и только в 2010 году превысил этот порог почти на 10%. Отмечен так же резкий рост РС-инфекции в 2013 году до 20%. В структуре парагриппа в разные годы преобладали разные вирусы, так в 2010 и 2013 годах превалировал вирус 3

типа 15,1% и 28,5% соответственно, в 2011 и 2012 годах – вирус 2 типа (22,5% и 17,9%).

В период пандемии гриппа АН1N1/калифорния/09 с появлением нового штамма вируса произошла смена привычного для гриппа эпидемического сезона в регионе с января-марта (1-10 неделя) на август-ноябрь (с пиком на 45-48 неделе). При этом сроки сезонного повышения заболеваемости совпадают с данными по центральному федеральному округу (ЦФО). Однако в дальневосточном федеральном округе типичный подъем заболеваемости гриппом наблюдается на 6-9 неделе года, а в период пандемии 2009 года несмотря на выявление там первых завозных случаев гриппа АН1N1sw2009, повышение заболеваемости гриппом отмечалось на 2 месяца позже, чем в ЦФО. Отмечено так же, что в эпидемический сезон гриппа до 1/3 ОРВИ у детей (32,7%) приходится на негриппозные вирусные инфекции, при этом аденовирусная и РС инфекции чаще начинают регистрироваться в период снижения заболеваемости гриппом, парагрипп же в течение года регистрируется практически с одинаковой частотой от 5,5% до 11,6% ежемесячно (рисунок 2).

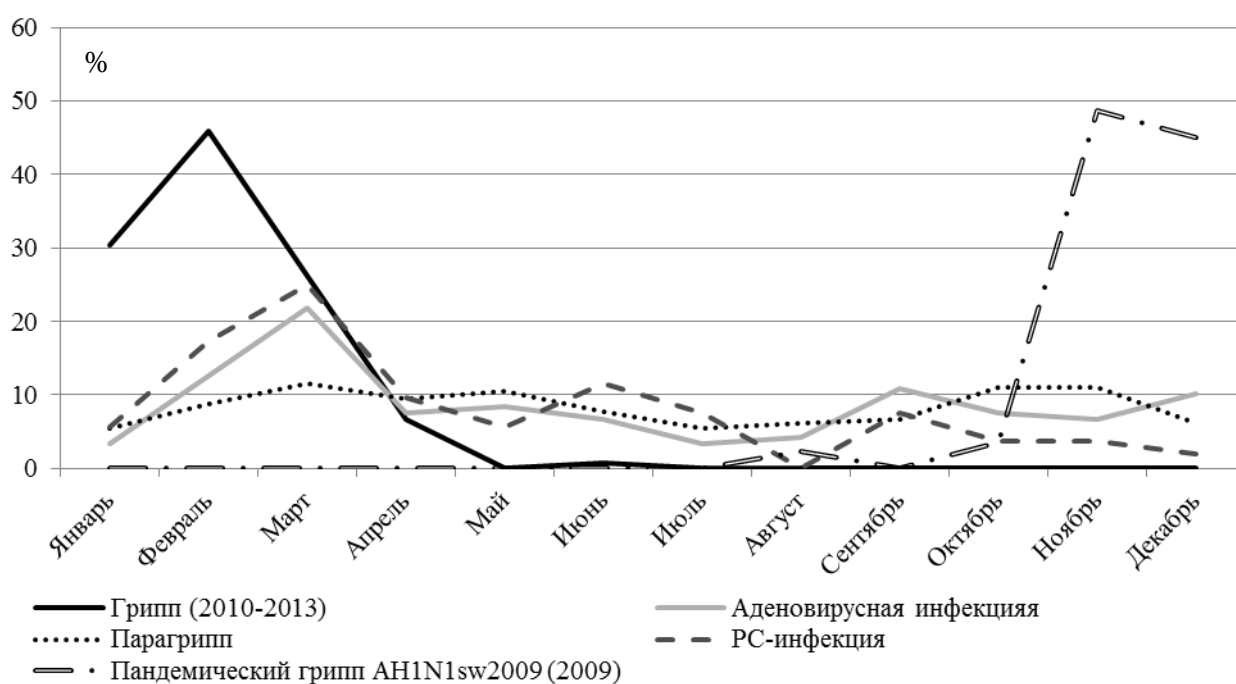


Рис.2. Сезонность выявления респираторных вирусов у детей госпитализированных с клиникой ОРВИ.

Независимо от года наблюдения грипп чаще регистрировался у детей дошкольного и школьного возраста (32,8% – 65%), что, видимо, связано с наибольшим числом контактов при посещении ими организованных детских коллективов. Дети первого года жизни в структуре госпитализированных детей гриппом составляли в разные годы наблюдений только 6,6 - 10,4%, пациенты до 3 лет – 20,7 – 37,7%. С парагриппом чаще госпитализировались дети в возрасте от 1 года до 7 лет. РС-инфекция регистрировалась у детей до 3 лет в 53 – 77,8% в разные годы наблюдений, причем в 2011 году не было отмечено ни одного случая заболевания среди детей раннего возраста (рис. 3).

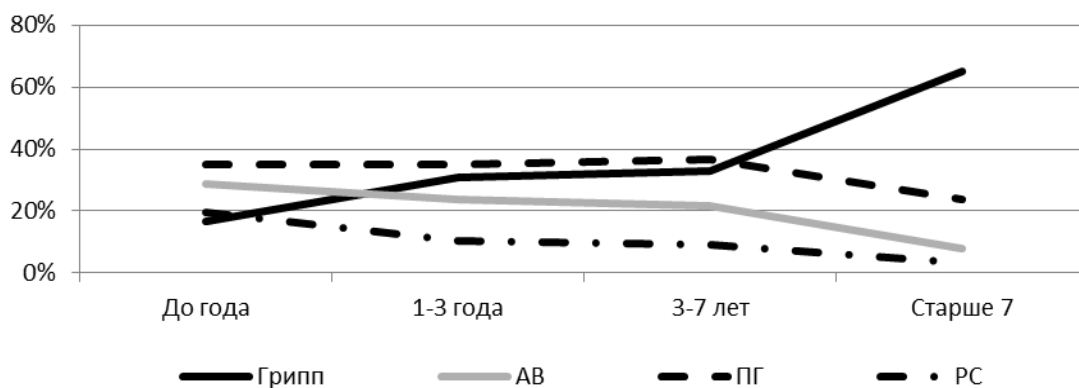


Рис.3. Возрастная структура ОРВИ у детей.

Резюме. В ходе комплексного обследования детей с ОРЗ уточнить этиологию заболевания удастся только в 1% случаев, при этом по данным статистики эти цифры еще ниже из-за поздней верификации этиологии, связанной с особенностями лабораторной диагностики. В структуре острых респираторных заболеваний с уточненной этиологией у детей ведущая роль принадлежит гриппу и другим респираторным вирусам. Этиологическая структура ОРВИ зависит от года наблюдения и возраста пациентов. Выраженная сезонность, помогающая в верификации диагноза, отмечается только при гриппе.

3.2 Особенности клинических проявлений при острых респираторных вирусных заболеваниях у детей

3.2.1 Ведущие клинические синдромы острых респираторных заболеваний у детей.

Острые респираторные заболевания протекают с катаральными и общетоксическими проявлениями и отличаются локализацией и выраженностью поражения различных отделов респираторного тракта. Известно, что при гриппе наиболее типичным является острое начало заболевания с высокой лихорадкой, скудными катаральными явлениями в 1-3 дня болезни с поражением гортани и трахеи (гриппоподобный синдром). В ходе наблюдения за 164 детьми с гриппом, из них 53 больных сезонным гриппом типа А (23 ребенка с H1N1 и 30 с H3N2), госпитализированных в эпидемический сезон осень 2008 - весна 2009гг. (I группа), 82 больных гриппом штамма А/H1N1 sw1 2009 г. (II группа) и 29 пациентов с сезонным гриппом типа А (25 детей с H1N1 sw1 и 4 с H3N2), поступивших в эпидсезон 2013 года (III группа) отобранных методом случайной выборки.

Лихорадка имела место практически у всех детей с гриппом А (98,8 – 100%). Однако фебрильная лихорадка в 1 – 2 сутки заболевания отмечалась достоверно чаще у детей больных сезонным гриппом 2008 года – 96,2% ($p < 0,05$), против 84,1% при пандемическом гриппе и 86,2% при сезонном гриппе 2013 года, что может быть связано с настороженностью и более широким обследованием населения в пандемический и постпандемический периоды. Субфебрилитет в течение всего периода болезни сохранялся у 7,3% при гриппе А/H1N1sw1 2009 и у 1,9 и 6,9% детей при сезонном гриппе 2008-2009 годов и 2013 года соответственно. Дольше лихорадка сохранялась при сезонном гриппе 2008-2009 года и составила 6 [4;7] дней ($p < 0,05$), против 5 [3;6] дней при пандемическом гриппе и 5 [4;5] дня при гриппе 2013 года. У большинства детей в допандемический период и в период пандемии длительность лихорадки составила 4 дня, а в постпандемический – 5, что связано с более поздней госпитализацией детей в 2013 году в 2,3 раза в

сравнении с 2009 годом и в 2,1 раза с 2008 г. и, соответственно, с более поздним началом рациональной терапии.

Наличие двухволнового характера течения лихорадки так же чаще наблюдалось при гриппе А 2008 – 9,4% (5 человек), из них у 2 детей наблюдались осложнения в виде синусита и бронхита. Во II группе этот процент составил - 7,3% (6 человек), но при этом у всех регистрировались осложнения, в III группе – только у 1 ребенка с не осложненным течением гриппа отмечалась двухволновая лихорадка.

Во всех группах у детей с гриппом А отмечались симптомы токсикоза с первых суток болезни, только у 2,4% больных (2 ребенка) пандемическим гриппом токсические проявления не регистрировались. Эти дети имели в анамнезе указание на контакт с детьми с подтвержденным гриппом А/Н1N1sw1 2009, однако в клинической картине имело место постепенное начало заболевания с появления насморка и редкого кашля, при этом у одного ребенка в возрасте 4 месяцев во время болезни не отмечалось повышения температуры тела, но наблюдалось развитие обструктивного синдрома.

Судорожный синдром наблюдался у детей в возрасте от 1,5 до 5 лет всех групп в 6,9% - 8,5%. У 7 детей (4,3%) судороги носили тонико-клинический характер, а у 4,9% (8 детей) - клонический. У всех детей судороги возникали однократно в 1-2 сутки заболевания на высоте лихорадки, при отсутствии фоновой патологии со стороны ЦНС.

Геморрагический синдром в виде петехиальной сыпи на лице, шее и верхней половине туловища отмечался у 12,2% (10 детей) при пандемическом гриппе, у 5,6% детей (3 человека) I группы и у 10,3% (3 ребенка) III группы. При этом у большинства детей 6,7 % (11 человек) появление сыпи возникало на 2-3 сутки болезни, а у 5 (3%) детей на 4 сутки. Сыпь сохранялась 3 [2,75;4] дня и чаще угасала на 5-6 сутки болезни. Носовые кровотечения отмечались однократно на высоте лихорадки в 1-2

сутки болезни только у 2 детей (2,4%) с АН1N1sw1 2009 и у 1 ребенка (1,9%) с сезонным гриппом 2008 года, это были дети в возрасте 6 – 9 лет.

Катаральный синдром при гриппе А проявлялся в виде кашля, заложенности носа и/или ринореи. При этом достоверно чаще кашель регистрировался при пандемическом гриппе – 90,2% ($p < 0,01$), по сравнению с сезонным гриппом 2013 года (65,5%), и гриппом 2008 года (75,5%, $p < 0,05$). Заложенность носа и ринорея чаще отмечались у больных в I группе – 58,5%, против 36,6% во II группе и 20,7% в III группе.

Поражение гортани и трахеи как одного из наиболее типичных проявлений при гриппе чаще наблюдалось у детей с сезонным гриппом 2008 года - 26,4%, против 9,8% при пандемическом гриппе и 6,9% при гриппе 2013 года ($p < 0,05$). Развитие обструктивного синдрома отмечалось у детей всех групп в 6,9 - 11,9% случаев. При этом длительность сохранения аускультативных изменений в легких составила 11 [8;15] дней у детей во II группе и 10 [8;11] дней в I группе, у 2 детей III группы обструкция сохранялась 7 и 8 дней.

ГПС (гриппоподобный синдром) регистрировался при сезонном гриппе 2008 года - 88,7%, при пандемическом гриппе - у 81,7% детей, а в 2013 году наличие ГПС наблюдалось только у 72,4% детей, что может быть связано с более широким обследованием больных с поражением респираторного тракта и особой настороженностью в отношении гриппозной инфекции, позволяющее выявлять нетипичное течение гриппа. Таким образом у 17,7% детей мы не отмечали наличия полного симптомокомплекса ГПС. Диарейный синдром, который не типичен для гриппа, отмечался при гриппе при гриппе А/Н1N1 sw1 - у 18,3% детей (15 человек) ($p < 0,01$) в то время как при сезонном гриппе 2008-2009 и 2013 годов отмечался только у одного пациента в каждой группе.

Кроме того, лимфопролиферативный синдром при гриппе наблюдался у 33 детей (20,1%), что еще больше усложняет клиническую диагностику

ОРЗ, так как этот синдром более типичен для аденовирусной инфекции и герпесвирусных заболеваний.

Часто причиной госпитализации в стационар является развитие осложненного течения ОРЗ. Так при гриппе бронхиты, трахеобронхиты составили 40,4% и регистрировались во всех возрастных группах, но чаще в группе детей старше 3 лет ($p < 0,05$). Пневмонии отмечались в 47,4% случаев, а наибольшее их число – 70% пришлось на детей раннего возраста от 0 до 3 лет ($p < 0,05$). В структуре осложнений гриппа синуситы регистрировались в 7% случаев, причем, только у детей старше 4 лет ($p < 0,05$). Осложнения в виде отитов встречались в 3,5% только в младших возрастных группах (0-7 лет). (рис. 4).

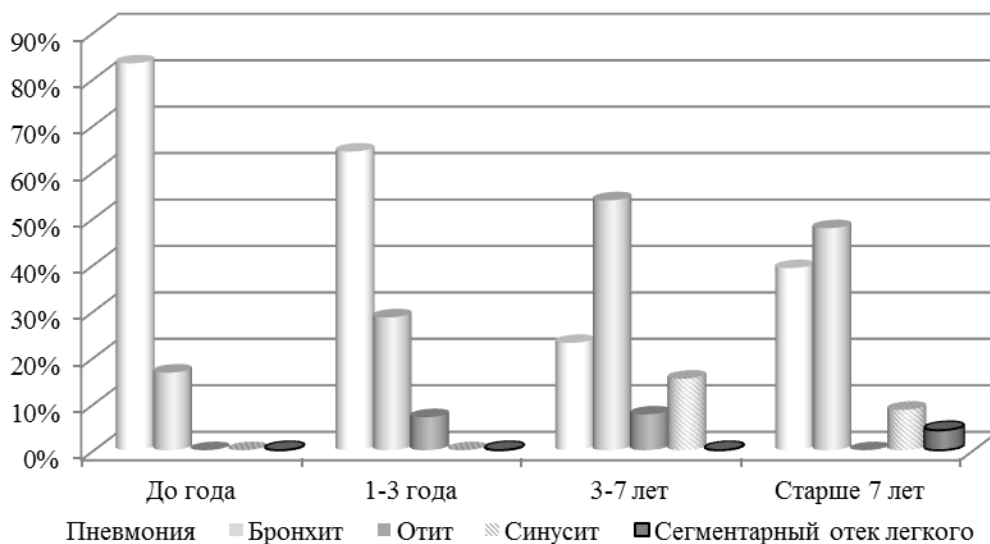


Рис. 4. Структура осложнений гриппа в разных возрастных группах.

Особенно важным различием в клинической картине гриппа А разных эпидемиологических сезонов является частота и структура развившихся осложнений. Наибольший процент осложнений отмечался при пандемическом гриппе – 64,6%, при сезонном гриппе 2008 и 2013 годов – 56,6% и 20,7% осложненного течения соответственно, снижение числа осложнений в постпандемический период возможно связано с более широким применением в регионе противовирусных препаратов. Так по нашим данным в 2013 году процент детей получавших противовирусные препараты на догоспитальном этапе и с первых суток заболевания составил

42,2%, в то время как в 2009 и 2008 годах эти цифры составили 35,4% и 28,3% соответственно. Из всех препаратов детям чаще назначались интерферны – 45,7%, арбидол принимал каждый третий ребенок (29,8%) гомеопатические средства использовались у 19,2% детей, а индукторы интерферона только у 5,3%. Чаще этиотропная терапия назначалась детям старше 3 лет – 58,5%, в то время как дети до года получали эту терапию только в 28,7% случаев.

При сезонном гриппе 2008 года в структуре осложнений преобладали бронхиты 49% ($p < 0,005$), в то время как пневмонии стали регистрироваться чаще при пандемическом гриппе – 29,3% ($p < 0,005$) и сезонном гриппе 2013 года – 13,8%, против 3,7% при гриппе 2008 года (рис.5).

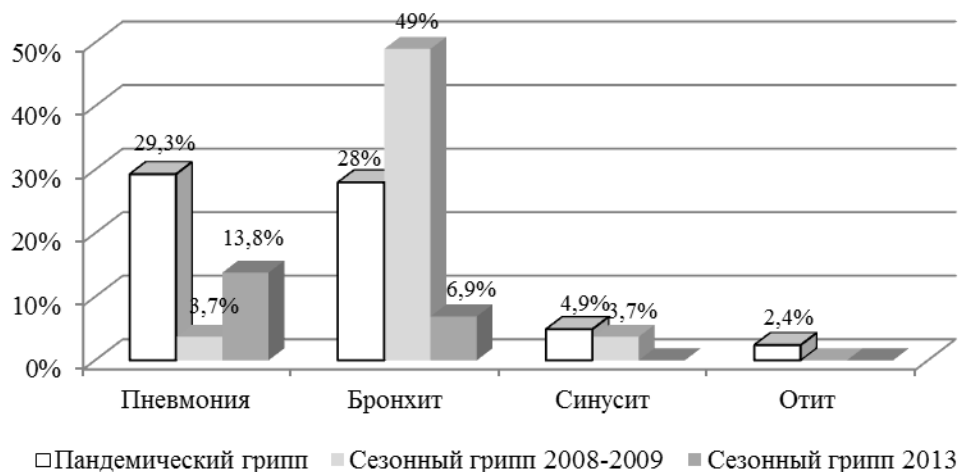
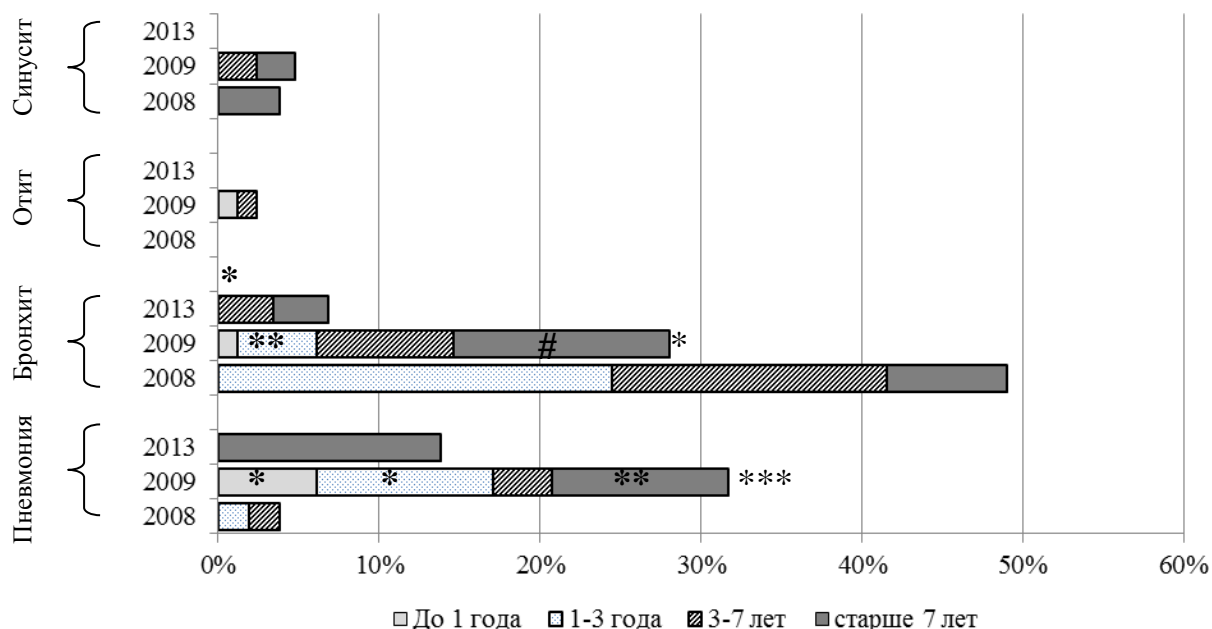


Рис. 5. Структура осложнений гриппа в разные эпидемические сезоны.

Стоит отметить, что при сезонном гриппе 2008 года пневмонии носили бактериальный характер, так как регистрировались они в конце первой недели заболевания. При пандемическом гриппе 2009 года вирусные пневмонии, преобладали над бактериальными – 21,9% (18 человек) против 9,8% (8 детей). В 2013 году все пневмонии носили вирусный характер. При этом двухсторонние полисегментарные пневмонии регистрировались только при пандемическом гриппе у 4,8% детей (4 человека) несмотря на их раннюю госпитализацию (1-2 сутки заболевания), что приводило к тяжелому течению болезни, потребовавшему проведения интенсивной терапии и реанимационных мероприятий. При этом 3 детей были госпитализированы в

отделение реанимации и интенсивной терапии при поступлении в стационар, учитывая тяжесть состояния, а один ребенок 12 лет с болезнью Дауна, ВПС и ожирением II степени был переведен из профильного отделения в связи с отсутствием положительной динамики в течение заболевания и наличием выраженных изменений на РКТ органов грудной клетки со стороны легких на 11 сутки болезни. С учетом возрастной структуры осложнений можно отметить, что в допандемический период бронхиты и пневмонии чаще регистрировались у детей от 3 до 7 лет. Во время пандемии 2009 года осложнения со стороны нижних дыхательных путей развивались у детей всех возрастных групп, но наиболее значимо возросли эти осложнения у школьников и в последующие сезоны с пневмониями и бронхитами поступали в стационар преимущественно дети старше 7 лет. Осложнения гриппа в виде отита развивались только у детей до 3 лет в период пандемии 2009 года, в то время как синуситы преобладали у школьников и у детей до 4 лет не отмечались (рис.6).



* - достоверность отличий от первой группы при $p < 0,05$
 ** - достоверность отличий от первой группы при $p < 0,01$
 # - достоверность отличий от третьей группы при $p < 0,05$

Рис. 6. Возрастная структура осложнений в разные эпидемические сезоны.

Среди всех детей, госпитализированных с гриппом А, дети до года составили 6,7% (11 человек), из них только у 4 детей в анамнезе имелось указание на семейный контакт с больными ОРЗ. Несмотря на то, что большинство детей этой группы были госпитализированы на 1-3 сутки от начала заболевания – 63,6% (7 детей), осложненное течение отмечалось у 6 детей, причем все они были с верифицированным пандемическим гриппом 2009 года, среди них было 5 пневмоний и 1 бронхит. Среди детей раннего возраста преобладали среднетяжелые формы заболевания – 72,7% (8 детей), с умеренно выраженным токсикозом, только у 1 ребенка 4 месяцев имело место отсутствие токсических проявлений и лихорадки во время всей болезни. В 1-2 сутки заболевания фебрилитет наблюдался у 72,7% (8 детей). Различий по средней продолжительности лихорадки у детей до года и у детей старшего возраста не было выявлено 5 [3;5] дней, против 5 [4;6]. Катаральный синдром имел место у всех детей младше 1 года. Заложенность носа отмечалась у 6 детей (54,5%), ринит только у 3 детей (27,2%), кашель встречался у 8 детей (72,7%). Стоит отметить, что типичное для гриппа поражение трахеи и гортани у детей до 1 года было зарегистрировано только у 1 ребенка 8 месяцев с тяжелым течением и неблагоприятным исходом гриппа А H3N2 в 2013 году. Обструктивный синдром наблюдался только у 1 ребенка при отсутствии лихорадки и интоксикации, с сохранением аускультативных изменений в легких до 5 дней. Однократная рвота и диарейный синдром в первые сутки заболевания отмечались только у 2 детей (18,2%), при наличии умеренной интоксикации и лихорадки не выше 38°C. Тяжелое течение гриппа отмечалось у 2 детей (18,2%) с А/Н1N1sw1 2009, у которых в клинической картине заболевания наблюдалось развитие двухсторонних пневмоний с дыхательной недостаточностью 1-2 степени, которое потребовало пребывания детей в отделении реанимации и интенсивной терапии в течение 3 суток.

Аускультативные изменения в легких сохранялись у этих детей в течение 9-11 дней, а разрешение пневмоний рентгенологически наступило на

13-14 сутки заболевания. У детей старшего возраста тяжелое течение заболевания наблюдалось практически с той же частотой – 14,5%. Изменения в периферической крови в виде лейкоцитоза имело место только у 1 ребенка 7 месяцев, при не осложненном течении заболевания. Лейкопения наблюдалась у 3 детей (27,3%), с развитием у одного ребенка тяжелой двухсторонней пневмонии, при этом у старших детей она отмечалась в 2 раза реже (13,7%). Стоит отметить, что абсолютной лимфопении у детей раннего возраста не отмечалось.

Следовательно, можно сделать вывод, что дети до года в структуре гриппа составляют незначительную часть, и клинически грипп в большинстве наблюдений протекает с типичной клинической картиной с острым началом, с умеренно выраженными токсическими проявлениями и фебрильной лихорадкой с первых суток заболевания, сухого кашля и скудных катаральных проявлений в первые 3 дня болезни. У детей до года в сравнении с детьми старшего возраста реже развивается лагингит, в том числе и стенозирующий, судорожный и геморрагический синдромы, но чаще у них отмечается тяжелое течение заболевания с развитием осложнений и неблагоприятных исходов заболевания. Дети раннего возраста с гриппом относятся к группе риска по неблагоприятному течению заболевания и подлежат обязательной госпитализации при подозрении на грипп.

Таким образом, гриппом болеют дети всех возрастов, но чаще дети дошкольного и школьного возраста. В период пандемии гриппа А H1N1pnd и последующие годы увеличилось количество госпитализированных детей до года и старше 7 лет с гриппом, что связано с более тяжелым течением инфекции и повышенной настороженностью врачей к данной патологии. Основные клинические проявления гриппа остаются прежними: острое начало с повышением температуры, которая чаще бывает фебрильной и сохраняется 4-5 дней, умеренно выраженным катаральным синдромом впервые 3 дня болезни и наличием токсикоза, что характеризуется как ГПС. При этом в клинической картине гриппа А за годы наблюдения имеется

тенденция к снижению числа пациентов с типичным ГПС. Так при сезонном гриппе 2008 года он наблюдался у 88,7%, при пандемическом гриппе - у 81,7% детей, а в 2013 году наличие ГПС наблюдалось только у 72,4% детей, что может быть связано с более широким обследованием больных с поражением респираторного тракта и особой настороженностью в отношении гриппозной инфекции, позволяющее выявлять нетипичное течение гриппа. Однако ГПС остается ведущим симптомокомплексом при дифференциальном диагнозе гриппа с ОРИ другой этиологии

Особенностью современного течения гриппа у детей в последние годы в связи с изменением циркулирующих возбудителей стало снижение частоты трахеита и ларингита, более частое развитие осложнений, особенно пневмонии, и значительное повышение (в 9,5 раз) частоты диареи при пандемическом гриппе в эпидсезон 2009 года, с последующим снижением в 5,4 раза при циркуляции того же вируса, как сезонного.

Для парагриппа наиболее типично поражение гортани при умеренно выраженных токсических проявлениях. Под нашим наблюдением находился 41 ребенок с подтвержденным парагриппом. В клинической картине заболевания поражение гортани с развитием ларингита или ларинготрахеита как наиболее характерный клинический синдром при парагриппе наблюдался только у 7,3% детей (3 человека). При этом у 1 ребенка в возрасте 3 лет 7 месяцев наблюдалось развитие стеноза гортани 2 степени, а у 2 детей – 1 степени. У 97,6% (40 детей) заболевание протекало с повышением температуры тела, при этом у 80,5% (33 человека), повышение температуры отмечалось уже в 1-2 сутки заболевания, из них у 61% (25 детей) температура носила фебрильный характер. Средняя длительность лихорадки составила 4 [3;6] дня. Двухволновый характер течения лихорадки имел место у 9,8% (4 детей) на 4, 9 и 10 сутки болезни, что было связано развитием осложнений у 1 ребенка в виде пневмонии с ателектазом легкого, у 3 детей в виде бронхита.

Интоксикационный синдром в большинстве случаев у 82,9% (34 ребенка) был умеренно выражен, у 12,2% (5 человек) имела место

выраженная интоксикация с явлениями озноба, слабости и головной боли, у 1 ребенка 1 года отмечалось появление судорожного синдрома на высоте лихорадки и только у 2 детей 4 лет отмечалась незначительная интоксикация.

Катаральный синдром в виде кашля, ринореи и боли в горле в 1-2 сутки болезни отмечался у 63,4% наблюдаемых детей (26 человек). Чаше катаральный синдром был представлен кашлем у 68,3% (28 детей). Сухой кашель в дебюте заболевания отмечался у 46,3% (19 человек), влажный у 22% (9 человек), длительность кашля в целом составила 4 [3;5] дня. У 24,3% (10 детей) кашель отсутствовал в течение всей болезни. При этом обструктивный синдром наблюдался только у 17,1% детей (7 человек) в возрасте от 1,5 до 7 лет.

Поражение слизистой оболочки носа с развитием ринита отмечалось у 48,8% детей (20 человек), при этом его длительность в среднем составила 4 [3,75;6] дня. Заложенность носа без выделений наблюдалась у 19,5% (8 человек), а у 31,7% детей (13 человек) заболевание протекало без поражения слизистых оболочек носа. Катаральные явления в ротоглотке имели место у всех больных, но только у 3 детей (7,3%) отмечалось появление гнойного налета в лакунах миндалин на 2-4 сутки заболевания, которые сохранялись в течение 2-3 дней. В ходе обследования у них удалось подтвердить стрептококковый характер налета.

У 4 детей (9,8%) в 1-3 сутки заболевания имел место катаральный конъюнктивит и склерит сохраняющийся в течение 5-6 суток, что усложняло диагностику заболевания до получения лабораторной верификации диагноза.

Лимфопролиферативный синдром отмечался у 26,8% детей (11 человек), причем у всех наблюдалось увеличение только подчелюстных лимфатических узлов до 1,5 - 2 см, при этом среди них было 6 детей со стрептококковым тонзиллитом, что так же не типично для парагриппа.

ГПС в начале заболевания у больных парагриппом встречался у 36,6% (15 детей), при этом у 14,6% (6 детей) в возрасте старше 3 лет. Стоит также отметить, что только у 3 детей (7,3%) ГПС имел место в эпидемический

сезон гриппа. При этом у всех детей с ГПС в дебюте заболевания отмечалось повышение температуры выше $38,7^{\circ}\text{C}$ в течение 1-3 суток, у 5 детей имел место озноб. Выраженная интоксикация регистрировалась только у 6 детей. Катаральный синдром в виде сухого кашля и заложенности носа появился с 2-3 суток заболевания у 13 детей (31,7%), у 2 детей (4,8%) имело место только першение в горле.

При парагриппе, лидирующую позицию среди всех осложнений занимали бронхиты 69,7% ($p < 0,01$), при этом они встречались во всех возрастных группах с четким снижением их количества при увеличении возраста детей, в то время как с увеличением возраста пациентов имела тенденция к росту числа пневмоний с 20% до 66,7%. Синусит был зарегистрирован у 1 ребенка в возрасте 6 лет (рис. 7).

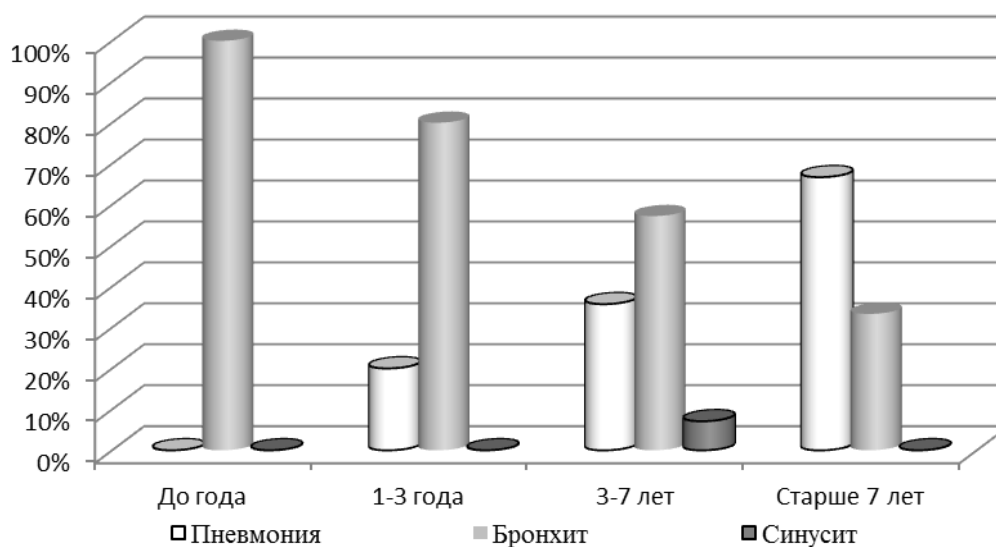


Рис. 7. Структура осложнений парагриппа в разных возрастных группах.

Типичные клинические проявления фарингоконъюнктивальной лихорадки с наличием триады симптомов: лихорадка, конъюнктивит и фарингит, позволяющей диагностировать аденовирусную инфекцию клинически, отмечалась только у 28% (7 детей) из 25 наблюдаемых детей с аденовирусной инфекцией госпитализированных в стационар. Полный симптомокомплекс с развитием конъюнктивита, катарального и

лимфопролиферативного синдромов сформировался у 2 больных (8%) на 3 день болезни, у 5 детей (20%) на 4 день болезни.

У 92% детей (23 человека) заболевание протекало с повышением температуры, при этом у 60% (15 детей) начиналось остро с повышения температуры уже в 1-2 сутки заболевания, а у 56% в первый день болезни отмечался выраженный фебрилитет. Длительность лихорадки в среднем составила 5 [4;7] дней. Наличие двухволнового характера течения лихорадки наблюдалось только у 3 детей (12%), с повторным повышением температуры тела на 8-12 сутки болезни, при этом у этих детей не было зарегистрировано осложненного течения заболевания.

Симптомы интоксикации в виде вялости ухудшения аппетита, головной боли в 76% (19 человек) были выражены умеренно, у 5 детей (20%) отмечалась выраженная интоксикация в виде слабости, адинамии, тошноты, озноба. У 1 ребенка (4%) 3 лет 7 месяцев отмечалась незначительная интоксикация.

При этом у 24% (6 детей) в дебюте заболевания отмечалось наличие ГПС: острое начало заболевания, преобладание токсических явлений над катаральными, наличие трахеита или ларинготрахеита, чаще у детей до 3 лет (3 человека). Отмечено так же, что у 4 детей ГПС регистрировался в эпидемический сезон гриппа, что не исключает вероятности микст-инфекции, но при комплексном обследовании и повышенной настороженности в отношении гриппа это не было подтверждено. При наличии ГПС у всех детей отмечалось повышение температуры тела выше 38,6°C в течение 1-3 суток заболевания, у 3 детей имел место озноб. Выраженная интоксикация отмечалась у 4 детей. Катаральный синдром в виде сухого кашля и заложенности носа появился с 2-3 суток заболевания у 5 детей (83,3%), у 1 ребенка (4%) имела место только першение в горле и осиплость голоса. Таким образом, у каждого четвертого ребенка с подтвержденной аденовирусной инфекции клинически мог быть заподозрен грипп.

У 7 детей (46,7%) при остром начале заболевания уже в 1-2 сутки отмечался выраженный катаральный синдром с ринореей, кашлем, слезотечением, болью в горле. Катаральный синдром у больных аденовирусной инфекцией чаще был представлен поражением слизистой оболочки носа, так слизистые выделения из носа отмечались у 76% (19 детей), наиболее часто ринит регистрировался на 4 сутки заболевания у 44% (11 детей), при этом средняя его продолжительность составила 5 [4;6,5] дня. Заложенность носа без выделений имела место у 12% (3 детей). И только у 16% (4 человек), заболевание протекало без поражения слизистой оболочки носа. Наличие катаральных явлений в ротоглотке в виде гиперемии имело место у всех наблюдаемых больных, у 12% пациентов (3 человека) отмечалась гипертрофия миндалин 1-2 степени с появлением в лакунах налетов, которые сохранялись в течение 2-3 дней.

У 12% (3 детей) при аденовирусной инфекции кашель отсутствовал в течение всего периода болезни. Катаральные проявления в виде влажного кашля в дебюте заболевания отмечались у 68% детей (17 детей). Сухой кашель имел место у 20% пациентов (5 человека). Вовлечение в процесс гортани с развитием стеноза 1 степени отмечалось у 2 детей (8%) в возрасте 8 месяцев и 2 лет, при этом стеноз купировался на 3-4 день болезни. При этом обструктивный синдром регистрировался только у 12% (3 детей) в возрасте от 8 месяцев до 4 лет.

Конъюнктивит и склерит имели место у 32% детей (8 человек) чаще в 1-3 сутки заболевания у 28% (7 детей), причем гнойное поражение глаз отмечено только у 1 больного (4%). Односторонний конъюнктивит был зарегистрирован у 2 детей (8%), у остальных 24% (6 наблюдений) поражение глаз было двухсторонним. Развития кератоконъюнктивита не наблюдалось.

Лимфопролиферативный синдром с увеличением лимфатических узлов наблюдался у 88% (22 человека) госпитализированных детей, у 14 детей увеличивались шейные лимфатические узлы, у 8 детей подчелюстные, при этом максимальный размер лимфатических узлов составил 1-1,5 см. У 8% (2

детей) так же имело место увеличение мезентериальных узлов по данным УЗИ брюшной полости, проведенной при наличии жалоб на боли в животе.

По данным УЗИ так же удалось выявить увеличение печени и селезенки у 4 детей (16%), при этом объективно при пальпации у 3 детей отмечалось увеличение печени до 1 сантиметра из под края реберной дуги.

У 24% (6 человек) в первые сутки заболевания отмечалась рвота максимально до 3 раз, в последующие дни рвота не повторялась. Жидкий стул был только у 1 ребенка до 3 раз в сутки в течение 5 дней с первого дня болезни, рвоты при этом не отмечалось.

Стоит отметить, что 52,4% всех осложнений при аденовирусной инфекции пришлось на детей в возрасте от 3 до 7 лет. У наблюдаемых детей достоверно чаще при осложненном течении заболевания регистрировались бронхиты (66,7%, $p < 0,005$) и регистрировались они у детей до 7 лет ($p < 0,001$). При этом по нашим данным у детей до года отмечались осложнения только в виде бронхитов. На втором месте регистрировались отиты (14,3%), осложнения в виде пневмоний встречались реже – только у 9,5%, такой же процент составили и синуситы, которые встречались только у детей старше 5 лет (2 ребенка). Графическое изображение структуры осложнений при аденовирусной инфекции представлено на рисунке 8.

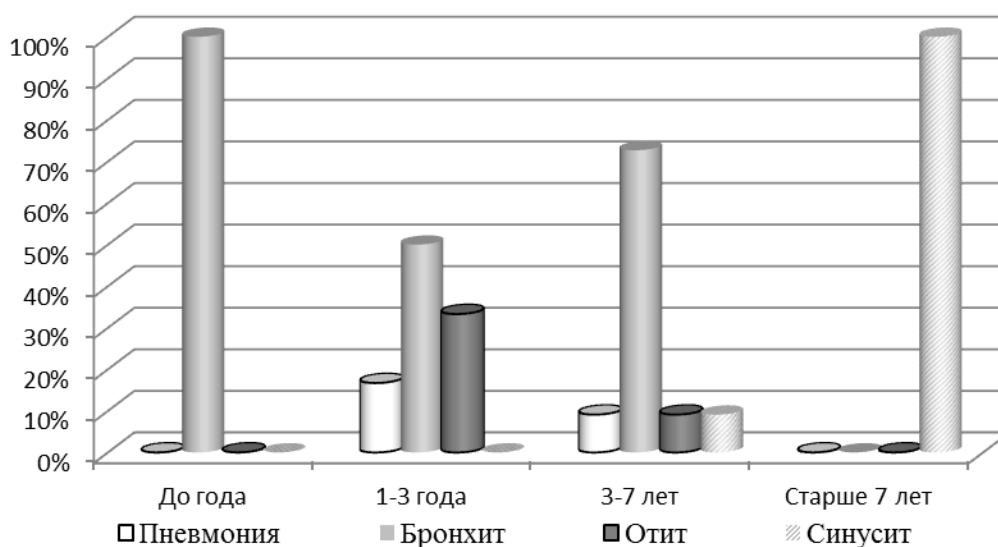


Рис. 8. Структура осложнений аденовирусной инфекции в разных возрастных группах.

Типичное поражение нижних дыхательных путей в виде бронхитов наблюдалось у 45% (9 детей) из 20 детей с подтвержденной РС-инфекцией, в виде пневмоний у 10% (2 детей). При этом выраженный бронхообструктивный синдром был отмечен у 25% детей (5 человек), у 4 детей старше 3 лет и у 1 ребенка до 1 года. Клинических проявлений бронхиолитов у детей с лабораторно подтвержденной РС-инфекцией зарегистрировано не было.

Респираторно-синцитиальная инфекция протекала с повышением температуры тела у 95% пациентов (19 детей), причем острое начало заболевания с повышением температуры до фебрильных цифр в 1-2 сутки заболевания отмечалось у 45 % (9 детей), у 2 детей лихорадка носила субфебрильный характер, и только у 1 ребенка в возрасте 1 месяца отмечалась нормальная температура тела. Длительность лихорадки в среднем составила 5 [2,5;6,5] дней. У 2 детей имело место двухволновое течение лихорадки, и связано оно было с развитием осложнений у одного ребенка в виде пневмонии, у другого в виде бронхита.

Интоксикация носила умеренный характер у 95% детей (19 человек) и проявлялась в основном снижением аппетита и вялостью, на головную боль жаловались только 3 ребенка в возрасте старше 5 лет. Только у 1 ребенка в возрасте 2 лет 7 месяцев отмечалась выраженная интоксикация в виде слабости, озноба и развитием фебрильных судорог, при этом в клинической картине заболевания у ребенка имело место развитие бронхита и стрептококкового тонзиллита на 4 сутки болезни.

У 12 детей (60%) в первые сутки заболевания отмечался выраженный катаральный синдром с ринореей, кашлем и болью в горле. Ведущим клиническим проявлением при РС-инфекции был кашель, который отмечался в 90 % случаев (18 человек). У 40% детей (8 человек) был только влажный кашель. У 10 человек (50%) сухой кашель сменялся влажным в течение

болезни. У 2 детей старше 3 лет кашель отсутствовал в течение всей болезни. Клинические проявления в виде ларингита и ларинготрахеита были зарегистрированы у 5 детей (25%). При этом степень стеноза гортани у всех пациентов не превышала 1 степени. Осиплость голоса при этом сохранялась 3 [3;4] дня.

Ринит регистрировался более чем у половины детей с РС-инфекцией - 55% (11 человек). До 3 суток ринит сохранялся у 4 детей (36,4%), еще у 4 детей до 6 суток, и более недели у 3 детей (27,3%). В среднем продолжительность насморка составила 4 [3;7,5] дня. Заложенность носа без слизистых выделений отмечалась у 15% (3 детей), а отсутствие симптомов поражения слизистой оболочки носа имело место у 30% детей (6 детей). У всех больных отмечались катаральные явления в ротоглотки в виде гиперемии зева, у 2 детей на 4 и 6 сутки наблюдалось появление гнойных налетов на миндалинах, при этом гипертрофия миндалин отмечалась только у 1 больного. В последующем у них был диагностирован стрептококковый тонзиллит.

Конъюнктивит не является типичным клиническим признаком РС-инфекции, но в нашем наблюдении у 2 детей в начале заболевания имел место катаральный конъюнктивит сохраняющийся 3-4 дня, при этом в ходе обследования не удалось подтвердить наличие у этих больных микст-инфекции.

Лимфопролиферативный синдром с увеличением лимфатических узлов наблюдался только у 25% детей (5 человек). При этом из них у 3 детей увеличивались только шейные лимфатические узлы до 0,7 см в диаметре, у 1 ребенка наблюдался только аденоидит, и еще у 1 ребенка с диагностированным стрептококковым тонзиллитом имел место аденоидит и увеличение подчелюстных лимфатических узлов до 1,5 см. В ходе комплексного обследования у детей не выявлены другие инфекционные агенты, в том числе и вирусы герпетической группы.

Под нашим наблюдением находилось 4 ребенка в возрасте до 1 года. Осложнения со стороны дыхательной системы отмечались только у 2 детей (10%) и это были бронхиты. У 3 детей (15%) в клинической картине имело место поражение гортани, при этом развитие стеноза гортани 1 степени отмечалось только у 1 ребенка.

При РС-инфекции в структуре осложнений были зарегистрированы только пневмонии и бронхиты, причем бронхиты встречались в подавляющем большинстве случаев - 81,8% ($p < 0,01$). Они отмечались во всех возрастных группах, при этом только у 7 детей (35%) бронхиты протекали с выраженной обструкцией бронхов. Чаще обструктивный синдром встречался у детей старше 3 лет – 57,1% (4 человека), дети до года составили только 28,6% (2 ребенка). Пневмонии регистрировались у детей от 1 года до 7 лет и составили - 28,6% (рис. 9).

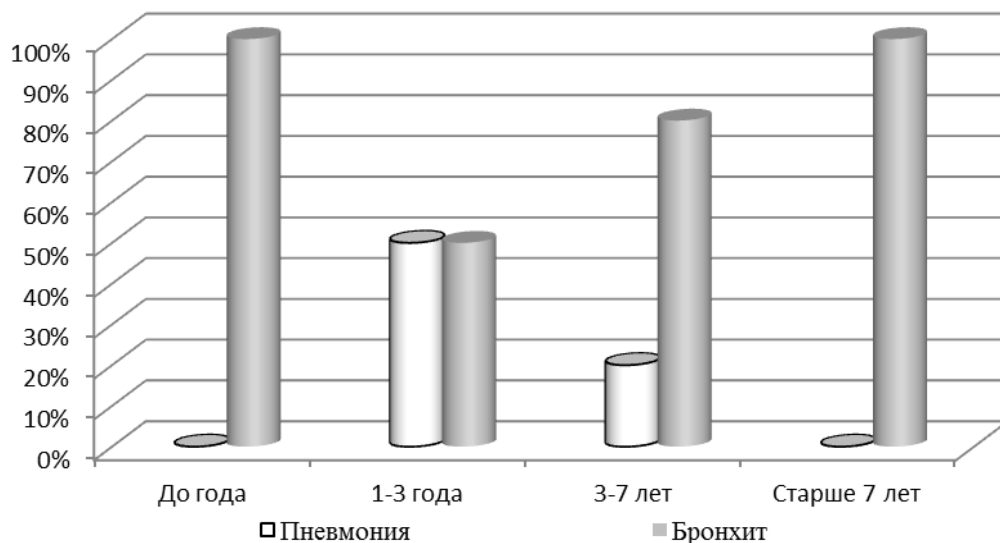


Рис. 9. Структура осложнений РС-инфекции в разных возрастных группах.

3.2.2 Дифференциально-диагностические особенности острых респираторных заболеваний у детей.

С учетом выявленных клинических особенностей ОРИ у детей, нами проведен анализ ведущих клинических проявлений острых респираторных заболеваний для выделения ведущих, наиболее клинически значимых

проявлений, позволяющих в первые дни заболевания предположить этиологию болезни для адекватного проведения этиотропной терапии. Дифференциально-диагностические признаки ОРЗ у детей в зависимости от этиологии заболевания представлены в таблицах 3 и 4.

Таблица 3.

Дифференциально-диагностические признаки ОРЗ у детей в зависимости от этиологии заболевания

Клинический признак	Грипп n=164		Аденовирусная инфекция n=25		Парагрипп n=41		РС-инфекция n=20	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Лихорадка	163	99,4%	23	92,0%	40	97,6%	19	95,0%
Обструктивный синдром	19	11,6%	3	12,0%	7	17,1%	5	25,0%
Ларингит	9	5,5%	2	8,0%	3	7,3%	5	25,0%
Стеноз гортани	5	3,1%	2	8,0%	3	7,3%	5	25,0%*
Кашель	134	81,7%	22	88,0%	28	68,3%#×	18	90,0%
Рвота	24	14,6%	6	24,0%	0	0,0%####	0	0,0%####
Диарея	17	10,4%	1	4,0%	0	0,0%***	0	0,0%***
Ринорея	51	31,1%	19	76,0%***	20	48,8%*#	11	55,0%*
Заложенность носа	67	40,9%	3	12,0%**	8	19,5%*	3	15,0%*
Конъюнктивит	2	1,2%	8	32,0%**	4	9,8%#	2	10,0%#
Судорожный синдром	13	7,9%	0	0,0%**	1	2,4%	1	5,0%
Геморрагический синдром	19	11,6%	0	0,0%***	0	0,0%***	0	0,0%***
РФКЛ	0	0,0%	7	28,0%**	0	0,0%	0	0,0%
ЛПС	33	20,1%####	22	88,0%	11	26,8%####	5	25,0%####
ГПС	135	82,3%	6	24,0%****	15	37,6%****	0	0,0%****

* - достоверность отличий от гриппа при $p < 0,05$

** - достоверность отличий от гриппа при $p < 0,01$

*** - достоверность отличий от гриппа при $p < 0,005$

**** - достоверность отличий от гриппа при $p < 0,001$

- достоверность отличий от аденовирусной инфекции при $p < 0,05$

- достоверность отличий от аденовирусной инфекции при $p < 0,001$

× - достоверность отличий от РС-инфекции при $p < 0,05$

Анализ данного материала показал, что, несмотря на выявленные клинические особенности, диагностически значимым симптомокомплексом,

на основании которого уже в 1-2 сутки болезни с высокой степенью вероятности можно говорить об этиологии заболевания является ГПС, с выявленной относительно сильной корреляционной связью с наличием гриппозной инфекции ($C = 0,498$).

Таблица 4.

Изменения со стороны крови у детей с ОРЗ в зависимости от этиологии заболевания

	Грипп n=164		Аденовирусная инфекция n=25		Парагрипп n=41		РС-инфекция n=20	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Лейкопения	54	32,9%	4	16,0%*	11	26,8%	7	35,0%
Нейтрофилез	25	15,2%	3	12,0%	7	17,1%	4	20,0%
Нейтропения	21	12,8%	2	8,0%	7	17,1%	1	5,0%
Лимфоцитоз	0	0,0%	0	0,0%	2	4,9%	0	0,0%
Лимфопения	77	46,9%	13	52,0%	17	41,5%×	14	70,0%*
Моноцитоз	55	33,5%	14	56,0%*	19	46,3%	7	35,0%
Моноцитопения	83	50,6%	9	36,0%	17	41,5%	12	60,0%
Эозинофилия	9	5,5%	1	4,0%	1	2,4%	1	5,0%
Эозинопения	119	72,6%	20	80,0%	29	70,7%×	18	90,0%*
Ускоренная СОЭ	44	26,8%	13	52,0%*	18	43,9%*	9	45,0%

* - достоверность отличий от гриппа при $p < 0,05$

** - достоверность отличий от гриппа при $p < 0,01$

*** - достоверность отличий от гриппа при $p < 0,005$

**** - достоверность отличий от гриппа при $p < 0,001$

- достоверность отличий от аденовирусной инфекции при $p < 0,05$

- достоверность отличий от аденовирусной инфекции при $p < 0,001$

× - достоверность отличий от РС-инфекции при $p < 0,05$

РФКЛ при аденовирусной инфекции является патогномоничным признаком с относительно сильной корреляционной связью ($C = 0,454$), однако полный ее симптомокомплекс развивается к 3-4 дню болезни, следовательно РФКЛ не может быть использована в качестве диагностического критерия этиологии заболевания в первые сутки болезни. Несмотря на то, что ЛПС типичен для аденовирусной инфекции, увеличение лимфатических узлов может наблюдаться и при герпесвирусных заболеваниях, что требует дополнительной диагностики. Стенозирующий ларингит при парагриппе и аденовирусной инфекции встречается с одинаковой частотой (7,3% и 8%

соответственно) и по данным нашего наблюдения наиболее часто регистрируется при РС-инфекции (25%), что не патогномонично для данной нозологии. Стоит отметить, что вероятность гриппозной инфекции при наличии в клинической картине заболевания ларингита составляет – 47,4%, тогда как вероятность парагриппа и аденовирусной инфекции равна 15,8 - 10,5% соответственно ($p < 0,05$), РС-вирусной инфекции - 26,3%. Таким образом наличие стенозирующего ларингита не может считаться патогномоничным симптомом парагриппа. При этом типичное поражение бронхов с развитием обструктивного бронхита или бронхиолита отмечается у 25% детей с РС-инфекцией, что в 2-2,5 раза чаще, чем при других ОРИ вирусной этиологии, но не может быть ключевым признаком данного заболевания, в связи с появлением аускультативных проявлений не с первых суток заболевания. РС-инфекция при наличии типичного обструктивного синдрома с незначительными токсическими проявлениями встречается с вероятностью 14,7%, что так же не может являться диагностическим критерием в практическом применении.

Оценка лабораторных показателей крови в зависимости от этиологии заболевания показала, что лейкоцитоз в 2-2,8 раза чаще регистрируется при негриппозных инфекциях, при этом абсолютный лимфоцитоз достоверно чаще встречается у больных парагриппом, однако эти показатели не могут быть использованы для верификации диагноза.

Только при аденовирусной инфекции РФКЛ может быть клинически значимым для дифференциального диагноза симптомокомплексом, так как не встречается при ОРЗ другой этиологии, но выявляется только у 28% детей с аденовирусной инфекцией. Однако, РФКЛ развивается только у 1/3 больных с аденовирусной инфекцией и, не смотря на развитие конъюнктивита с первых суток заболевания, полный симптомокомплекс с развитием катарального и лимфопролиферативного синдромов формируется на 3-4 день болезни. Таким образом, только такой симптомокомплекс как ГПС является наиболее значимым, позволяющим с высокой степенью вероятности (64,5%),

особенно при учете эпидемической ситуации в регионе (78,5%), предположить грипп уже с первых суток заболевания.

Среди госпитализированных детей наибольшее число осложнений отмечалось у больных гриппом – 68,2%, среди респираторных инфекций не гриппозной этиологии процент осложненного течения заболевания составил от 33,3% при парагриппе 1 типа до 43,7% при аденовирусной инфекции. (таблица 5).

Таблица 5.

Частота осложнений ОРЗ в зависимости от этиологии заболевания

	Пневмония		Бронхит		Синусит		Острый средний отит		Сегментарный отек легкого		Всего осложнений		Без осложнений		Всего
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Грипп	28	31,8	25	28,4	4	4,5	2	2,3	1	1,1%	60	68,2	28	31,8	88
АВ	2	4,1***	14	29,2	2	4,1	3	6,3	-	-	21	43,7*	27	56,3	48
ПГ 1	2	11,1*	3	16,6	1	5,6	-	-	-	-	6	33,3*	12	66,7	18
ПГ 2	2	8,7**	6	26,1	-	-	-	-	-	-	8	34,8**	15	65,2	23
ПГ 3	5	12,2*	14	34,1	-	-	-	-	-	-	19	46,3*	22	53,7	41
РС	2	6,9**	9	31	-	-	-	-	-	-	11	37,9*	18	62,1	29
Итого	41	16,6	71	28,7**	7	2,8	5	2	1	0,4	125	50,6	122	49,4	247

* - достоверность отличий от гриппа при $p < 0,05$

** - достоверность отличий от гриппа при $p < 0,01$

Среди всех осложнений верифицированных ОРЗ лидирующую позицию занимают бронхиты – 28,7%, пневмонии составляют – 16,6%. Наиболее часто пневмонии развивались при гриппе и парагриппе всех типов, в то время как бронхиты лидировали при парагриппе, вызванном вирусом 3 типа и РС-инфекции. Обращает на себя внимание, что при развитии осложнений со стороны нижних дыхательных путей при аденовирусной инфекции бронхит регистрируется в 7 раз чаще при чем пневмония ($p < 0,01$), при РС-инфекции в 4,5 раза чаще ($p < 0,05$), парагриппе 2 и 3 типов в 2,7-3 раза ($p < 0,05$). Осложнения со стороны верхних дыхательных путей в виде

синуситов и отиты регистрировались только при парагриппе 1, гриппе и аденовирусной инфекции.

Резюме. Таким образом, общепринятые клинические дифференциально-диагностические признаки острых респираторных инфекций у детей в настоящее время крайне редко позволяют предположить этиологию заболевания. Структура осложнений в зависимости от этиологии заболевания имеет свои особенности, но не позволяет предположить этиологию ОРЗ с первых дней болезни и больше зависит от возраста пациентов.

Для практической работы наиболее значимым клиническим симптомокомплексом для дифференциального диагноза ОРИ является ГПС, который с высокой долей вероятности позволяет диагностировать грипп, особенно при учете эпидемического сезона, что имеет принципиальное значение в выборе тактики терапии.

ГЛАВА 4. ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ ОРЗ У ДЕТЕЙ

4.1 Оценка эффективности противовирусной терапии в составе комплексного лечения гриппа у детей

Лечение детей с верифицированным гриппом было комплексным и включало противовирусную, симптоматическую, антибактериальную терапию в случаях развития бактериальных осложнений, по показаниям проводилось физиолечение. Была проанализирована эффективность различных противовирусных препаратов в составе комплексного лечения гриппа в острый период заболевания. В первую группу вошли дети, получавшие в составе комплексной терапии осельтамивир, вторая группа детей в качестве противовирусной терапии получала умифеновир, детям третьей группы назначался α -рекомбинантный интерферон (ИНФ), четвертую группу составили пациенты, не получавшие противовирусной и иммуотропной терапии (группу контроля). Данные по рандомизации групп наблюдения представлены в таблице 6.

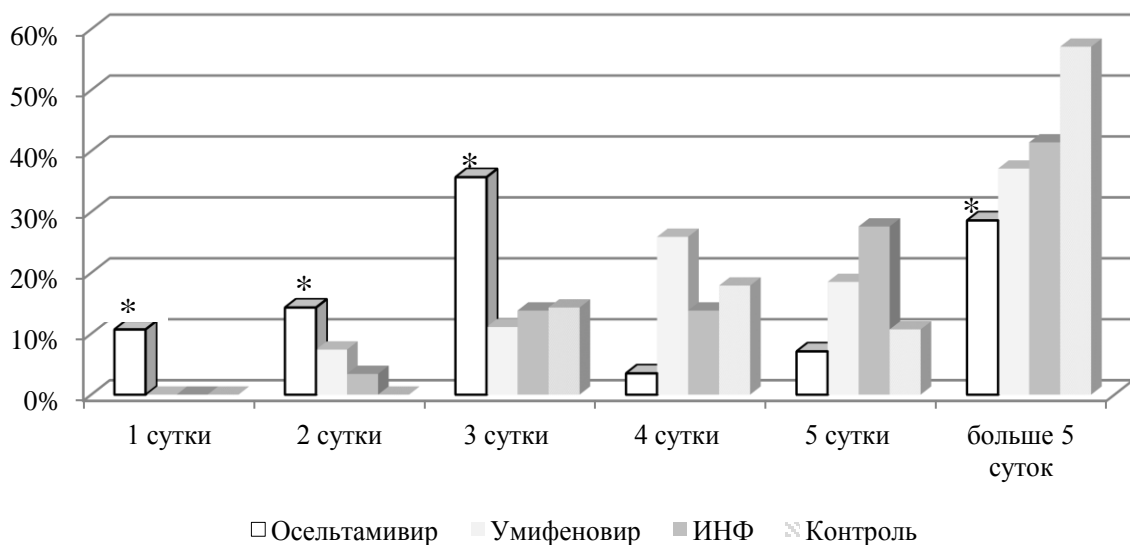
Таблица 6.

Характеристика наблюдаемых групп детей с гриппом

Признак		осельтамивир n=28		умифеновир n=27		Рекомбинантный интерферон- α n=29		Группа контроля n=28	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Возраст	До 1 года	2	7,1%	0	-	5	17,2%	2	7,1%
	1-3 года	10	35,7%	6	22,2%	12	41,4%	6	39,3%
	3-7 лет	9	32,1%	11	40,7%	9	31%	10	21,4%
	Старше 7 лет	7	25%	10	37,1%	3	10,4%	8	28,5%
Пол	Мужской	13	46,4%	12	44,4%	13	44,8%	12	42,9%
	Женский	15	53,6%	15	55,6%	16	55,2%	16	57,1%
День госпитализации	1	24	85,7%	24	88,9%	25	86,2%	24	85,7%
	2	4	14,3%	3	11,1%	4	13,8%	4	14,3%
Тяжесть состояния при поступлении	Средняя	25	89,3%	26	96,3%	27	93,1%	26	92,9%
	Тяжелая	3	10,7%	1	3,7%	2	6,9%	2	7,1%
	Средняя температура в первые сутки заболевания	39,14 \pm 0,16		39,21 \pm 0,12		39,09 \pm 0,11		39,13 \pm 0,13	

Эффективность терапии оценивалась клинически - по динамике регресса основных проявлений заболевания (средняя продолжительность симптоматики в группах) и развитию осложнений.

Наиболее выраженная динамика клинических проявлений гриппа отмечалась у детей, получавших в составе комплексной терапии ингибитор нейраминидазы осельтамивир. Так, в этой группе пациентов у 71,4% детей лихорадка купировалась до 5 дня от начала противовирусной терапии. Только в первой группе наблюдения уже через сутки от начала лечения нормализация температуры отмечалась у 10,7% больных (3 человек), но чаще лихорадка купировалась на 3 сутки заболевания (35,7%). В то время как во второй группе наблюдения на 2 сутки от начала терапии снижение температуры регистрировалось только у 7,4% детей (2 человек), в третьей группе, получавших ИНФ - у 3,4% (1 ребенка). Надо отметить, что в контрольной группе у всех детей лихорадка сохранялась более 2-х суток, в течение 3-х суток фебрильная лихорадка купировалась у 14,3% (4 человека) этой группы (рисунок 10).

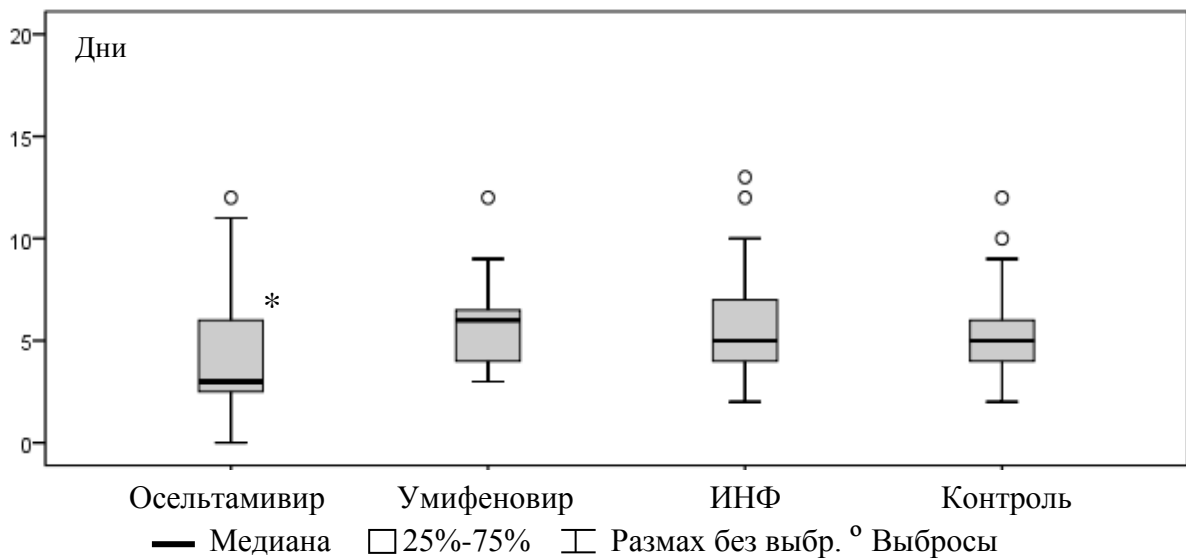


* - достоверность различий показателей по сравнению с контрольной группой при $p < 0,05$

Рис. 10. Динамика нормализации фебрильной температуры у детей с гриппом в зависимости от терапии.

По средним показателям также достоверно быстрее лихорадка купировалась в группе детей получавших осельтамивир 3 [2,5;6] дня, чем в

группе контроля 5 [4;6], а в группах умифеновира и ИНФ отмечалась только тенденция к более быстрому купированию лихорадочного синдрома, рисунок 11.

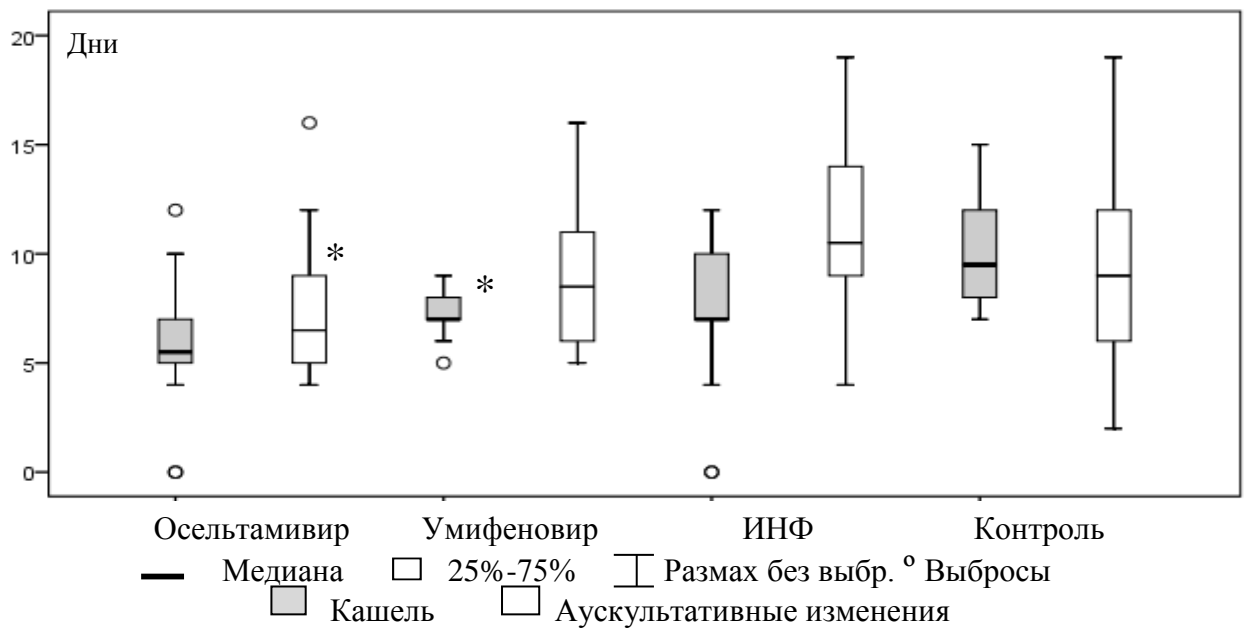


* - достоверность различий показателей по сравнению с контрольной группой при $p < 0,05$

Рис. 11. Длительность лихорадки у детей при гриппе в зависимости от вида терапии.

Стоит отметить, что даже при комплексной терапии с включением противовирусных препаратов в первые 5 суток болезни у 18,8% детей было диагностировано осложненное течение, что позволяет думать о вирусной этиологии осложнений. Наиболее часто ранние осложнения развивались в контрольной группе -39,3% (11 детей), а минимальное количество во второй группе – 22,2% (6 детей, получавших умифеновир).

Продолжительность кашля по средним показателям достоверно короче была при приеме осельтамивира и умифеновира (6 [4,75;8] и 8 [7;8,5] дня соответственно), что на 2,8 - 1,9 дня короче, чем у детей в группе контроля – 8,5 [7;10] дня ($p < 0,05$). Однако аускультативные изменения сохранялись меньше только в первой группе 7,5 [5;10] против 10,5 [9;13,75] дня в группе контроля ($p < 0,01$), что может быть связано с меньшим процентом осложнений в группе пациентов получавших осельтамивир (рис. 12).



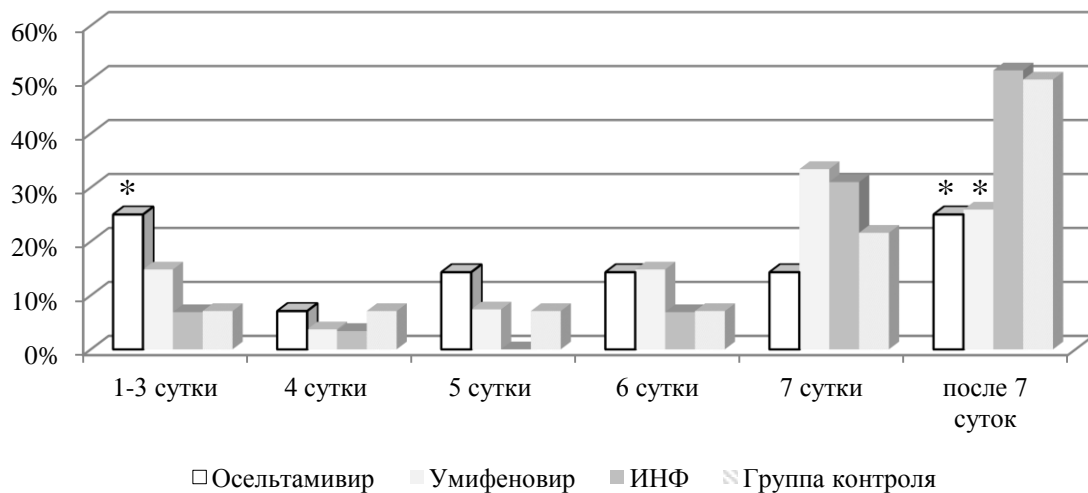
* - достоверность различий показателей по сравнению с контрольной группой при $p < 0,05$

Рис. 12. Длительность кашля и аускультативных изменений у детей при гриппе в зависимости от вида терапии.

В первой группе наблюдения у каждого четвертого ребенка кашель купировался уже в первые-вторые сутки лечения осельтамивир, что, вероятно, связано с прямым противовирусным действием препарата и его «обрывающим» действием на клинические проявления инфекции.

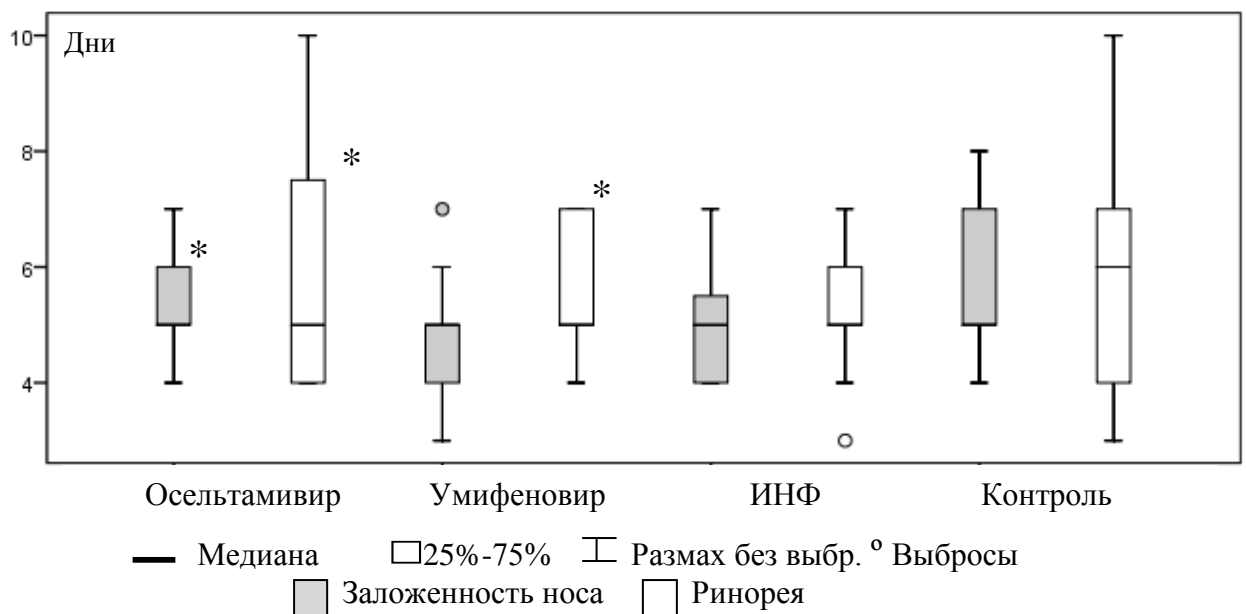
В контрольной группе только у 2 детей кашель был редким и сохранялся до 3-х суток болезни ($p < 0,05$). Во второй группе пациентов получавших терапию с умифеновиром у 14,8% больных кашель был редким и купировался в первые дни наблюдения, у 59,3% детей кашель исчез к 7 суткам заболевания (рис. 13).

На 5 [5;6] день у детей первой группы восстанавливалось носовое дыхание, тогда как в контрольной группе на 5 [6;7] день ($p < 0,05$), однако ринорея купировалась быстрее как в первой, так и во второй группе 4 [4;7] дня и 5,5 [5;7] дня против 6 [4;7] дня в группе сравнения ($p < 0,05$). В третьей группе имела место тенденция к более быстрому исчезновению ринита и заложенности носа, рисунок 14.



* - достоверность различий показателей по сравнению с контрольной группой при $p < 0,05$

Рис. 13. Динамика купирования кашля у детей при гриппе в зависимости от проводимой терапии



* - достоверность различий показателей по сравнению с контрольной группой при $p < 0,05$

Рис. 14. Длительность заложенности носа и ринореи у детей при гриппе в зависимости от вида терапии.

Осложненное течение болезни, несмотря на проводимую терапию, наблюдалось у детей всех групп, однако достоверно реже осложнения развивались в первой группе, при этом в структуре осложнений пневмонии составили только 10,7%, в то время как в группе контроля развитие

пневмонии имело место у 39,3% пациентов ($p < 0,05$). Стоит отметить, что достоверно реже пневмонии встречались и во второй группе, однако прием умифеновира не повлиял на частоту развития бронхитов (таблица 7).

Таблица 7.

Структура осложнений при гриппе у детей в зависимости от проводимой терапии

	Осельтамивир n=28		Умифеновир n=27		ИНФ n=29		Группа контроля n=28	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Пневмония	3	10,7%*	3	11,1%*	8	27,6%	11	39,3%
Бронхит	6	21,4%	10	37%	9	31%	9	32,1%
Синусит	2	7,2%	2	7,4%	-	-	-	-
Отит	1	3,6%	-	-	-	-	-	-
Всего осложнений	12	42,9%*	15	55,5%	17	58,6%	20	71,4%

* - достоверность различий показателей по сравнению с контрольной группой при $p < 0,05$

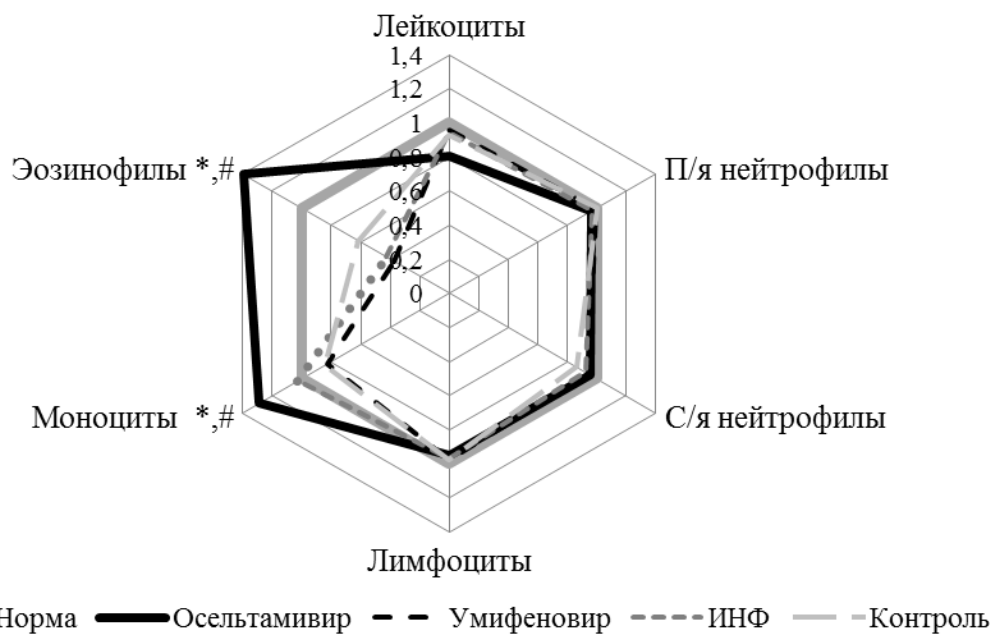
У больных с гриппом уже в первые сутки болезни со стороны периферической крови отмечались моноцитопения и эозинопения/анэозинофилия, что можно рассматривать как начальную фазу инфекционно-токсического процесса (рис. 15).



- достоверность различий показателей по сравнению с нормой при $p < 0,05$

Рис. 15. Средние показатели гемограммы относительно нормы у детей при гриппе до лечения этиотропными препаратами.

Оценка показателей общего анализа крови после проведения курса терапии показала, что только при приеме препарата осельтамивир имелась достоверная нормализация измененных показателей через 5-7 дней от начала терапии. Более того, по средним показателям в первой группе наблюдения к моменту клинического выздоровления отмечались умеренный моноцитоз и эозинофилия, что типично при остром инфекционном процессе в периоде реконвалесценции. При использовании в лечении умифеновира и ИНФ, а также в группе контроля такой динамики по средним показателям не наблюдалось, несмотря на клиническое улучшение или выздоровление (рис. 16).



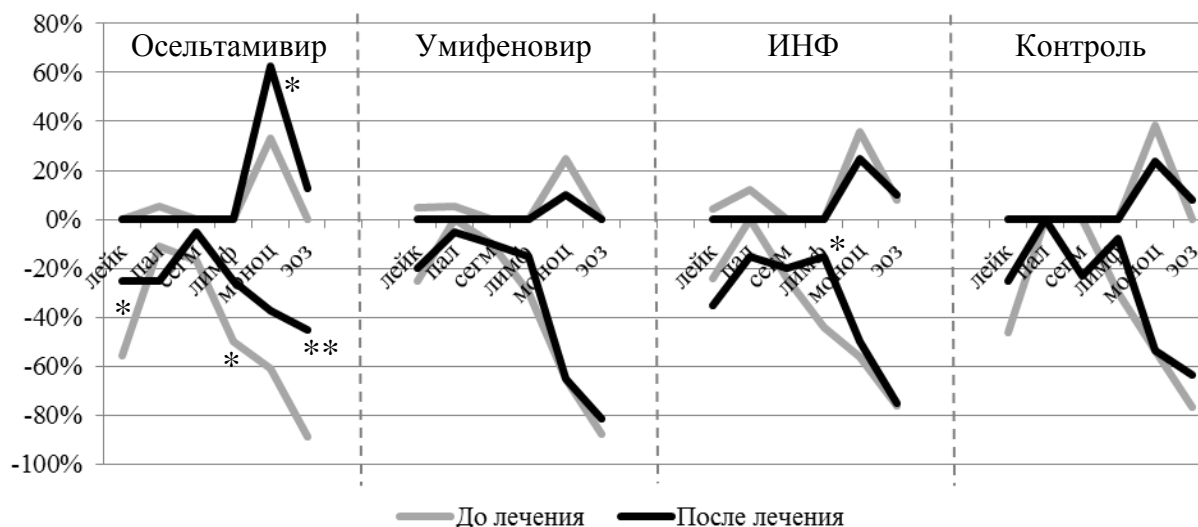
* - достоверность различий показателей по сравнению с контрольной группой при $p < 0,05$

- достоверность различий показателей по сравнению с нормой при $p < 0,05$

Рис. 16. Средние показатели крови у детей при гриппе после лечения этиотропными препаратами и в группе контроля относительно нормы.

По данным частотного анализа у детей первой группы в 2,2 раза уменьшилось количество детей с лейкопенией, в 2 раза с низкими показателями эозинофилов и в 1,5 раза с моноцитопенией, на 30% выросло количество детей с высоким содержанием моноцитов в крови. В других группах наблюдения по данным частотного анализа эта динамика менее

выявлена, но в группе контроля в 5 раз реже стал регистрироваться моноцитоз (рис. 17).



* - достоверность различий показателей крови по сравнению с показателями до лечения этиотропными препаратами при $p < 0,05$

** - достоверность различий показателей крови по сравнению с показателями до лечения этиотропными препаратами при $p < 0,01$

Рис. 17. Динамика показателей крови у детей при гриппе в зависимости от проводимой терапии.

Таким образом, наиболее значимые позитивные сдвиги со стороны периферической крови в исходе терапии с применением этиотропных препаратов отмечены при лечении гриппа препаратами ингибиторов нейраминидазы, при отсутствии в лечении препаратов с противовирусной активностью положительных сдвигов со стороны крови не отмечено.

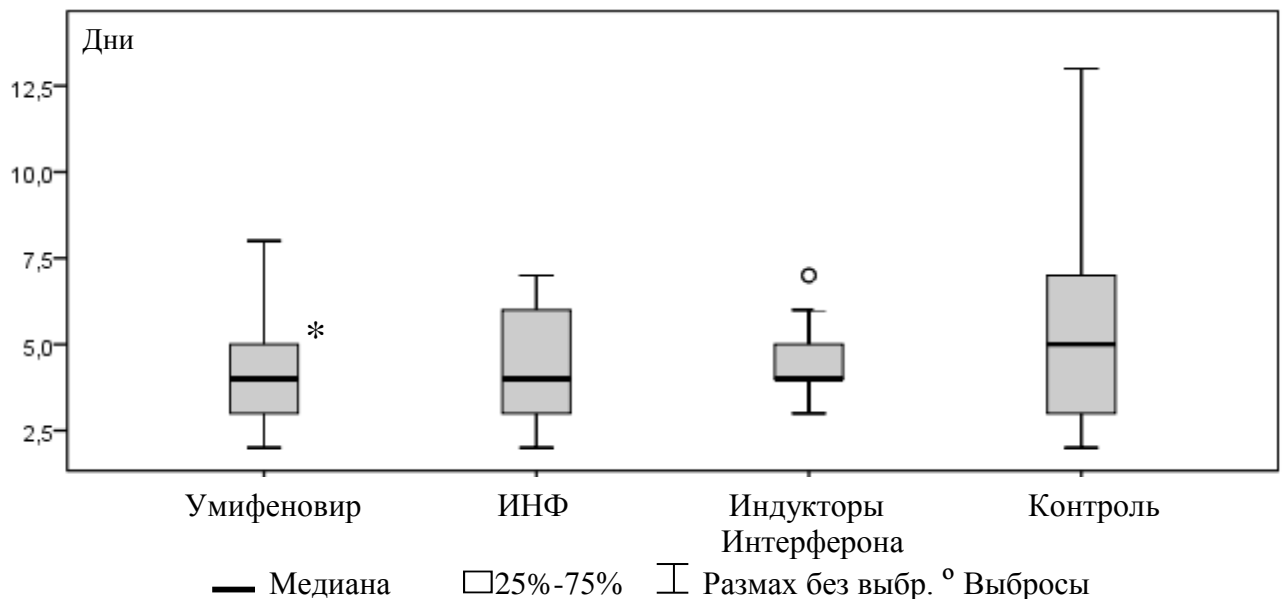
4.2 Оценка эффективности противовирусной терапии в составе комплексного лечения ОРЗ с гриппоподобным синдромом у детей

Лечение детей с ОРЗ при наличии гриппоподобного синдрома в неэпидемический сезон гриппа было комплексным и включало противовирусную, симптоматическую, антибактериальную терапию при развитии бактериальных осложнений. Нами была проанализирована эффективность различных противовирусных препаратов в составе комплексного лечения ОРЗ с ГПС у детей в острый период заболевания. В

первую группу вошли дети, получавшие в составе комплексной терапии умифеновир, вторая группа детей в качестве противовирусной терапии получала ИНФ, детям третьей группы назначались индукторы интерферона, четвертую группу (группу контроля) составили пациенты, не получавшие противовирусной и иммуностропной терапии.

Эффективность терапии оценивалась клинически - по динамике исчезновения основных клинических симптомов заболевания и развитию осложнений.

При приеме этиотропных препаратов динамика основных клинических проявлений ОРЗ была более заметна по сравнению с группой контроля. По средним показателям достоверно быстрее лихорадка купировалась в группе детей принимавших умифеновир 3 [2;4] дня, чем в группе контроля 5 [3,5;7] дня, $p < 0,05$, в группах ИНФ и индукторов интерферона имелась только тенденция к более быстрой нормализации температуры, рисунок 18.



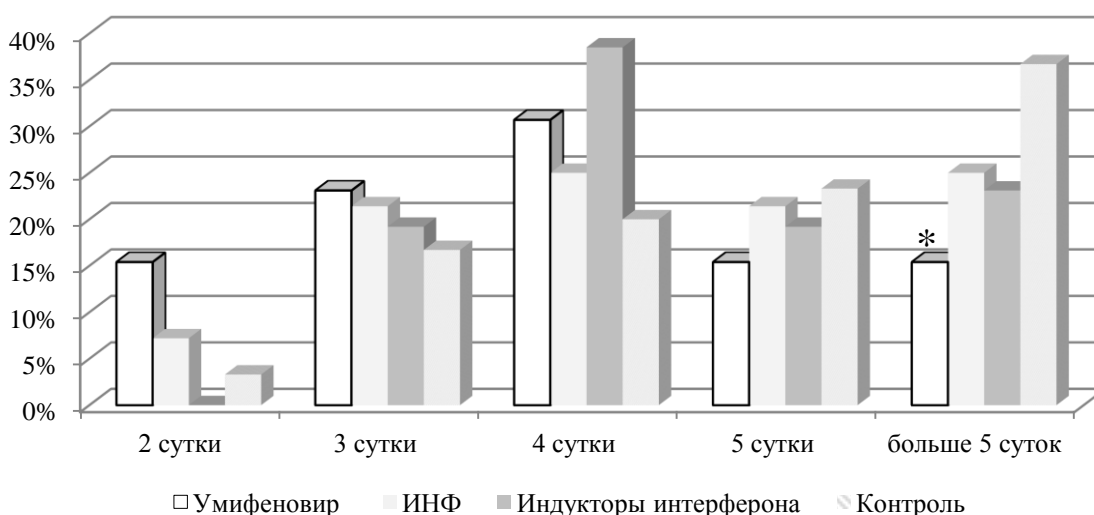
* - достоверность различий показателей по сравнению с контрольной группой при $p < 0,05$

Рис. 18. Длительность лихорадки у детей при ОРЗ с ГПС в зависимости от вида терапии.

Уже на 2 сутки приема умифеновира отмечалось снижение температуры до нормальных цифр у 15,4% детей (4 ребенка), в то время как во второй группе на 2 сутки от начала терапии температура нормализовалась у 7,2% детей (2 человека), при приеме индукторов интерферона снижение

температуры стало регистрироваться только с 3 суток заболевания у 19,2% пациентов (5 детей). У 84,7% пациентов первой группы лихорадка купировалась до 5 дня от начала противовирусной терапии, чаще нормализация температуры происходила на 4 сутки заболевания ($p \leq 0,05$ с группой контроля, в которой у 36,7% детей температура сохранялась более 5 суток, что было связано с достоверно более частым развитием осложненного течения заболевания, рисунок 19).

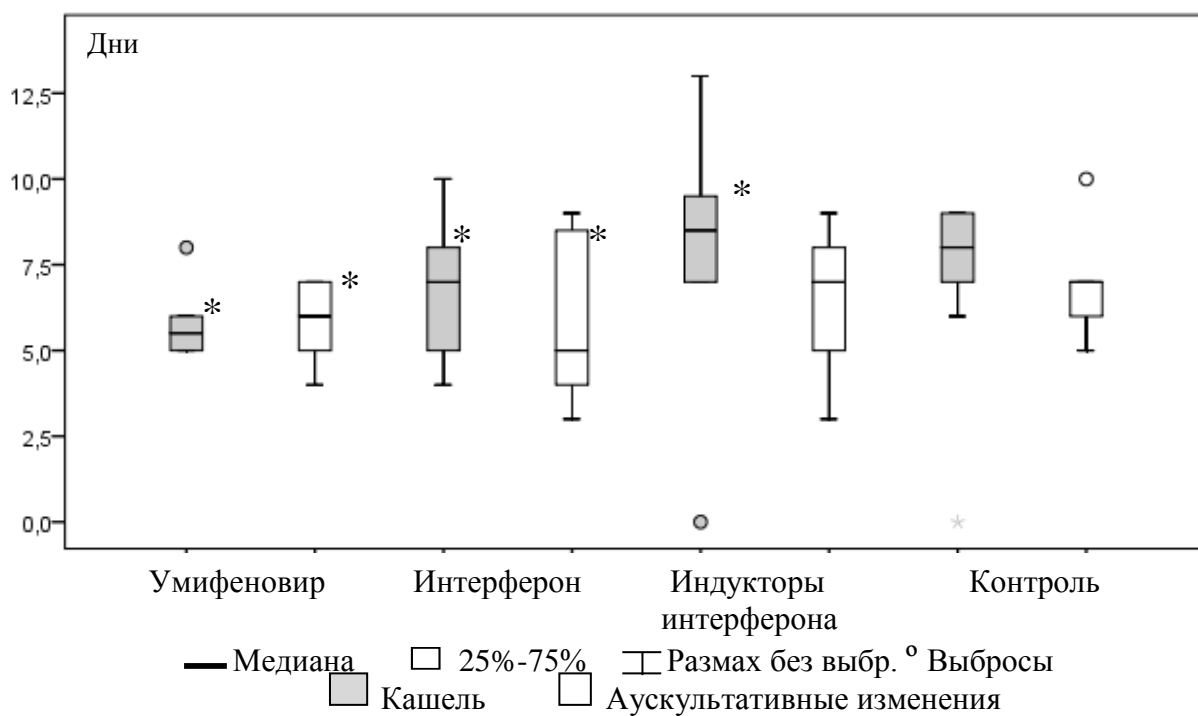
На фоне применения индукторов интерферона к 5 дню температура нормализовалась уже у 76,9% детей (20 человек). Эффективность интерферона в плане времени нормализации температуры сопоставима с индукторами интерферона.



* - достоверность различий показателей по сравнению с контрольной группой при $p < 0,05$

Рис.19. Динамика нормализации фебрильной температуры у детей с ОРЗ при наличии ГПС в зависимости от терапии.

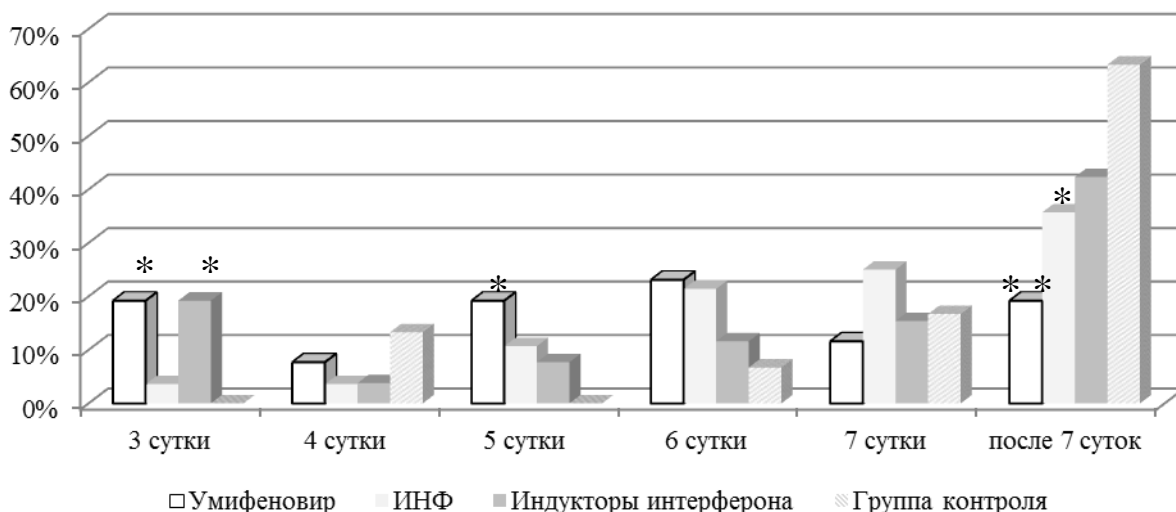
Длительность кашля по средним показателям была достоверно короче во всех трех группах, получавших этиотропную терапию, чем в группе контроля, однако при этом достоверные отличия по исчезновению аускультативных изменений со стороны легких имелись только в группах умифеновира и ИНФ 6 [5;7] и 6 [5;7,25] дней соответственно) в сравнении с группой контроля – 7 [6;9] дней ($p < 0,05$), рисунок 20.



* - достоверность различий показателей по сравнению с контрольной группой при $p < 0,05$

Рис. 20. Длительность кашля и аускультативных изменений при ОРЗ с ГПС в зависимости от вида терапии.

Наиболее заметной была динамика исчезновения кашля. Так у детей первой и второй групп получавших терапию с умифеновиром и индукторами интерферона у 19,2% детей кашель исчез на 3 сутки заболевания. Однако к 7 дню болезни у детей получавших умифеновир кашель купировался уже у 80,8% детей ($p < 0,01$), в группе ИНФ у 64,3% ($p < 0,05$). У пациентов третьей группы динамика исчезновения кашля была менее выражена, и через неделю кашель купировался только в 57,7% случаев. Стоит отметить, что в группе контроля более 7 суток кашель сохранялся у 63,3% пациентов (рис. 21). Стоит отметить, что частота развития бронхо-легочных осложнений в группах детей не зависела от вида терапии, и полученные различия можно объяснить сокращением длительности и выраженности воспалительных изменений при ОРЗ на фоне применения этиотропной терапии.



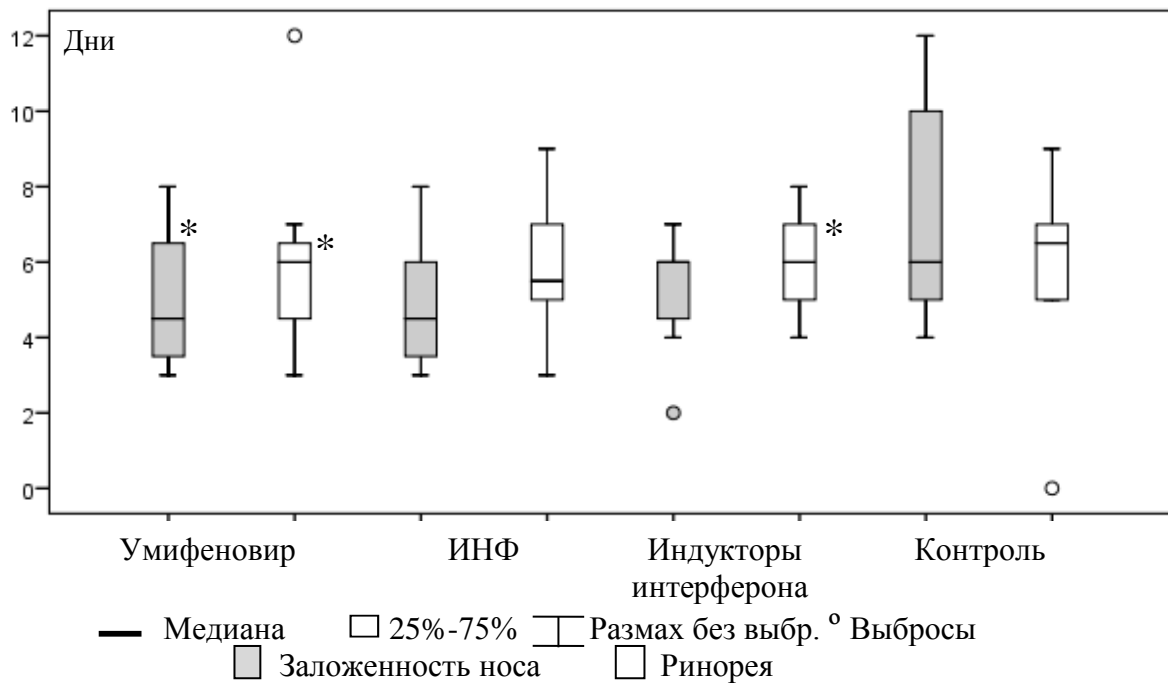
* - достоверность различий показателей по сравнению с контрольной группой при $p < 0,05$

** - достоверность различий показателей по сравнению с контрольной группой при $p < 0,01$

Рис. 21. Динамика купирования кашля при ОРЗ с ГПС в зависимости от проводимой терапии.

Восстановление носового дыхания достоверно быстрее наступало у детей в группе умифеновира на 4,5 [3,75;6,25] день, тогда как в группе контроля на 5 [4,5;6,5] день ($p < 0,05$), однако ринорея купировалась быстрее как в первой так и в третьей группе 6 [4;6] дней и 6 [5;6,5] дней против 7 [5,25;7] дней в контрольной группе ($p < 0,05$), рисунок 22.

Не зависимо от проводимой терапии у части детей всех групп имело место осложненное течение заболевания, однако назначение этиотропных препаратов позволило снизить процент осложнений, но достоверно реже они развивались только у детей получавших в составе комплексной терапии умифеновир – 19,2%, в то время как в группе сравнения осложнения составили 43,3 %, таблица 8.



* - достоверность различий показателей по сравнению с контрольной группой при $p < 0,05$

Рис. 22. Длительность заложности носа и ринореи при ОРЗ с ГПС в зависимости от вида терапии.

Таблица 8

Структура осложнений при ОРЗ с ГПС у детей в зависимости от проводимой терапии

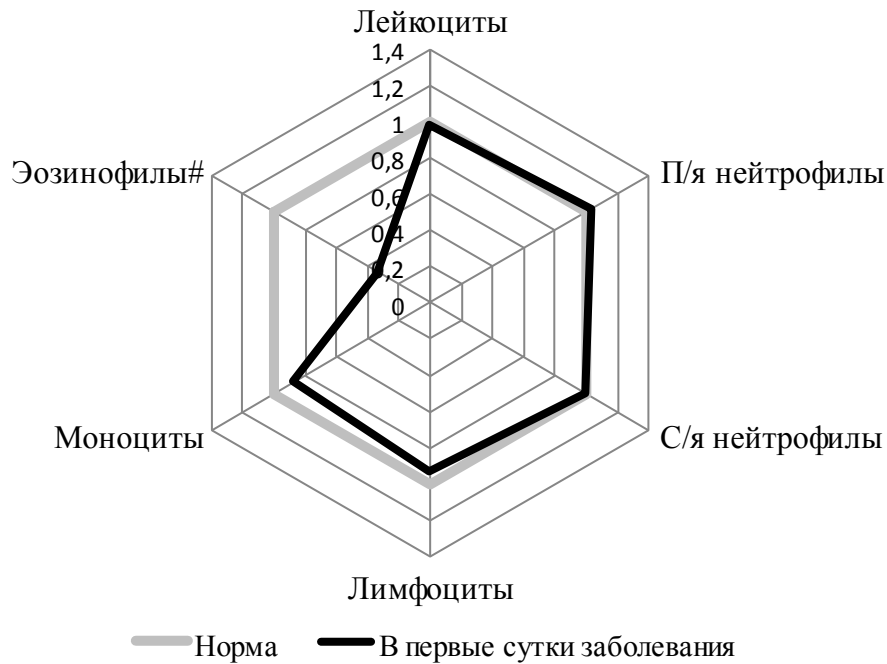
	Умифеновир n=26		ИНФ n=28		Индукторы интерферона n=26		Группа контроля n=30	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Пневмония	2	7,7%	1	3,6%	2	7,7%	3	10%
Бронхит	3	11,5%	5	17,8%	5	19,2%	6	20%
Синусит	-	-	1	3,6%	-	-	-	-
Отит	-	-	1	3,6%	-	-	4	13,3%
Всего осложнений	5	19,2%*	8	28,6%	7	26,9%	13	43,3%

* - достоверность различий показателей по сравнению с контрольной группой при $p < 0,05$

Оценка показателей общего анализа крови показала, что по средним показателям у детей с ОРЗ при наличии ГПС до назначения этиотропной терапии чаще имела место эозинопения, рисунок 23.

На фоне приема этиотропных препаратов по средним показателям только в третьей группе детей, получавших индукторы интерферона имело место повышение количества моноцитов в сравнении с группой контроля

(рис. 24). Другие препараты достоверного влияния на состояние периферической крови не оказали, хотя тенденция к моноцитозу, как маркеру начала выздоровления при назначении этиотропной терапии имела место.



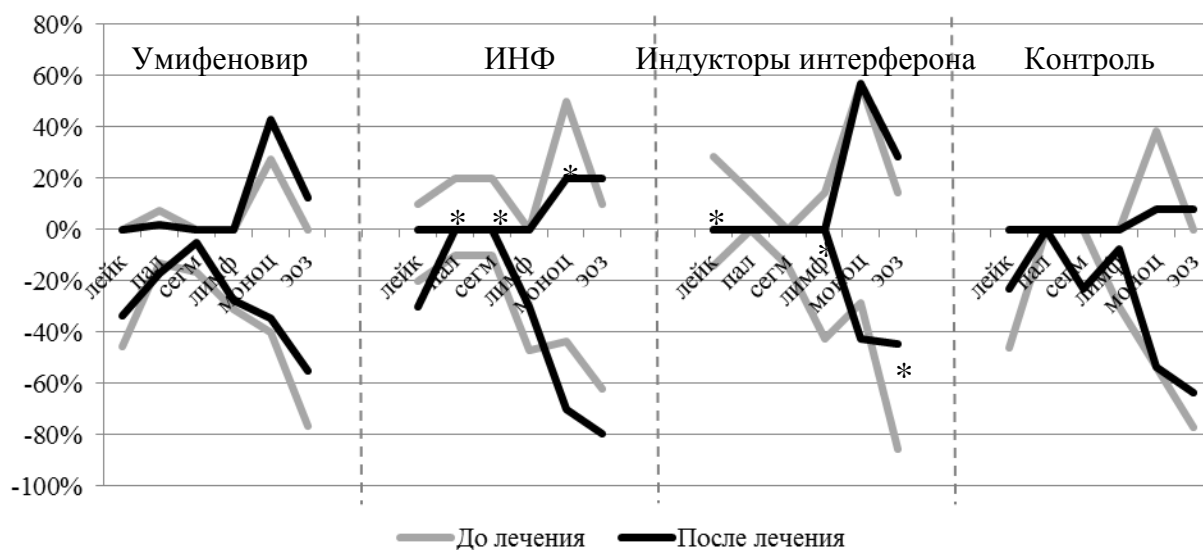
- достоверность различий показателей по сравнению с нормой при $p < 0,05$
 Рис. 23. Средние показатели гемограммы относительно нормы у детей при ОРЗ с ГПС до лечения этиотропными препаратами.



* - достоверность различий показателей по сравнению группой контроля при $p < 0,05$

Рис. 24. Средние показатели гемограммы относительно нормы и группы контроля у детей при ОРЗ с ГПС после лечения этиотропными препаратами.

По данным частотного анализа наиболее выраженные позитивные изменения со стороны периферической крови (уменьшение частоты лейкоцитоза, эозинопения/анэозинофилия) отмечались у детей 3 группы (рисунок 25). У детей первой группы после терапии умифеновиром на 15,5% увеличилось количество детей с моноцитозом и на 21,3% уменьшилось количество пациентов низкими показателями эозинофилов. В группе детей получавших интерферон, на фоне проводимой терапии лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом, имевший место до начала терапии у каждого пятого ребенка, был купирован. В группе контроля, несмотря на клиническое улучшение, со стороны периферической крови выраженных позитивных динамических сдвигов не отмечено.



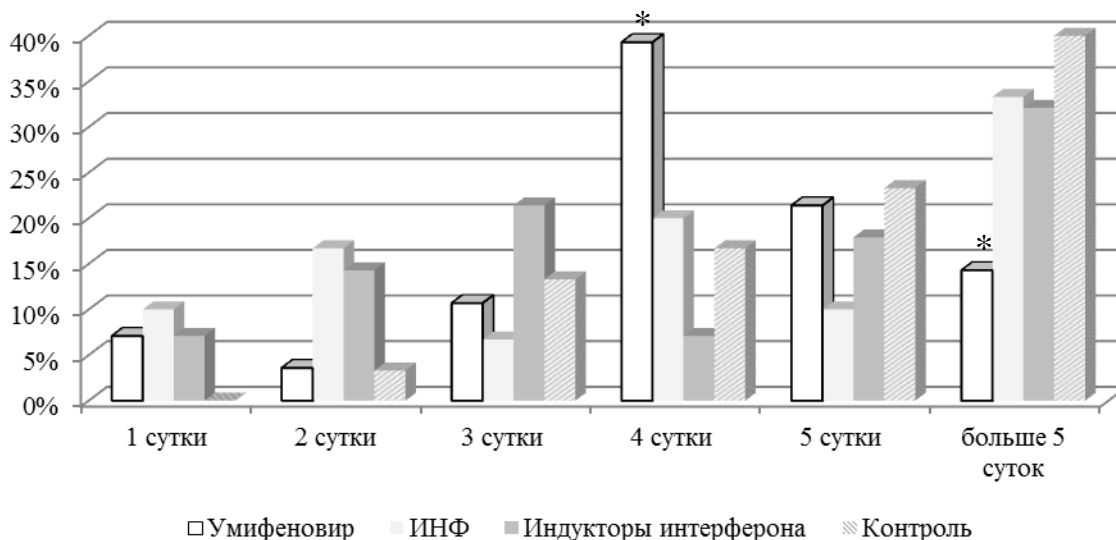
* - достоверность различий показателей по сравнению с показателями до лечения этиотропными препаратами при $p < 0,05$

Рис. 25. Динамика показателей крови у детей при ОРЗ с гриппоподобным синдромом в зависимости от проводимой терапии.

4.3 Оценка эффективности противовирусной терапии в составе комплексного лечения ОРЗ без гриппоподобного синдрома у детей

Под наблюдением находилось 116 с ОРЗ без ГПС в острый период заболевания. Первую группу составили дети, получавшие в составе

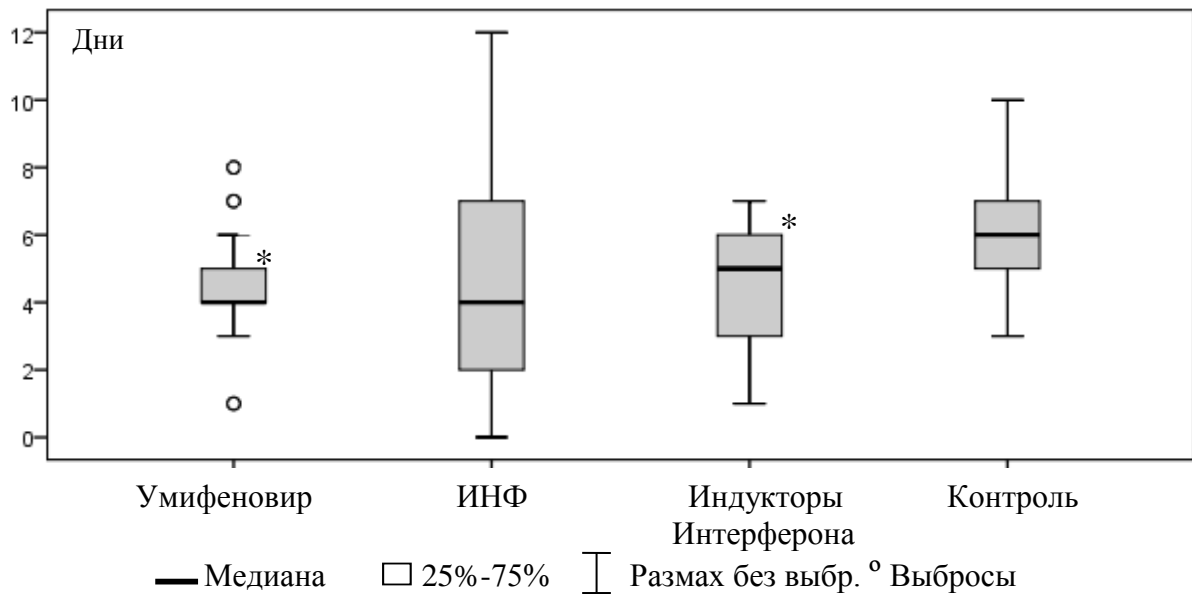
комплексной терапии умифеновир, второй группе детей назначался ИНФ, дети третьей группы в качестве противовирусной терапии получали индукторы интерферона, четвертую группу (группу контроля) составили пациенты, не получавшие противовирусной и иммуностропной терапии. Анализируя эффективность этиотропной терапии при ОРЗ без ГПС, было отмечено, что более выраженная динамика нормализации температуры имела место у детей, получавших специфическую терапию. Так уже через 2 дня от начала терапии при использовании интерферона и его индукторов лихорадка купировалась у 26,7% - 21,4% детей, в то время как в группе контроля температура нормализовалась на 2 сутки только у 6,7% детей ($p < 0,05$). В первой группе детей, получавших в составе комплексной терапии умифеновир, через 5 дней от начала противовирусной терапии нормализация температуры происходила у 82,1% (23 человека), тогда как в группе сравнения только у 56,7% (17 детей), $p < 0,05$, и наиболее часто купирование лихорадки происходило на 4 сутки терапии у 39,3% ($p < 0,05$), рисунок 26.



* - достоверность различий показателей по сравнению с контрольной группой при $p < 0,05$

Рис. 26. Динамика нормализации температуры у детей при ОРЗ без ГПС в зависимости от терапии.

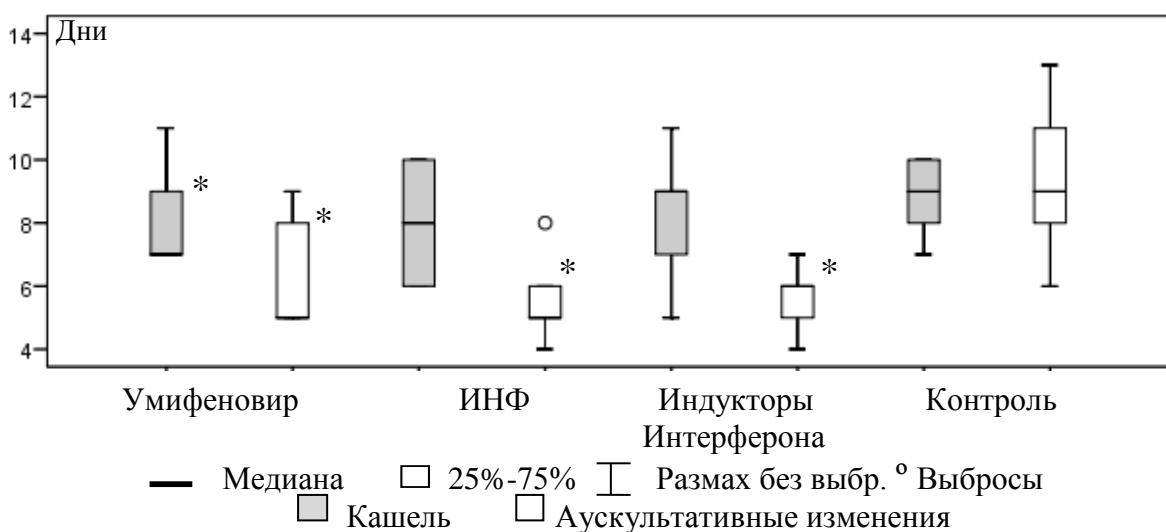
Достоверно быстрее лихорадка купировалась в группах детей принимавших умифеновир и индукторы интерферона (4 [4;5] дня и 5 [3;6] дней соответственно), чем в группе контроля 6 [5;7] дней, $p < 0,05$ (рис. 27).



* - достоверность различии показателеи по сравнению с контрольной группой при $p < 0,05$

Рис.27. Длительность лихорадки у детей при ОРЗ без ГПС в зависимости от вида терапии.

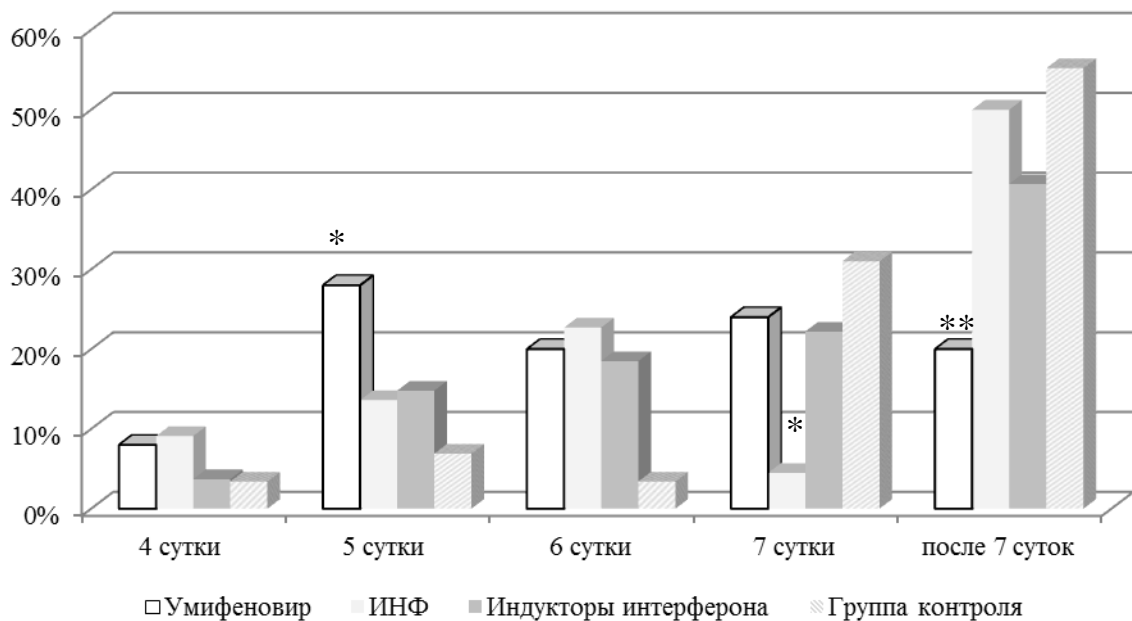
Длительность кашля была достоверно короче только в группе умифеновира - 6 [5;7] дней, против 8 [7;9] дней в группе контроля ($p < 0,05$). Однако аускультативные изменения в легких купировались быстрее при приеме этиотропных препаратов, рисунок 28.



* - достоверность различий показателей по сравнению с контрольной группой при $p < 0,05$

Рис. 28. Длительность кашля и аускультативных изменений у детей при ОРЗ без ГПС в зависимости от вида терапии.

Достоверно чаще в первой группе детей кашель исчезал на 5 сутки от начала терапии – у 28% детей ($p<0,05$), и к 7 дню купировался уже у 80% пациентов, тогда как в контрольной группе через неделю кашель прекратился только у 44,8% ($p<0,01$). У детей во второй и третьей группах кашель сохранялся достаточно долго, что связано с высоким процентом развития осложнений со стороны бронхо-легочной системы у этих детей, соизмеримым с группой контроля (рис. 29).

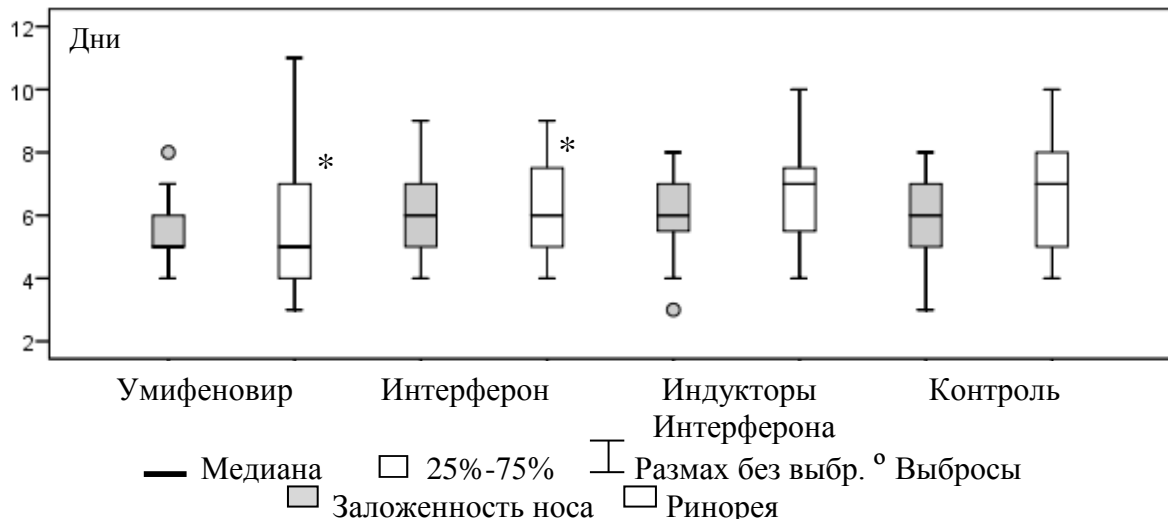


* - достоверность различий показателей по сравнению с контрольной группой при $p<0,05$

** - достоверность различий показателей по сравнению с контрольной группой при $p<0,01$

Рис. 29. Динамика купирования кашля при ОРЗ без ГПС в зависимости от проводимой терапии.

Исчезновение ринореи, приводящей к затруднению носового дыхания, достоверно быстрее происходило в первой группе детей принимавших умифеновир, а так же во второй группе получавших интерферон (5 [5;6] и 6 [5;7] дней соответственно) против 6 [5;7,75] дней в группе детей получавших только симптоматическую терапию ($p<0,05$). Достоверных отличий по купированию заложенности носа получено не было, рисунок 30.



* - достоверность различий показателей по сравнению с контрольной группой при $p < 0,05$

Рис. 30. Длительность заложенности носа и ринореи при ОРЗ без ГПС в зависимости от вида терапии.

Осложненное течение заболевания имело место у детей всех групп независимо от проводимой терапии, но достоверно реже осложнения развивались у детей получавших в лечении умифеновир – 14,3%, в то время как в группе сравнения осложнения составили 43,3 % ($p < 0,05$), таблица 9.

Таблица 9.

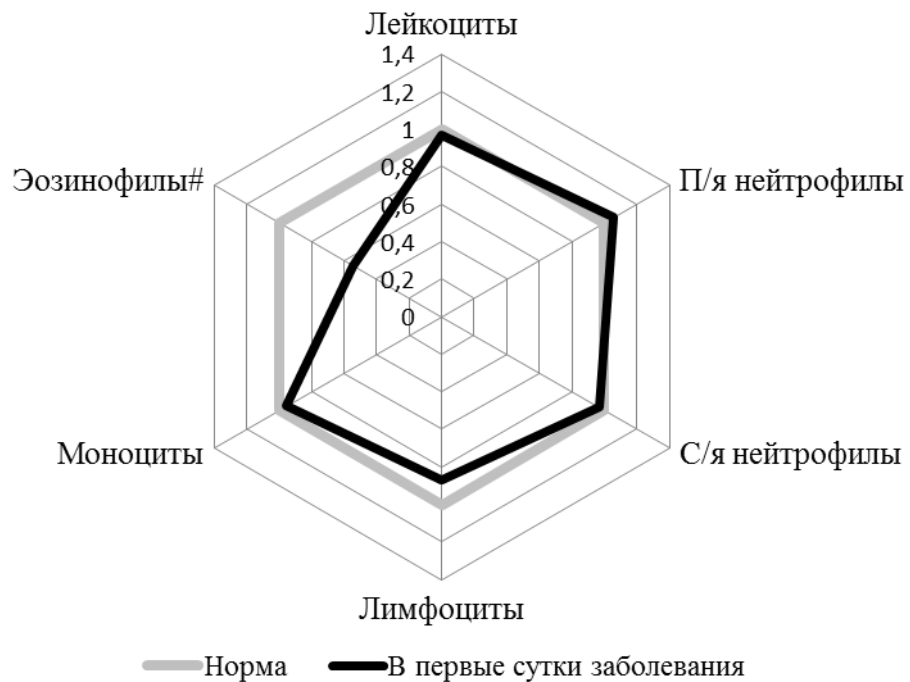
Структура осложнений при ОРЗ без ГПС у детей в зависимости от проводимой терапии

	Умифеновир n=28		ИНФ n=30		Индукторы интерферона n=28		Группа контроля n=30	
	п	%	п	%	п	%	п	%
Пневмония	1	3,6%	3	10%	-	-	3	10%
Бронхит	2	7,1%*	6	20%	11	39,3%	8	26,7%
Синусит	1	3,6%	-		-		1	3,3%
Всего осложнений	4	14,3%*	9	30%	11	39,3%	13	43,3%

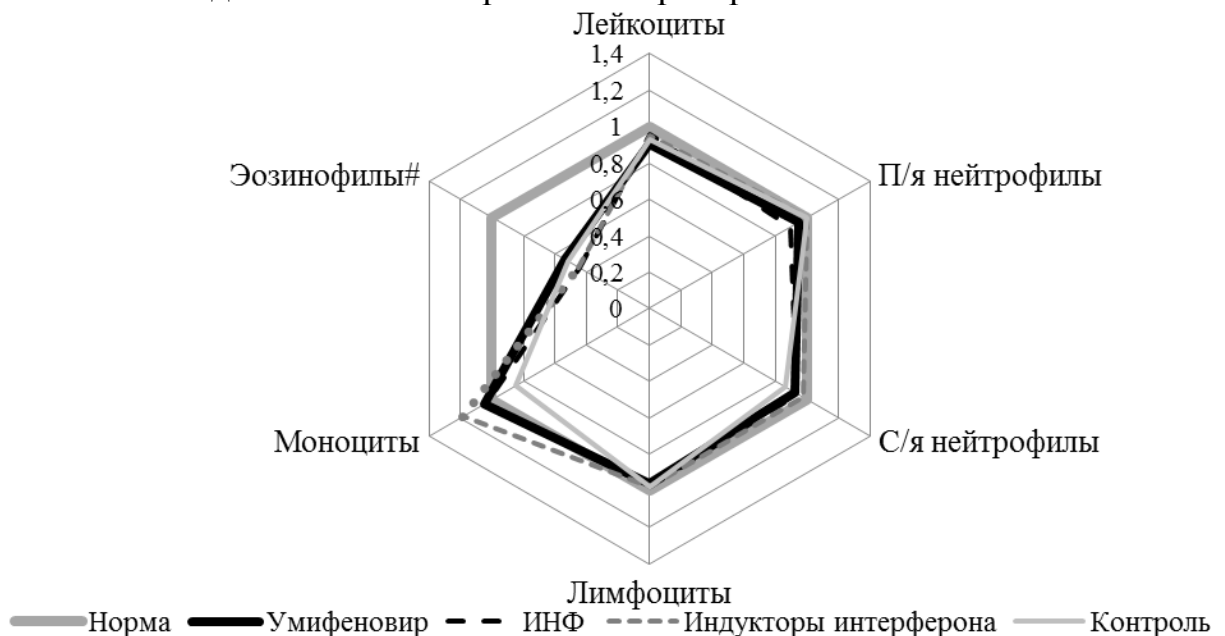
* - достоверность различий показателей по сравнению с контрольной группой при $p < 0,05$

Достоверного влияния по сравнению с группой контроля на состояние периферической крови по средним показателям вид терапии не оказывал (рис. 31, 32). По данным частотного анализа в первой и третьей группах наблюдения на фоне проводимой терапии через 5-7 дней произошла

нормализация имевшего место до начала терапии нейтрофильного сдвига влево (рис. 33).

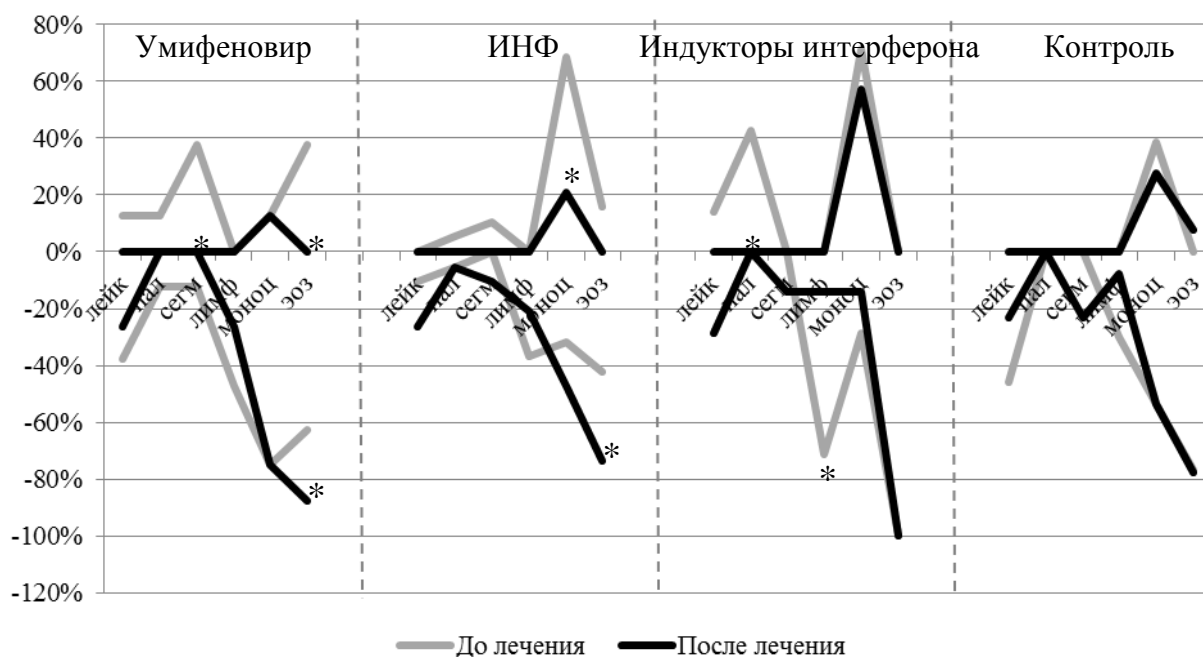


- достоверность различий показателей по сравнению с нормой при $p < 0,05$
 Рис.31. Средние показатели гемограммы относительно нормы у детей при ОРЗ без ГПС до лечения этиотропными препаратами.



- достоверность различий показателей по сравнению с нормой при $p < 0,05$

Рис. 32. Средние показатели крови у детей при ОРЗ без ГПС после лечения этиотропными препаратами и в группе контроля



* - достоверность различий показателей по сравнению с контрольной группой при $p < 0,05$

Рис. 33. Динамика показателей крови у детей при ОРЗ без гриппоподобного синдрома в зависимости от проводимой терапии.

Резюме: Наиболее выраженная динамика клинических проявлений гриппа и выраженные позитивные сдвиги в общем анализе крови отмечалась у детей, получавших в составе комплексной терапии ингибитор нейраминидазы осельтамивир, реже имело место развитие осложнений (42,9% против 71,4% в группе контроля). Однако по сравнению с группой сравнения назначение умифеновира и интерферона в качестве этиотропной терапии также способствовало более быстрому купированию основных клинических симптомов заболевания и снижению числа осложненного течения заболевания. Исследование эффективности этиотропных препаратов в лечении ОРЗ с гриппоподобным синдромом показало, что в сравнении с контрольной группой их назначение способствовало более быстрому выздоровлению детей, более заметной эта динамика была в группе детей получавших в составе комплексной терапии препарат умифеновир. У детей с ОРЗ без гриппоподобного синдрома наибольшую клиническую

эффективность показал прием препаратов умифеновир и индукторов интерферона.

Учитывая полученные данные, можно сделать выводы, что оптимальнее назначать препарат с прямой противовирусной активностью (осельтамивир) детям старше года в эпидемический сезон гриппа. Однако, даже несмотря на более низкую клиническую эффективность ИНФ в качестве этиотропной терапии гриппа он остается препаратом выбора в лечении гриппа у детей раннего возраста. Назначение умифеновира наиболее целесообразно у детей с ОРЗ при наличии ГПС в неэпидемический сезон гриппа и в эпидемический сезон гриппа у детей с ОРЗ без ГПС, но учитывая возрастные ограничения данного препарата у детей раннего возраста рекомендуется использование интерферонов в качестве этиотропной терапии. Индукторы интерферона также имеющие возрастные ограничения могут использоваться у детей старше 4 лет в неэпидемический сезон гриппа. У детей до года при ОРЗ вне зависимости от клинических проявлений препаратами выбора остаются интерфероны, не имеющие возрастных ограничений.

4.4 Сравнительный анализ фармакоэкономической эффективности различных вариантов этиотропной ОРЗ у детей

Фармакоэкономика определяет правильность распределения средств на лечение, научно обосновывает данные в отношении клинической эффективности препаратов для того, чтобы можно было рекомендовать их практическим врачам. Изучение клинических рекомендаций, подтвержденных практикой позволяет внедрить в здравоохранение экономические методы, обоснованные с точки зрения стоимостной эффективности. Фармакоэкономика, изучая клинические и экономические преимущества этиотропных лекарственных препаратов, помогает определять оптимальную стратегию лечения ОРЗ у детей. В лекарственном арсенале

противовирусных средств, применяющихся при ОРЗ у детей постоянно появляются новые препараты, что вызывает затруднения при их выборе у практических врачей. Отсутствие конкретных критериев для индивидуального выбора лекарственного препарата, а так же то, что розничная цена препаратов данной группы находится в широком стоимостном диапазоне, все это и определяет необходимость оценки затрачиваемых ресурсов.

4.4.1 Сравнительный анализ фармакоэкономической эффективности различных вариантов этиотропной терапии гриппа у детей

При расчете фармакоэкономической эффективности нами использовались прямые медицинские затраты на приобретение лекарственных препаратов (этиотропные, симптоматические средства и антибактериальные препараты), а так же учитывалась стоимость 1 койко-дня пребывания в стационаре. Курс противовирусной терапии составил 5 дней. Симптоматическая терапия заключалась в применении жаропонижающих средств, отхаркивающих препаратов, сосудосуживающих капель в нос в течение 7 дней. Антибактериальная терапия проводилась в случаях развития осложнений. Расчет представленных цен проводился по данным аналитической компании «Инфорум» (<http://www.analit.net/apteka>), средние розничные цены в аптеках г. Воронежа взяты по состоянию на 17 марта 2013г. Стоимость клинико-лабораторных и диагностических исследований не учитывалась. Согласно проведенным расчетам методом минимизации затрат, нами определены показатели DC (direct costs) – прямые затраты на применение различных методов лечения.

Для оценки фармакоэкономической эффективности нами была проведена рандомизация групп по возрасту пациентов, так как препараты имеют возрастные ограничения.

Сравнительная фармакоэкономическая оценка эффективности противовирусных препаратов в лечении гриппа у детей представлена в таблице 10.

Таблица 10.

Фармакоэкономическая эффективность различных вариантов этиотропной терапии гриппа у детей

	Осельтамивир (1 группа) n=18	Умифеновир (2 группа) n=18	ИНФ (3 группа) n=18	Контрольна я группа (4 группа) n=18
Средняя курсовая стоимость этиотропной терапии в группе, руб.	8283,67	4739,25	4125,99	0
Средняя курсовая стоимость этиотропной терапии на 1 пациента в группе, руб.	460,20	263,29	229,22	0
Средняя курсовая стоимость симптоматической терапии в группе, руб.	1233,03	1356,21	1371,00	1502,07
Средняя курсовая стоимость симптоматической терапии на 1 пациента в группе, руб.	68,50	75,35	76,17	83,45
Средняя курсовая стоимость антибактериальной терапии в группе, руб.	1863,18	2305,26	3513,06	3714,12
Средняя курсовая стоимость антибактериальной на 1 пациента терапии в группе, руб.	103,51	128,07	195,17	206,34
Общая стоимость к/д в группе, руб.	321758,16	389496,72	421249,17	465702,60
Средняя стоимость терапии в группе, руб.	333138,04	397897,44	430259,22	470918,79
Общая средняя стоимость терапии на 1 пациента в группе, руб.	18507,67	22105,41	23903,29	26162,16
Разница стоимости лечения на 1 пациента в группе в сравнении со стоимостью лечения 1 пациента контрольной группы, руб.	7654,49	4056,75	2258,87	0

Наиболее низкие курсовые затраты на этиотропную терапию имели место в 3 группе интерферонов – 4125,99 руб., в то время как при приеме умифеновира во второй группе затраты составили 4739,25 руб. (на 14,9%

выше, чем в 3 группе), а в 1 группе при назначении осельтамивира отмечались максимальные затраты на этиотропную терапию - 8283,67 руб., что в 2 раза больше чем в группе интерферона, что связано с наибольшей стоимостью препарата.

Однако при учете стоимости симптоматической и антибактериальной терапии в группах минимальная стоимость терапии отмечалась уже в группе умифеновира (8400,72 руб.), что было связано с более быстрым исчезновением лихорадки, катарального синдрома и меньшим числом бактериальных осложнений. В то время как в группе интерферонов за счет более длительного приема симптоматических средств и назначения антибактериальной терапии стоимость терапии составила 9010,05 руб., что на 609,33 руб. выше, чем во 2 группе с использованием умифеновира. При применении в комплексной терапии гриппа у детей препарата осельтамивир затраты оставались самыми высокими, и составили 11379,88 руб., что на 26,2% выше затрат в группе умифеновира. Однако, без учета стоимости этиотропного препарата, стоимость симптоматической и антибактериальной терапии была минимальной именно в этой группе пациентов принимающих осельтамивир. Стоит отметить, что максимальные затраты на симптоматическую и антибактериальную терапию имели место в группе контроля, у детей не получавших этиотропную терапию, за счет частого развития осложнений, требующих антибактериальной терапии, длительно сохраняющихся катаральных проявлений и наиболее продолжительного лихорадочного периода.

Для более точного расчета стоимости терапии затраченной на каждого ребенка мы учитывали длительность пребывания в стационаре каждого пациента. Учитывая то, что стоимость 1 койко-дня для больного в нашем стационаре составляла 2116,80 рублей, то минимальная продолжительность пребывания детей в стационаре наблюдалась в 1 группе детей с использованием в составе комплексной терапии препарата осельтамивир, следовательно в этой группе и регистрировались минимальные затраты на их

пребывание в стационаре (321758,16 руб.), в то время как в группе контроля наблюдались максимальные затраты на пребывание пациентов в стационаре (465702,60 руб.), что так же связано с более длительным сохранением катаральных симптомов, лихорадки и очень частым развитием бактериальных осложнений, что в свою очередь замедляет выписку ребенка из стационара.

По результатам, представленным в таблице 10, затраты на терапию 1 ребенка в 4 группе пациентов по монетарной оценке составили 26162,16 рублей. Соответственно показатель разницы затрат составляет:

$$CMA_{4-1} = DC_4 - DC_1 = 7654,49 \text{ руб.}$$

$$CMA_{4-2} = DC_4 - DC_2 = 4056,75 \text{ руб.}$$

$$CMA_{4-3} = DC_4 - DC_3 = 2258,87 \text{ руб.}$$

Где CMA – показатель разницы затрат, DC – монетарные затраты при применении метода лечения.

Как следует из произведенных расчетов, терапия детей с гриппом с использованием осельтамивира являлась самой экономичной. Рассчитав общую стоимость терапии у детей с гриппом, минимальные затраты на лечение и пребывание 1 ребенка в стационаре наблюдались в 1 группе у детей, принимавших осельтамивир. Даже несмотря на более высокую стоимость препарата, по сравнению со стоимостью умифеновира и ИНФ, за счет укорочения лихорадочного периода, длительности катарального синдрома и снижения частоты осложнений, требующих дополнительных затрат на лечение и пребывание больного в стационаре, его использование в комплексной терапии гриппа позволило сократить общие затраты на лечение больного, а для родителей способствовало сокращению длительности пребывания на больничном листе.

Таким образом в 1 группе (осельтамивир) удорожание лечение за счет этиотропной терапии на 460,20 рублей дало экономический эффект в 7654,49 руб., во второй группе - на 263,29 рублей, дает экономический эффект

прямых затрат на 4056,75 рублей, в 3 группе этот показатель составил 2258,87 рублей в сравнении с контрольной группой.

Сравнительная экономическая эффективность применения препаратов для лечения гриппа у детей представлена в таблице 11.

Таблица 11.

Сравнительная экономическая эффективность применения препаратов для лечения гриппа у детей

Показатель	Прямые затраты на 1 человека+ к/д, руб.	Разница, руб.	Экономическая эффективность на 100 больных, руб.
I группа	18507,67	7654,49	765449
II группа	22105,41	4056,75	405675
III группа	23903,29	2258,87	225887
IV группа	26162,16	0	0

Таким образом, представленные в таблице данные позволяют рассчитать коэффициент экономической эффективности применяемых препаратов. Если экономическую эффективность, полученную от применения интерферона мы примем за 1, то экономическая эффективность от применения умифеновира составит 1,8, а при использовании в комплексной терапии гриппа препарата осельтамивир, коэффициент экономической эффективности будет равен 3,4. Следовательно, наиболее оптимальным мы считаем назначение осельтамивира при лечении гриппа у детей старше 1 года, как стартового препарата, что позволит уменьшить длительность основных клинических симптомов, сократить время пребывания больных в стационаре при гриппе, а также значительно снизить риск осложнений и уменьшить стоимость лечения.

4.4.2 Сравнительный анализ фармакоэкономической эффективности различных вариантов этиотропной терапии ОРЗ с гриппоподобным синдромом у детей

Сравнительная фармакоэкономическая оценка эффективности противовирусных препаратов в лечении ОРЗ с гриппоподобным синдромом у детей представлена в таблице 12.

Таблица 12.

Фармакоэкономическая эффективность различных вариантов этиотропной терапии ОРЗ с гриппоподобным синдромом у детей

	Умифеновир (1 группа) n=20	ИНФ (2 группа) n=20	Индукторы интерферонов (3 группа) n=20	Контрольная группа (4 группа) n=20
Средняя курсовая стоимость этиотропной терапии в группе, руб.	5582,25	4729,15	5259,00	0
Средняя курсовая стоимость этиотропной терапии на 1 пациента в группе, руб.	279,11	205,61	262,95	0
Средняя курсовая стоимость симптоматической терапии в группе, руб.	1318,42	1246,13	1315,21	1408,72
Средняя курсовая стоимость симптоматической терапии на 1 пациента в группе, руб.	65,92	62,31	65,76	70,43
Средняя курсовая стоимость антибактериальной терапии в группе, руб.	2243,14	2324,88	2173,32	2657,75
Средняя курсовая стоимость антибактериальной на 1 пациента терапии в группе, руб.	112,16	116,24	108,67	132,89
Общая стоимость к/д в группе, руб.	448767,96	453001,62	463585,77	493221,39
Общая стоимость терапии в группе, руб.	457911,77	461301,78	472333,30	497287,86
Средняя стоимость терапии на 1 пациента в группе, руб.	22895,58	23065,08	23616,67	24864,39
Разница стоимости лечения на 1 пациента в группе в сравнении со стоимостью лечения 1 пациента контрольной группы, руб.	1968,81	1799,31	1247,72	0

Наиболее низкие курсовые затраты на этиотропную терапию имели место в группе интерферона – 4729,15 руб., в то время как при приеме умифеновира в 1 группе отмечались максимальные затраты на терапию - 5582,25 руб., что на 18% выше, чем во 2 группе, в 3 группе при назначении индукторов интерферона затраты составили 5259,00 рублей, что на 529,85 рублей дороже, чем при использовании в качестве этиотропной терапии интерферона.

При расчете общей стоимости лечения, с учетом стоимости этиотропной, симптоматической и антибактериальной терапии в группах минимальная стоимость терапии отмечалась также в группе ИНФ (8300,16 руб.), тогда как в группе умифеновира она составила 9143,81 руб. Однако, более быстрое исчезновение лихорадки, катарального синдрома и меньшее число бактериальных осложнений, требующих более длительного использования лекарственных средств позволило сократить разницу в стоимости лечения с 18% до 10,2%. В то время как в 3 группе с применением индукторов интерферона стоимость лечения составила 8747,32 рубля, а разница сократилась только на 82,69 рублей и составила 447,16 рублей.

Учет длительности пребывания в стационаре каждого пациента показал, что минимальная продолжительность пребывания детей в стационаре наблюдалась в 1 группе детей с использованием в составе комплексной терапии препарата умифеновира, следовательно в этой группе и регистрировались минимальные затраты на их пребывание в стационаре (448767,96 руб.), в то время как в группе контроля наблюдались максимальные затраты на пребывание пациентов в стационаре (497287,86 руб.), что так же связано с более длительным сохранением катаральных симптомов, лихорадки и очень частым развитием бактериальных осложнений, что в свою очередь замедляет выписку ребенка из стационара.

Рассчитав общую стоимость терапии у детей с ОРЗ с гриппоподобным синдромом, минимальные затраты на лечение и пребывание 1 ребенка в стационаре наблюдались в 1 группе у детей принимавших умифеновира. Его использование в комплексной терапии ОРЗ с гриппоподобным у детей позволило сократить длительность лихорадочного периода, катарального синдрома, снизить частоту осложнений, требующих дополнительных затрат на лечение и что наиболее значимо – сократить время пребывания больного в стационаре. Однако стоит отметить наличие возрастных ограничений при использовании умифеновира, а имеющаяся клиническая и экономическая

эффективность применения ИНФ позволяет рекомендовать его препаратом выбора у детей раннего возраста.

Сравнительная экономическая эффективность применения препаратов для лечения ОРЗ с гриппоподобным синдромом у детей представлена в таблице 13.

Таблица 13.

Сравнительная экономическая эффективность применения препаратов для лечения ОРЗ с гриппоподобным синдромом у детей

Показатель	Прямые затраты на 1 человека + к/д, руб.	Разница, руб.	Экономическая эффективность на 100 больных, руб.
I группа	19909,21	1968,81	196881
II группа	20056,60	1799,31	179931
III группа	23616,67	1247,79	124779
IV группа	24864,39	0	0

Таким образом, представленные в таблице данные позволяют рассчитать коэффициент экономической эффективности применяемых препаратов. Если экономическую эффективность, полученную от применения индукторов интерферона мы примем за 1, то экономическая эффективность от применения ИНФ составит 1,4, а при использовании в комплексной терапии гриппа препарата умифеновира, коэффициент экономической эффективности будет равен 1,6. Следовательно, наиболее оптимальным мы считаем назначение умифеновира при лечении ОРЗ с гриппоподобным синдромом у детей старше 3 лет, а у детей раннего в качестве стартового препарата использование интерферона.

4.4.3 Сравнительный анализ фармакоэкономической эффективности различных вариантов этиотропной терапии ОРЗ без гриппоподобного синдрома у детей

Сравнительная фармакоэкономическая оценка эффективности противовирусных препаратов в лечении ОРЗ без гриппоподобного синдрома у детей представлена в таблице 14.

Таблица 14.

Фармакоэкономическая эффективность различных вариантов этиотропной терапии ОРЗ без гриппоподобного синдрома у детей

	Умифеновир (1 группа) n=23	ИНФ (2 группа) n=23	Индукторы интерферона (3 группа) n=23	Контрольная группа (4 группа) n=23
Средняя курсовая этиотропной терапии в группе, руб.	6508,85	5588,15	6046,32	0
Средняя курсовая стоимость этиотропной терапии на 1 пациента в группе, руб.	282,11	242,96	278,53	0
Средняя курсовая стоимость симптоматической терапии в группах, руб.	1369,95	1385,61	1631,39	1792,53
Средняя курсовая стоимость симптоматической терапии на 1 пациента в группе, руб.	59,56	60,24	70,93	77,93
Средняя курсовая стоимость антибактериальной терапии в группе, руб.	3076,28	3467,52	3247,83	3585,17
Средняя курсовая стоимость антибактериальной на 1 пациента терапии в группе, руб.	133,75	150,76	141,21	155,87
Общая стоимость к/д в группе, руб.	457235,28	467819,43	453001,62	482637,24
Общая стоимость терапии в группе, руб.	468190,36	478260,71	464287,16	488014,94
Средняя стоимость терапии на 1 пациента в группе, руб.	20356,10	20793,94	20186,39	21218,04
Разница стоимости лечения на 1 пациента в группе в сравнении со стоимостью лечения 1 пациента контрольной группы, руб.	861,94	424,10	1031,65	0

Наиболее низкие курсовые затраты на этиотропную терапию имели место во 2 группе ИНФ – 5588,15 руб., что связано с более низкой стоимостью препарата, в то время как при приеме умифеновира в 1 группе отмечались максимальные затраты на терапию – 6508,85 руб., что на 16,5% выше, чем в группе интерферона, в 3 группе при назначении индукторов интерферона затраты составили 6406,32 рублей, что на 818,17 рублей дороже, чем при использовании в качестве этиотропной терапии ИНФ.

При расчете общей стоимости лечения, с учетом стоимости этиотропной, симптоматической и антибактериальной терапии в группах минимальная стоимость терапии отмечалась также в группе интерферона (10444,28 руб.), тогда как в группе умифеновира она составила 10955,08 руб. Однако, более быстрое исчезновение лихорадки, катарального синдрома и меньшее число бактериальных осложнений, требующих более длительного использования лекарственных средств позволило сократить разницу в стоимости лечения с 16,5% до 4,9%. В то время как в 3 группе с применением индукторов интерферона стоимость лечения составила 11285,54 рубля, а разница сократилась только на 23,09 рублей и составила 841,26 рублей.

Несмотря на стоимость лекарственных препаратов наиболее значимым в определении конечной стоимости лечения остается количество койко-дней, проведенных больным в стационаре, так минимальная продолжительность пребывания детей с ОРЗ без ГПС в стационаре наблюдалась в 3 группе детей с использованием в составе комплексной терапии препаратов индукторов интерферона, следовательно в этой группе и регистрировались минимальные затраты на их пребывание в стационаре (464287,16 руб.), в то время как в группе контроля наблюдались максимальные затраты на пребывание пациентов в стационаре (488014,94 руб.), что также связано с более длительным сохранением катаральных симптомов, лихорадки и очень частым развитием бактериальных осложнений, что в свою очередь замедляет выписку ребенка из стационара.

При расчете общей стоимости терапии у детей с ОРЗ без гриппоподобного синдрома, минимальные затраты на лечение и пребывание 1 ребенка в стационаре наблюдались в 3 группе у детей принимавших индукторы интерферона. Его использование в комплексной терапии ОРЗ без гриппоподобного синдрома у детей позволило сократить время пребывания больного в стационаре. Однако стоит отметить наличие возрастных ограничений в использовании умифеновира и индукторов интерферона, в отличие от ИНФ. Таким образом, интерферон, несмотря на меньшую

фармакоэкономическую эффективность остается препаратом выбора в лечении ОРВИ у детей до 3 лет. Минимальные экономические различия при использовании умифеновира и индукторов интерферона позволяют рекомендовать обе группы препаратов при лечении ОРВИ без ГПС. Но имеющаяся клиническая и экономическая эффективность применения умифеновира и ИНФ позволяет рекомендовать их у детей определенных возрастных категорий соответственно возрастным ограничениям.

Сравнительная экономическая эффективность применения препаратов для лечения ОРЗ без гриппоподобного синдрома у детей представлена в таблице 15.

Таблица 15.

Сравнительная экономическая эффективность применения препаратов для лечения ОРЗ без гриппоподобного синдрома у детей

Показатель	Прямые затраты на 1 человека+ к/д, руб.	Разница, руб.	Экономическая эффективность на 100 больных, руб.
I группа	20356,10	861,94	86194
II группа	20739,94	424,10	42410
III группа	20186,39	1031,65	103165
IV группа	21218,04	0	0

Таким образом, представленные в таблице данные позволяют рассчитать коэффициент экономической эффективности применяемых препаратов. Если экономическую эффективность, полученную от ИНФ мы примем за 1, то экономическая эффективность от применения умифеновира составит 2, а при использовании в комплексной терапии ОРЗ без ГПС препаратов ряда индукторов интерферона, коэффициент экономической эффективности будет равен 2,4.

Резюме: Следовательно, мы считаем, что при лечении гриппа у детей старше 1 года наиболее оптимальным является назначение осельтамивира, как стартового препарата, что позволит уменьшить длительность основных клинических симптомов, сократить время пребывания больных в стационаре при гриппе, а также значительно снизить риск осложнений и уменьшить стоимость лечения. У детей с ОРЗ без гриппоподобного синдрома и у детей

раннего возраста препаратами выбора остаются интерфероны, у старших возможно использование индукторов интерферонов или умифеновира. Наибольшая экономическая выгода при использовании умифеновира отмечена при ОРЗ с ГПС.

Оценивая фармакоэкономическую эффективность этиотропных препаратов для лечения гриппа и ОРЗ необходимо учитывать не только стоимость противовирусных препаратов, которые имеют разный ценовой диапазон, но и клиническую эффективность препарата. Так включение этиотропных препаратов в комплекс лечебных мероприятий при гриппе и ОРЗ сокращает время пребывания больных в стационаре, а также значительно снижает риск осложнений, вызываемых этими заболеваниями. Как показало наше исследование стоимость этиотропных препаратов, симптоматических средств и антибактериальной терапии незначительно влияют на конечную стоимость терапии, в то время как длительное пребывание ребенка в стационаре вследствие длительно сохраняющихся симптомов заболевания и развития осложнений, а также потеря трудового времени родителями составляет основные затраты, определяющие социальную значимость лечения пациентов с гриппом и ОРЗ, учитывая массовость этих заболеваний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Актуальность проблемы гриппа и ОРЗ обусловлена высокой заболеваемостью как в мире, так и в Российской Федерации, большой частотой осложнений, высокой смертностью и огромным социально-экономическим ущербом [Романцов М. Г и др., 2008, Орлова С. В. и др., 2009, Banz K 2004, Bryce J., 2005]. Главную роль в лечении гриппа и острых респираторных заболеваний играют препараты, обладающие противовирусной активностью. В настоящее время на рынке лекарственных препаратов существует огромное количество лекарственных средств используемых при гриппе и ОРЗ, поэтому врачу не всегда просто сделать правильный выбор этиотропного препарата [Германова О.Н., 2011, Коровина Н.А. и др., 2008, Чеботарева Т.А. и др., 2008, Richard J, 2007]. Этиотропная терапия острых респираторных заболеваний у детей остается сложной задачей для практического врача первичного звена еще и с учетом отсутствия точного понимания вероятной этиологии заболевания, необходимости начала лечения в первых дней болезни, возрастных ограничений в использовании ряда препаратов противовирусной активности и широкого диапазона стоимости лекарственных средств. Имея возможность назначения эффективного, но дорогостоящего препарата с узким спектром противовирусной активности, врачи часто не используют данные лекарственные средства из-за неуверенности в правильности поставленного диагноза, отдавая предпочтение лекарствам других групп с более широким спектром активности, относительно низкой стоимостью, но менее эффективных. Особенно актуально это при гриппе. Грипп является наиболее тяжелым заболеванием из всех ОРЗ, прежде всего по клиническим проявлениям, частоте осложнений, и неблагоприятным исходам болезни [Дондурей Е. А. и др., 2011, Gilla G. 2008, Lynn M. 2008, Williams J.V., 2004]. Ежегодное повышение заболеваемости гриппом приводит к росту госпитализации и увеличению смертности в основном за счет лиц из групп риска. В связи с этим совершенствование технологий лечения гриппа

является одной из важнейших задач не только медицины, но и социальной экономики.

Своевременная постановка правильного диагноза без лабораторного подтверждения только с учетом клинических проявлений заболевания не всегда возможна. Нацелить врача педиатра первичного звена на правильный диагноз может знание эпидемиологических особенностей возбудителей ОРЗ и выделение клинических синдромов позволяющих с большей долей вероятности предположить этиологию заболевания. Особенно это важно для раннего начала специфической этиотропной терапии, позволяющей сократить число осложнений и ускорить процесс выздоровления.

Целью настоящей работы явилась разработка оптимальных клинико-экономических подходов этиотропной фармакотерапии острых респираторных заболеваний у детей.

Для достижения поставленной цели изучались эпидемиологические особенности течения острых респираторных заболеваний различной этиологии у 670 детей в возрасте от 1 месяца до 15 лет лечившихся на базе БУЗ ВО «ОДКБ №2» г. Воронежа с 2008 по 2013 гг для установления региональных особенностей циркуляции возбудителей. У 39,6% (265 человек) был диагностирован грипп, при этом на долю гриппа А приходилось 32,9% (221 человек) от всех лабораторно подтвержденных ОРВИ, грипп В был зарегистрирован у 44 человек (6,7%). У 203 человек (30,3%) имел место парагрипп, при этом преобладал 3 тип – 13,1%, парагрипп 1 типа составил – 6,1%, 2 типа – 11%. Аденовирусная инфекция диагностировалась у 121 человек (18,1%), респираторно-синцитиальную инфекцию (РС - инфекцию) у 62 человек (9,3%). У 19 детей (2,8%) заболевание протекало в виде микст-инфекции, причем в 2/3 случаев ведущую роль играл вирус парагриппа.

Количество детей с клинической картиной ОРЗ поступающих в стационар неуклонно растет с каждым годом. Так в 2009 году было госпитализировано 6370 детей с ОРЗ, а в 2014 году 8973 ребенка, в другие

годы от 7150 до 7592 человек. Однако максимальное число больных с верифицированным ОРЗ отмечалось в 2009 г. (210 человек), что было связано с возникновением пандемии гриппа АН1N1sw2009 и более широким обследованием пациентов, в последующие годы от 86 до 138 человек. Типичная зимне-весенняя сезонность, помогающая в верификации диагноза, отмечается только при гриппе, однако в период пандемии гриппа АН1N1sw2009 с появлением нового штамма вируса произошло изменение привычного эпидемического сезона в регионе на август-ноябрь (45-48 неделя года). Отмечено так же, что в эпидемический сезон гриппа до 1/3 ОРВИ у детей (32,7%) приходится на негриппозные вирусные инфекции, при этом аденовирусная и РС инфекции чаще начинают регистрироваться в период снижения заболеваемости гриппом, парагрипп же в течение года регистрируется практически с одинаковой частотой от 5,5% до 11,6% ежемесячно.

Независимо от года наблюдения грипп чаще регистрировался у детей дошкольного и школьного возраста (32,8% – 65%). Дети первого года жизни в структуре госпитализированных детей гриппом составляли в разные годы наблюдений только 6,6 - 10,4%, пациенты до 3 лет – 20,7 – 37,7%. С парагриппом и аденовирусной инфекцией чаще госпитализировались дети в возрасте от 1 года до 7 лет. РС-инфекция регистрировалась у детей до 3 лет в 53 – 77,8% в разные годы наблюдений.

Особенностью современного течения гриппа у детей в Воронежском регионе в последние годы в связи с изменением циркулирующих возбудителей стало снижение частоты трахеита и ларингита, более частое развитие осложнений, особенно пневмонии, и значительное повышение (в 9,5 раз) частоты диареи при пандемическом гриппе в эпидсезон 2009 года, с последующим снижением в 5,4 раза при циркуляции того же вируса, как сезонного. За последние 5 лет частота ГПС, являющегося визитной карточкой клиники гриппа, снизилась с 88,7% до 72,4%, но при наличии относительно сильной корреляционной связи ($C = 0,498$) с гриппозной

инфекцией, остается ведущим при дифференциальном диагнозе гриппа с ОРИ другой этиологии.

Парагрипп стоит на 2 месте после гриппозной инфекции по частоте заболеваний у детей и регистрируется в течение всего года. Парагриппом болеют дети всех возрастных групп, но чаще госпитализируются в стационар дети от года до 7 лет. Причиной госпитализации при парагриппе чаще является развитие осложненного течения заболевания (80,5% всех госпитализированных детей), и наиболее частыми осложнениями являются бронхиты – 56,1%. Поражение гортани с развитием ларингита или ларинготрахеита со стенозом, часто принимаемого за ведущий клинический синдром при парагриппе, встречается на современном этапе редко (у 7,3% детей) и не может быть критерием постановки диагноза. Более того, у каждого четвертого больного с парагриппом в течение всего заболевания отсутствовал кашель, и заболевание протекало с преимущественным поражением слизистой носоглотки. ГПС среди больных парагриппом встречается только у каждого третьего ребенка, что при отсутствии эпидемического сезона гриппа с большой долей вероятности позволяет думать о наличии негриппозной инфекции.

Аденовирусной инфекцией болеют дети всех возрастов, но дети старше 7 лет госпитализируются реже других, что связано с отсутствием выраженных токсических проявлений. РФКЛ остается «визитной карточкой инфекции» и регистрируется практически у каждого 3 ребенка с аденовирусной инфекцией, при этом конъюнктивит чаще 2-хсторонний. Катаральные проявления нарастают постепенно и чаще проявляются в виде выраженной ринореи и влажного кашля, у 8% детей развивается стенозирующий ларинготрахеит. Особенностью данной инфекции остается наличие ЛПС, который наблюдается у каждого 4 ребенка и у половины из них с развитием острого тонзиллита. Диарея в последние годы регистрируется редко, но в 24% в дебюте заболевания имеет место рвота. ГПС регистрируется при аденовирусной инфекции в 24% и чаще в эпидсезон

гриппа, что не позволяет полностью исключить возможность микст-инфекции.

В последние годы на фоне возрастания роли РС-инфекции остается неизменным наиболее частое поражение РС вирусом детей до 3 лет. Особенностью РС - инфекции на современном этапе является развитие ларингита и ларинготрахеита у каждого четвертого госпитализированного ребенка, что не является патогномоничным для данного вируса, так как основная точка приложения нижние дыхательные пути. Еще одна особенность РС-инфекции в последние годы – повышение температуры до высоких цифр, что не является типичным для данной инфекции. Но у 60% детей отмечалось повышение температуры выше 39°C, и только у половины из них данное повышение температуры можно объяснить развитием осложнений. Однако типичное поражение бронхов с развитием обструктивного синдрома наблюдается только у 25% детей, хотя ведущим клиническим проявлением при РС-инфекции остается кашель, который отмечается в 90% случаев. Наличие ГПС у больных с РС-инфекцией не наблюдалось, так как остается типичным постепенное развитие заболевания с максимальным развитием клинической картины на 4 – 5 день болезни.

Таким образом, общепринятые клинические дифференциально-диагностические признаки острых респираторных инфекций у детей в настоящее время позволяют предположить этиологию заболевания крайне редко. Так при наличии стенозирующего ларингита вероятность парагриппа как этиологического агента заболевания равна только 15,8 %, что не имеет достоверной разницы с данным синдромом при иной этиологии ОРИ. РС-инфекция при наличии типичного обструктивного синдрома с незначительными токсическими проявлениями встречается с вероятностью 14,7%, что не может являться диагностическим критерием в практическом применении. Структура осложнений в зависимости от этиологии заболевания имеет свои особенности, но не позволяет дифференцировать этиологию ОРЗ и больше зависит от возраста пациентов.

Для практической работы наиболее значимыми клиническими симптомокомплексами для дифференциального диагноза ОРЗ является РФКЛ и ГПС. РФКЛ является патогномоничным признаком аденовирусной инфекции и с вероятностью 100% можно диагностировать это заболевание при наличии данного синдрома. ГПС с вероятностью 67,7% позволяет диагностировать грипп, а при учете эпидемического сезона вероятность гриппа возрастает до 78,5%, что имеет принципиальное значение в выборе тактики терапии.

Анализ клинической эффективности противовирусных препаратов при лечении гриппа показал, что наиболее выраженная динамика исчезновения всех клинических проявлений гриппа отмечалась у детей, получавших в составе комплексной терапии прямые противовирусные средства (осельтамивир и умифеновир). Однако только при назначении осельтамивира имело место достоверное сокращение продолжительности основных клинических симптомов. Так на 1,25 дня сократилась средняя длительность лихорадки, длительность заложенности носа уменьшилась на 0,72 дня, продолжительность кашля сократилась на 2,8 дня, по сравнению с группой контроля. В то время как прием умифеновира позволил достоверно сократить среднюю продолжительность кашля на 1,9 дня. Минимальное число осложнений регистрировалось в группе детей получавших осельтамивир (42,9% против 71,4% в группе сравнения, $p < 0,05$). Достоверно реже на фоне приема осельтамивира и умифеновира развивались пневмонии (10,7% и 11,1% соответственно против 39,3% в группе контроля, $p < 0,05$). Оценка показателей общего анализа крови после проведения курса терапии показала, что только при приеме препарата осельтамивира имелась достоверная нормализация измененных показателей, а так же к моменту клинического выздоровления отмечались умеренный моноцитоз и эозинофилия, что типично для периода реконвалесценции. На комплексной терапии с использованием интерферона в сравнении с группой детей, не получавших этиотропную терапию, имелась тенденция к сокращению основных

клинических проявлений и уменьшению числа осложнений на 13%, что может явиться обоснованием использования препарата у детей первого года жизни с клиникой гриппа, из-за возрастных ограничений в использовании других препаратов. Оценка фармакоэкономической эффективности этиотропных препаратов показала, что применение противовирусных средств позволило сократить затраты на терапию пациентов с гриппом на 2258,87 – 7654,49 рублей в зависимости от выбранного препарата. Наиболее выгодным оказалось использование осельтамивира, с максимальным экономическим эффектом в 7654,49 рублей за счет сокращения продолжительности клинических проявлений заболевания и как следствие уменьшения длительности пребывания ребенка в стационаре.

Все этиотропные препараты, используемые в лечении ОРЗ с ГПС, показали свою клиническую эффективность, однако достоверно выраженной была динамика исчезновения кашля и аускультативных изменений в легких. Их прием позволил на 20 - 40% уменьшить число детей с сохраняющимся кашлем более 7 дней. Ринорея купировалась практически на одни сутки раньше при назначении умифеновира и индукторов интерферонов. Однако только прием умифеновира способствовал сокращению средней длительности лихорадки на 1,32 дня по сравнению с группой контроля и достоверному снижению общего количества осложнений на 24,1%. Экономически наиболее выгодным оказалось использование умифеновира и ИНФ с коэффициентом экономической эффективности 1,6 – 1,4 соответственно и сокращением затрат на лечение 1 пациента с ОРЗ с ГПС на 1968,81 – 1799,31 рублей.

Анализ эффективности этиотропной терапии при ОРЗ без ГПС показал, что более эффективными этиотропными препаратами оказались умифеновир и индукторы интерферона. По средним показателям в группах детей принимавших умифеновир и индукторы интерферона длительность лихорадки достоверно сократилась на 1 сутки, а использование умифеновира позволило на 25,7% уменьшить количество детей с лихорадкой более 5 суток

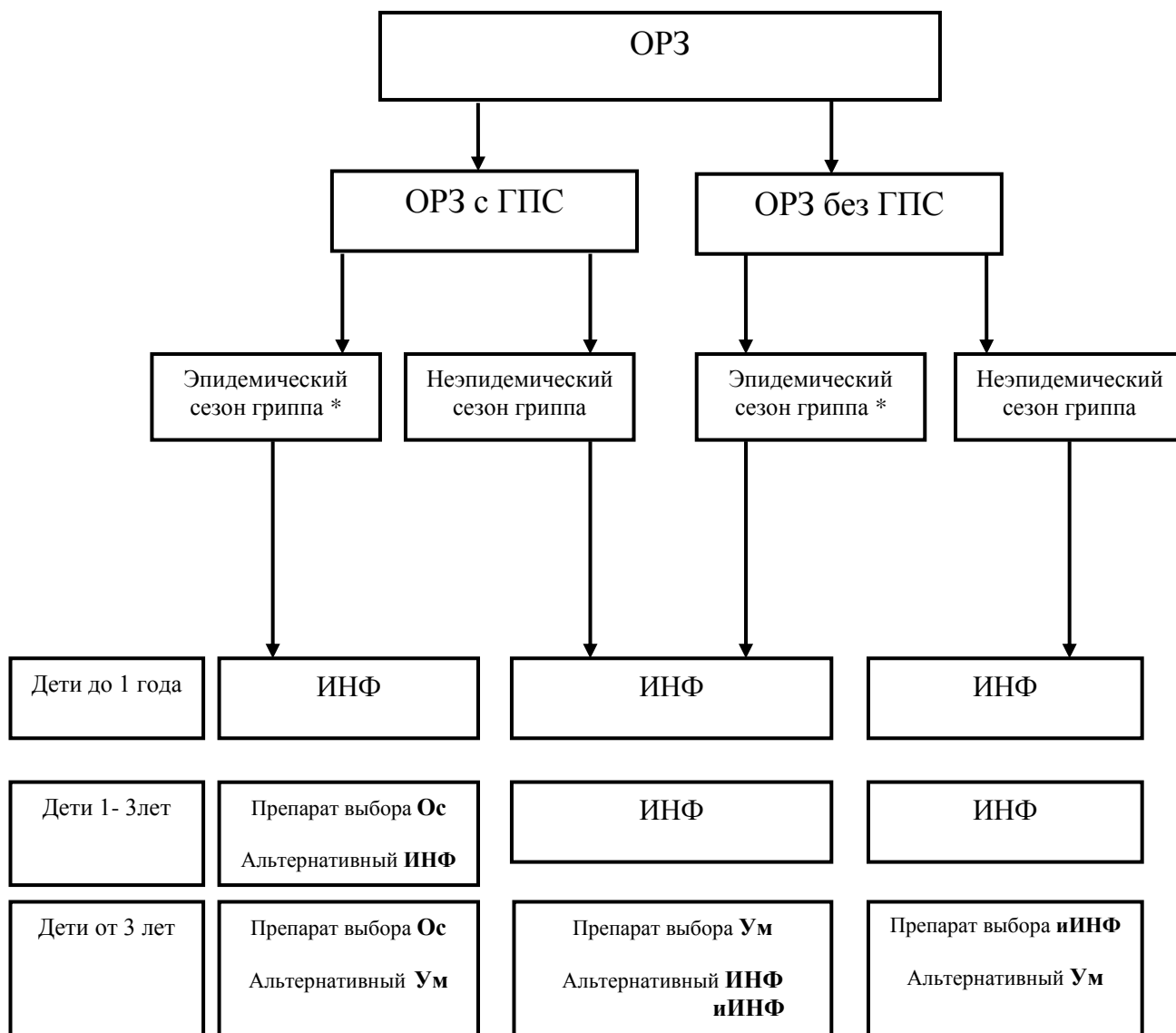
и сократить средние показатели длительности кашля на 1,32 дня ($p < 0,05$). Восстановление носового дыхания на 1,15 – 0,86 дня происходило быстрее в группах детей принимавших умифеновир и индукторы интерферонов. Стоит отметить, что только в этих группах по окончании терапии со стороны периферического анализа крови произошла нормализация нейтрофильного сдвига влево, имевшего место до начала лечения. Экономически более выгодным оказалось использование препаратов индукторов интерферонов, коэффициент экономической эффективности которых равен 2,4, то время как коэффициент экономической эффективности при использовании в комплексной терапии ОРЗ без ГПС умифеновира составил 2. Интерфероны в составе комплексной терапии ОРЗ без ГПС показали наименьшую эффективность, однако их назначение оправдано и целесообразно детям раннего возраста, в связи с возрастными ограничениями индукторов интерферонов и умифеновира.

Таким образом, одним из основных критериев выбора этиотропного препарата будет являться возраст ребенка. У детей до года при гриппе и ОРЗ не зависимо от этиологии и клинических проявлений препаратами выбора остаются интерфероны, не имеющие возрастных ограничений. В эпидемический сезон гриппа при наличии ГПС вероятность гриппа – 78,5%, следовательно, целесообразно применять узконаправленные противовирусные препараты, дающие максимальную фармакоэкономическую эффективность – осельтамивир детям старше года, альтернативным препаратом является умифеновир с 3 лет. Наличие ГПС в неэпидемический сезон гриппа позволяет нам с меньшей вероятностью заподозрить грипп – 37,7%, поэтому оправдано назначение этиотропных препаратом с широким спектром активности – умифеновир у детей старше 3 лет, что оправдано и с экономической точки зрения, альтернативными препаратами, независимо от возраста ребенка являются интерфероны. В лечении ОРЗ без ГПС при фармакоэкономических преимуществах индукторов интерферонов

клиническая эффективность умифеновира и индукторов интерферонов оказалась сопоставима.

Результаты проведенного исследования отражены в алгоритме выбора этиотропной терапии у детей при остром респираторном заболевании (рисунок 34).

Алгоритм выбора этиотропной терапии у детей при остром респираторном заболевании



*- эпидемический сезон гриппа определяется службами санэпиднадзора, в нашем регионе повышение заболеваемости гриппом наиболее типично в январе – марте

Рис. 34. Алгоритм выбора этиотропной терапии у детей при остром респираторном заболевании

ВЫВОДЫ

1. Региональными эпидемическими закономерностями является пиковая заболеваемость гриппом на 1-10 неделе года, что может быть прогнозом при отсутствии смены циркулирующих возбудителей в регионе. Клиническая картина гриппа А(Н1N1)/Калифорния/09 у детей не имеет региональных особенностей и отличается от сезонного гриппа развитием диареи (18,3%) и учащением осложнений (69,5%), особенно пневмонии. Гриппоподобный синдром с первых дней заболевания и ринофарингоконъюнктивальная лихорадка с 3-4 дня болезни из всех изученных симптомокомплексов при ОРЗ у детей имеют достоверные корреляционные связи с этиологией заболевания.

2. В эпидемический сезон гриппа при ОРЗ с гриппоподобным синдромом у детей с учетом клинической и фармакоэкономической эффективности препаратом выбора является осельтамивир с коэффициентом эффективности (КЭ) – 3,4; альтернативным препаратом - умифеновир (КЭ–1,8); в межэпидемический период - умифеновир (КЭ–1,6) или препарат рекомбинантного интерферона- α (КЭ–1,4), как и при ОРЗ без гриппоподобного синдрома в сезон гриппа.

3. Вне эпидсезона гриппа при ОРЗ без гриппоподобного синдрома, при фармакоэкономических преимуществах индукторов интерферонов, их клиническая эффективность сопоставима с умифеновиром. С учетом возрастных ограничений детям раннего возраста препаратами выбора остаются интерфероны.

4. Оптимальный выбор стартовых этиотропных препаратов при ОРЗ должен проводиться с учетом ключевого симптомокомплекса - гриппоподобного синдрома, позволяющего с вероятностью 64,5%, а с учетом особенностей регионального эпидемического сезона - 78,5% использовать препараты с прямым противовирусным эффектом, что способствует повышению эффективности терапии.

5. Предложенный алгоритм дифференциального выбора стартового этиотропного препарата при ОРЗ у детей с учетом гриппоподобного синдрома,

эпидемического сезона, клинической эффективности этиотропных препаратов и их возрастных ограничений, позволяет повысить эффективность лечения и сократить расходы на проводимую терапию.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

При назначении противовирусной терапии детям с клинической картиной острых респираторных заболеваний, необходимо руководствоваться разработанным алгоритмом дифференциального выбора этиотропного препарата с учетом выделения основного клинического синдрома (гриппоподобного синдрома), эпидемического сезона и возраста пациента. Это облегчает врачам педиатрам и врачам общей практики выбор этиотропного лечения с первого дня заболевания и позволяет повысить эффективность лечения, сокращая длительность и тяжесть клинических проявлений, уменьшает частоту осложнений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аденовирусная инфекция у детей: возможность использования в терапии препарата виферон® (гель и суппозитории) / М.А. Янина [и др.] // Фарматека. – 2013. – Т. 264, № 11. – С. 64-69.
2. Активность Центра экологии и эпидемиологии гриппа (ЦЭЭГ) в период развития пандемии 2009 года. Предварительные итоги сезона 2009-2010 гг. / Е.И. Бурцева [и др.] // Грипп и гриппоподобные инфекции : бюллетень пленарного заседания Проблемной комиссии РАМН / под ред. О.И. Киселева. – Санкт-Петербург, 2010. – С. 70-75.
3. Александрова М.А. Пневмония как осложнение гриппа / М.А. Александрова, С.В. Яковлев // Русский медицинский журнал. – 2006. – № 14. – С. 90-94.
4. Аллергология и иммунология: национальное руководство / под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Идьиной. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 656 с.
5. Алферов В.П. Бронхообструктивный синдром у детей раннего возраста : пособие для врачей / В.П. Алферов, Т.А. Сидорова, С.Б. Липногорский. – Санкт-Петербург, 1996. – 31 с.
6. Альбицкий В.Ю. Часто болеющие дети. Клинико-социальные аспекты / В.Ю. Альбицкий, А.А. Баранов // Пути оздоровления : межвуз. сб. науч. тр. Саратов. гос. ун-та. – Саратов : Изд-во СГУ, 2006.
7. Арбидол в комплексном лечении поражения респираторного и желудочно-кишечного трактов у детей / Е.А. Дондурей [и др.] // Детские инфекции. – 2007. – Т. 6, № 2. – С. 39-44.
8. Арбидол в профилактике и лечении гриппа и других острых респираторных инфекций у детей / В.Ф. Учайкин [и др.] // Педиатрия. – 2002. – № 6. – С. 1-4.
9. Балясинская Г.Л. Осложнение ОРВИ – острый ларингит / Г.Л. Балясинская // Consilium Medicum. Приложение «Педиатрия». – 2002. – Т. 5, № 10, С. 5-6.
10. Баранова И.П. Сравнительное исследование эффективности противовирусных препаратов в комплексном лечении гриппа / И.П. Баранова, Н.В. Свистунова // Инфекционные болезни. - 2014. – Т. 12, № 2. – С. 46-53.
11. Белан Ю.Б. Возможности применения ингибиторов нейраминидазы для лечения и профилактики гриппа / Ю.Б. Белан, М.В. Старикович // Педиатрическая фармакология. – 2007. – Т. 4, № 4. – С. 42-48.
12. Ботвиньева Е.А. Бронхообструктивный синдром инфекционного генеза у детей / Е.А. Ботвиньева // Медицинская панорама. – 2007. – № 3. – С. 49-51.

13. Булгакова В.А. Острые респираторные инфекции у детей: рациональный выбор фармакотерапии / В.А. Булгакова // Справочник Педиатра. – 2011. – № 8. – С. 28-37.
14. Бурцева Е.И. Арбидол – специфический препарат для профилактики и лечения гриппа во время эпидемий и пандемии / Е.И. Бурцева // Вопросы практической педиатрии. – 2010. – Т. 5, № 1. – С. 55-59.
15. Василенко Ю.С. Голос. Фониатрические аспекты / Ю.С. Василенко. – Москва : Энергоиздат, 2002. – 480 с.
16. Виферон в терапии гриппа и других ОРВИ вирусной и вирусно-бактериальной этиологии у детей / Л.В. Осидак [и др.] // Детские инфекции. – 2012. – Т. 11, № 1. – С. 44-50.
17. Возможна ли рациональная фармакотерапия гриппа и других ОРВИ? / Ф.И. Ершов, Н.В. Касьянова, В.О. Полонский // Consilium medicum. Инфекции и антимикробная терапия 2003. - Т. 5, № 5/6. - С. 129–134.
18. Возможности оптимизации терапии гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций в практике педиатра / Г.П. Мартынова [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2012. – Т. 9, № 2. – С. 110-115.
19. Выявление наиболее частых причин развития стенозов гортани у детей / М.Ф. Ермаченко [и др.] // Педиатрическая анестезиология и интенсивная терапия : материалы V Российского конгресса. – 2009. – С. 109-110.
20. Гайдерова Л.А. Практические аспекты применения интерферонов / Л.А. Гайдерова, В.Ф. Попов, Т.А. Бектемиров // Биопрепараты. – 2001. – № 2. – С. 6-9.
21. Гаращенко М.В. Новые технологии в медикаментозной профилактике острых респираторных заболеваний у детей школьного возраста в условиях мегаполиса : автореф. дис. ... канд. мед. наук / М.В. Гаращенко. – Москва, 2007. – 21 с.
22. Гендон Ю.З. Пандемия гриппа: предположения и факты / Ю.З. Гендон // Журнал микробиологии. - 2008. - № 5. - С. 105-118.
23. Гендон Ю.З. Свиной грипп А/Н1N1/Калифорния – страсти и факты / Ю.З. Гендон // Журнал микробиологии. – 2010. – № 3. – С.105-114.
24. Германова О.Н. Клинико-иммунологические особенности обструктивного бронхита у детей с инфекциями респираторного тракта : автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.Н. Германова. – Ставрополь, 2011. – 22 с.
25. Грибкова Н.В. Новый пандемический вирус гриппа А(Н1N1) / Н.В. Грибкова, Н.В. Шмелева // Здоровоохранение. – 2009. – № 10. – С. 34-38.

26. Григорьева И.В. Клинико-эпидемиологический анализ летальных случаев гриппа сезона 2009-2010 гг. в Санкт-Петербурге / И.В. Григорьева // Педиатр. – 2012. – Т. 3, № 1. – С. 75-76.
27. Грипп : руководство для врачей / под ред. Г.И. Карпухина. – Санкт-Петербург : Гиппократ, 2001. – 360 с.
28. Грипп с желудочно-кишечными симптомами: причины развития, принципы терапии эпидемиология и инфекционные болезни / Е.А. Дондурей [и др.] // Эпидемиология и Инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2013. – № 2. – С. 61-67.
29. Грипп у детей: эпидемические особенности и возможности вакцинопрофилактики / Е.Н. Сергиенко [и др.] // Медицинский журнал. – 2010. – № 4. – С. 149-152.
30. Дарманян А.С. Эффективность и безопасность ингибитора нейраминидазы осельтамивира у детей / А.С. Дарманян // Педиатрическая фармакология. – 2007. – Т. 4, № 5. – С. 54-59.
31. Деева Э.Г. Грипп. На пороге пандемии : руководство для врачей / Э.Г. Деева. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 198. с.
32. Динамика распространения пандемического гриппа А/Н1N1 SWL на Дальнем Востоке в 2009 г. / М.Ю. Щелканов [и др.] // Вопросы вирусологии. – 2010. – Т. 55, № 3. – С. 10-15.
33. Дульцева А.В. Этиология обструктивного синдрома у детей раннего возраста / А.В. Дульцева // Материалы XI научной конференции молодых учёных и студентов. – Ставрополь : СГМА, 2003. – С. 174-175.
34. Ершов Ф.И. Использование иммуномодуляторов при вирусных инфекциях / Ф.И. Ершов // Антибиотики и химиотерапия. - 2003. – Т. 48, № 6. – С. 27-32.
35. Ершов Ф.И. Новый противогриппозный препарат «Тамифлю» / Ф.И. Ершов, А.Н. Васильев, Л.С. Манахова // Клиническая фармакология. – 2003. – № 5. – С. 65-66.
36. Железникова Г.Ф. Острые респираторно-вирусные инфекции / Г.Ф. Железникова, В.В. Иванова, Н.Е. Монахова // Варианты иммунопатогенеза острых инфекций у детей. – Санкт-Петербург, 2007. – С. 45-80.
37. Заболеваемость острыми респираторными заболеваниями и гриппом детей в г. Минске / И.Н. Вильчук [и др.] // Медицинская панорама. – 2008. – № 2 (85). – С. 48-50.
38. Зайцев А.А. Лечение острых респираторных вирусных инфекций / А.А. Зайцев // Лечащий врач. – 2008. – № 8. – С. 42-45.

39. Иванова В.В. Инфекционные болезни детей / В.В. Иванова. – Москва : МИА, 2002. – 923 с.
40. Иванюк А.Б. Использование осельтамивира в педиатрической практике : систематический обзор / А.Б. Иванюк, А.С. Колбин // Педиатрическая фармакология. – 2008. – Т. 5, № 1. – С. 34-40.
41. Изоляция 24.05.2009 и депонирование в Государственную коллекцию вирусов (ГКВ №2452 от 24.05.2009) первого штамма А/ Moscow/01/2009 (H1N1)sw1, подобного свиному вирусу А(H1N1) от первого выявленного 21.05.2009 больного в г. Москве / Д.К. Львов [и др.] // Вопросы вирусологии. – 2009. – Т. 54, № 6. – С. 10-14.
42. Изопринозин в терапии ОРВИ у часто болеющих детей / Л.В. Осидак [и др.] // Детские инфекции. – 2008. – Т. 7, № 4. – С. 35-41.
43. Изучение противовирусной активности препарата «Арбидол» в культурах клеток / И.А. Ленева [и др.] // Новые лекарственные препараты : экспресс информация. – 2004. – Вып. 11. – С. 3-15.
44. Иммуномодуляторы с противовирусной активностью : учеб. пособие / под ред. М.Г. Романцова. – Москва, 2005. – 74 с.
45. Иммунопатологический аллергический Th-2 тип противовирусно – гуморального ответа у детей с респираторно-синцитиальной вирусной инфекцией / В.З. Кривицкая [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2004. – № 3. – С. 34-40.
46. Иммунотерапия больных аденовирусной инфекцией / Ю.А. Климова [и др.] // Инфекционные болезни. – 2011. – Т. 9, № 1. – С. 37-41.
47. Ингибитор нейраминидазы в терапии гриппа [Электронный ресурс] / О.И. Афанасьева [и др.] // Детские инфекции. – 2010. – Т. 9, № 3. – С. 35-41. – Режим доступа: <http://www.who.int/csr/disease/swineflu/ru/>
48. Ингибиторы нейраминидазы – новые возможности в лечении гриппа / М.Д. Бакрадзе [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2007. – Т. 4, № 2. – С. 38-47.
49. Интерфероно- и иммунотерапия в практике лечения часто и длительно болеющих детей и взрослых / И.В. Нестерова [и др.]. – Москва, 2004. – 160 с.
50. Интерферонотерапии при гриппе у взрослых больных / А.Н. Васильев [и др.] // Вестник ФЕРОНА. – 2013. – № 3. – С. 11-17.
51. Исаков В.А. Оптимизация противовирусной терапии гриппа у детей и взрослых / В.А. Исаков, Т.В. Беляева, О.И. Афанасьева // Вопросы современной педиатрии. – 2013. – Т. 12, № 1. – С. 136-140.

52. Камышова Г.А. Бронхообструктивный синдром у детей раннего возраста: клиника, дифференциальная диагностика / Е.А. Камышова // Материалы IX конференции педиатров России. – Москва, 2004. – С. 182.
53. Карпова Е.П. Местная антибактериальная терапия острых синуситов у детей / Е.П. Карпова, Л.И. Усеня // Вопросы современной педиатрии. – 2010. – № 4. – С. 95-98.
54. Карпухин Г.И. Диагностика, профилактика и лечение острых респираторных заболеваний / Г.И. Карпухин, О.Г. Карпухина. – Санкт-Петербург : Гиппократ, 2000. – 184 с.
55. Киселева Н. М. Противовирусные препараты в общей практике Н. М. Киселева, Л. Г. Кузьменко // Лечащий врач. — 2007. — № 9. С 93-96.
56. Киселев О.И. Грипп и другие респираторные вирусные инфекции: эпидемиология, профилактика, диагностика и терапия / О.И. Киселев, И.Г. Маринич, А.А. Соминина. – Санкт-Петербург, 2003. – 112 с.
57. Клиника и гемореологические нарушения у детей при гриппе и острых респираторных вирусных инфекциях / А.Н. Данилов [и др.] // Инфекционные болезни. – 2012. – № 4. – С. 23-27.
58. Клиника и диагностика острых стенозирующих ларинготрахеитов у детей при ОРВИ различной этиологии / В.Ф. Суховецкая [и др.] // Детские инфекции. – 2004. – № 1. – С. 10-15.
59. Клинико-лабораторная характеристика и терапия ОРВИ со стенозирующим ларинготрахеитом у детей / О.И. Афанасьева [и др.] // Детские инфекции. – 2005. – № 1. – С. 32-36.
60. Клинико-лабораторная эффективность применения отечественного комбинированного иммунобиологического препарата Генферон Лайт в комплексном лечении детей с острыми респираторными заболеваниями / Л.В. Феклисова [и др.]. – Москва, 2013. – 50 с.
61. Клинико-эпидемиологическая характеристика гриппа в постпандемический период / В.В. Малеев [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2013. – Т. 9, № 2. – С. 186-192.
62. Клинико-эпидемиологические особенности гриппа H1N1 SWL / Е.П. Тихонова [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2010. – № 2. – С. 60-63.
63. Клиническая и профилактическая эффективность индуктора интерферона при ОРВИ у детей младшего дошкольного возраста Ф.С. Харламова [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2012. – Т. 9, № 1. – С. 81-90.

64. Клиническая характеристика гриппа у детей в современном мегаполисе / О.И. Афанасьева [и др.] // Детские инфекции. – 2009. – Т. 8, № 3. – С 10-13.
65. Клиническая эффективность Кагоцела при ОРВИ со стенозирующим ларинготрахеитом у детей / Ф.С. Харламова [и др.] // Детские инфекции. – 2008. – Т. 7, № 4. – С. 28-35.
66. Кожевникова Е.Н. Клинико-эпидемиологические особенности и лечение РС-вирусной инфекции у детей / Е.Н. Кожевникова, А.В. Горелов // Инфекционные болезни. – 2007. – Т. 5, № 4. – С. 15-21.
67. Кокорева С.П. Этиологическая характеристика и осложнения острых респираторных инфекций у детей / С.П. Кокорева, Л.А. Сахарова, Н.П. Куприна // Вопросы современной педиатрии. – 2008. – Т. 7, № 1. – С. 47-50.
68. Колбин А.С. Осельтамивир в педиатрической практике (мировой опыт применения) / А.С. Колбин, И.Б. Иванюк, А.В. Харчев // Педиатрическая фармакология. – 2008. – Т. 5, № 6. – С. 16-21.
69. Колобухина Л.В. Клиника и лечение гриппа / Л.В. Колобухина // Русский медицинский журнал. – 2001. – № 9. – С. 16-17.
70. Колобухина Я.М. Вирусные инфекции дыхательных путей / Я.М. Колобухина // Русский медицинский журнал. – 2005. – Т. 8, № 4. – С. 205-208.
71. Коновалова Н.И. Эволюционная изменчивость вирусов гриппа А, циркулировавших в России в 1997-2007 гг. : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.И. Коновалова. - Санкт-Петербург, 2009. – 29 с.
72. Константинов С.В. Применение виферона при лечении острых респираторных вирусных инфекций у детей / С.В. Константинов, Т.Е. Макарова // Здоровоохранение Дальнего Востока. – 2013. – Т. 57, № 3. – С. 50-51.
73. Кузнецов В.П. Человеческие интерфероны: биологические свойства, опыт профилактического и лечебного применения / В.П. Кузнецов // Острые респираторные заболевания у детей. - Москва, 1986. – С.112.
74. Куличенко Т.В. Место осельтамивира в лечении и профилактике гриппа у детей / Т.В. Куличенко, А.С. Дарманян // Педиатрическая фармакология. – 2007. – Т. 4, № 6. – С. 42-46.
75. Куличенко Т.В. Паливизумаб: новые возможности профилактики тяжелых форм РС-вирусной инфекции у детей / Т.В. Куличенко // Педиатрическая фармакология. - 2010. - Т. 7, № 4. - С. 40-47.
76. Кутсар К. Пандемический грипп (H1N1) 2009 в Европе / К. Кутсар // ЭпиНорт. – 2010. – Т. 11, 3. – С. 73-74.

77. Лискова Е.В. Клиника гриппа в современный период / Е.В. Лискова // Медицинский альманах. — 2011. — № 4. — С. 112-114.
78. Львов Д.К. Информация центра экологии и эпидемиологии гриппа института вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН об итогах эпидемического сезона 2009-2010 гг. по гриппу и ОРВИ (с 40-й недели 2009 г. по 22-ю неделю 2010 г.) в мире и в России / Д.К. Львов, Е.И. Бурцева, В.В. Лаврищева // Вопросы вирусологии. — 2011. — Т. 56, № 1. — С. 44-48.
79. Малый В.П. Грипп и другие ОРВИ / В.П. Малый, М.А. Андрейчин. — Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2013. — 320 с.
80. Махкамова Г.Г. Результаты исследования этиологии крупа у детей и оценка эффективности ингаляционных кортикостероидов / Г.Г. Махкамова, Э.А. Шамансурова // Педиатрическая фармакология. — 2009. — Т. 6, № 4. — С. 35-40.
81. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология / Под ред. В.В. Зверева, М.Н. Бойченко, - Москва : ГЭОТАР – Медиа, 2010. — 448 с.
82. Механизм действия, клинико-эпидемиологическая эффективность и перспективы применения Арбидола при гриппе и ОРВИ / Т.А. Семеновко [и др.] // Инфекционные болезни. — 2006. — Т. 4, № 1. — С. 58-62.
83. Мониторинг гриппа и ОРВИ: сезон 2008-2009, начало сезона 2009-2010 / С.Б. Яцышина [и др.] // Грипп и гриппоподобные инфекции : бюллетень пленарного заседания Проблемной комиссии РАМН / под. ред. О.И. Киселева. 0 Санкт-Петербург, 2010. — С. 100-111.
84. Мониторинг чувствительности выделенных в России эпидемических штаммов вирусов гриппа к этиотропным препаратам / Е.И. Бурцева [и др.] // Вопросы вирусологии. — 2009. — № 5. — С. 24-28.
85. Носов С. Д. Детские инфекционные болезни / С. Д. Носов Москва : Медицина, 1982. — 416 с.
86. Овсянников Д.Ю. Группы риска тяжелого течения респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей: современные возможности профилактики / Д.Ю. Овсянников, Е.А. Дегтярева, Л.Г. Кузьменко // Детские инфекции. - 2011. - Т. 10, № 2. - С. 49-51.
87. Об итогах пандемии гриппа А/Н1N1/09 в мире и Российской Федерации в эпидсезон 2009-2010 гг. и прогнозе на эпидсезон 2010-2011 гг. : письмо Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека № 01/5578-10-32 от 13.04.2010. — 7 с.

88. Онищенко Г.Г. Эпидемическая ситуация по гриппу, вызванному высокопатогенным вирусом типа А(Н1N1)v в Российской Федерации и в мире / Г.Г. Онищенко // Журнал микробиология. – 2010. – № 1. – С. 3-9.
89. Определение генетических маркеров резистентности к противогриппозным препаратам эпидемических штаммов вируса гриппа А (Н1N1) / Н.П. Шмелева [и др.] // Современные проблемы инфекционной патологии человека : сб. науч. тр. – Минск, 2008. – Вып. 1. – С. 58-60.
90. Оптимизация терапии ОРВИ у детей в период пандемии гриппа / А.В. Гордеев [и др.] // Детские инфекции. – 2011. – Т. 10, № 4. – С. 52-56.
91. Оптимизация терапии острых респираторных вирусных инфекций у часто болеющих детей / Т.Н. Елкина [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2009. – Т. 4, 6. – С. 70-73.
92. Оптимизация этиотропной терапии острых респираторных вирусных инфекций у детей / С.П. Кокорева [и др.] // Детские инфекции. – 2013. – Т. 12, № 4. – С. 42-46.
93. Особенности социркуляции вирусов гриппа в постпандемический период 2010-2011 гг. по итогам деятельности центра экологии и эпидемиологии гриппа ФГУ НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского / Е.И. Бурцева [и др.] // Вопросы вирусологии. – 2012. – Т. 57, № 1. – С. 20-28.
94. Острые респираторные заболевания у детей : учеб.-метод. пособие / С.О. Ключников [и др.]. – Москва, 2009. – 36 с.
95. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика : научно-практическая программа Союза педиатров России / Т.И. Гаращенко [и др.]. – Москва, 2002. – 73 с.
96. Паливизумаб: четыре сезона в России / Баранов А.А. [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. - 2014. - № 7-8. - С. 54-68.
97. Пандемический грипп 2009 г. в России. Диагностика и молекулярно-биологические характеристики вируса / О.И. Киселёв [и др.] // Вопросы вирусологии. – 2011. – № 1. – С. 17-21.
98. Пандемический и сезонный грипп А Н1N1 у госпитализированных детей / Е.А. Дондурей [и др.] // Детские инфекции. – 2011. – Т. 10, № 2. – С. 14-20.
99. Пандемия гриппа 2009/10: противовирусная терапия и тактика лечения / О.И. Киселев [и др.]. – Санкт-Петербург : НИИ гриппа СЗО РАМН, 2010. 98 с.

100. Пандемия гриппа в России как часть глобального распространения гриппа А(Н1N1)PDM09 в 2009-2011 гг. / Л.С. Карпова [и др.] // Вопросы вирусологии. – 2012. – Т. 57, № 6. – С. 26-30.
101. Паньков А.С. Бактериальные осложнения гриппа и их прогнозирование / А.С. Паньков // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2012. – Т. 14, № 5 (2). – С. 490-549.
102. Педанова Е.А. Особенности рецидивирующего обструктивного бронхита у детей раннего возраста / Е.А. Педанова, М.А. Троякова, Н.А. Чернышова // Материалы XIII конгресса по болезням органов дыхания. – Санкт-Петербург, 2003. – С. 188.
103. Практические аспекты сигнального надзора за гриппом и дальнейшее совершенствование лабораторной диагностики гриппа в Приморском крае / Н.И. Баранов [и др.] // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2013. – Т. 52, № 2-3. – С. 74-76.
104. Приказ №110 от 04.09.2013 «Об организации мероприятий по профилактике гриппа и острых респираторных инфекций в Москве в эпидсезон 2013–2014 гг.»
105. Применение арбидола и амиксина в качестве этиотропной терапии гриппа и ОРВИ у детей / В.Ф. Учайкин [и др.] // Педиатрия. – 2004. – № 5. – С. 73-78.
106. Применение осельтамивира у ВИЧ-инфицированных детей, больных гриппом / Ю.А. Фомин [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2007. – Т. 6, № 6. – С. 81-84.
107. Применение осельтамивира у детей Ленинградской области, больных гриппом А/Н1N1/2009 / Ю.А. Фомин [и др.] // Педиатрия. – 2010. – Т. 89, № 6. – С. 114-117.
108. Применение рекомбинантного альфа-2b-интерферона (ВИФЕРОН®) при острых респираторных инфекциях у детей раннего возраста / И.Н. Захарова [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2014. – № 3. – С. 6-16.
109. Применение циклоферона в педиатрической практике : сб. науч. ст. – Санкт-Петербург, 2005. – 96 с.
110. Принципы терапии острых респираторных инфекций: клинический опыт детского стационара / М.С. Илюхина [и др.] // Детские инфекции. – 2010. – Т. 9, № 3. – С. 42-46.
111. Проблема выбора противовирусного препарата, для лечения инфекционного мононуклеоза у детей / А.В. Митрофанов [и др.] // Практическая медицина. - 2012. - № 7-1 (63). - С. 62.

112. Проблема ОРВИ и гриппа А (H1, N1) в современном акушерстве / Е.В. Михайлова [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2012. – Т. 8, № 2. – С. 218–224.
113. Противовирусная терапия ОРВИ у детей / Ф.И. Ершов [и др.] // Детские инфекции. – 2006. – Т. 5, № 3. – С. 56-61.
114. Профилактика и лечение ори у детей / Ф.С. Харламова [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2009. – Т. 6, № 6. – С. 92-97.
115. Радциг Е.Ю. Нарушения голоса у детей и подростков: этиология, диагностика и принципы лечения: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Е.Ю. Радциг. – Москва, 2006. – 29 с.
116. Рациональная терапевтическая тактика ОРВИ и гриппа у детей / Т.А. Чеботарева [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2008. – Т. 3, № 1. – С. 56-59.
117. Роль вирусов при внебольничных пневмониях у детей / О.С. Мельничук [и др.] // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2012. – Т. 4, № 4. – С. 21-26.
118. Роль респираторно-синцитиальной вирусной инфекции в развитии острых стенозирующих ларинготрахеитов у детей / С.Л. Бевза [и др.] // Детские инфекции. – 2009. – Т. 8, № 2. – С. 11-15.
119. Романцов М.Г. Грипп и ОРВИ у детей, современные подходы к терапии и экстренной профилактике / М.Г. Романцов, Т.В. Сологуб, О.Г. Шульдякова // Consilium medicum. Педиатрия. – 2007. – №2. – С. 18-22.
120. Романцов М.Г. Противовирусные и иммуностропные препараты в детской практике / М.Г. Романцов, Л.Г. Горячева, А.Л. Коваленко. – Санкт-Петербург, 2004. – 120 с.
121. Романцов М.Г. Рациональная фармакотерапия часто болеющих детей / М.Г. Романцов, В.В. Ботвиньева, О.Г. Шульдякова. – Санкт-Петербург, 2006. – 115 с.
122. Романцов М.Г. Экстренная неспецифическая профилактика и лечение гриппа и ОРВИ / М.Г. Романцов, Т.В. Сологуб. – Санкт-Петербург, 2008. – 40 с.
123. Романцов М.Г. Экстренная неспецифическая профилактика и лечение гриппа и ОРВИ : лекция для врачей / М.Г. Романцов, Т.В. Сологуб. – Санкт-Петербург, 2008. – 42 с.
124. Романцов М.Г. Этиопатогенетическая терапия гриппа и ОРВИ / М.Г. Романцов, О.И. Киселев, Т.В. Сологуб // Лечащий врач. – 2011. - № 2. – С. 92-96.
125. Руководство по инфекционным болезням / Под. ред. Ю.В. Лобзина. Санкт-Петербург : Феникс, 2000. - 932 с.

126. Самсыгина Г.А. Часто болеющие дети: проблемы патогенеза, диагностики и терапии / Г.А. Самсыгина // *Consilium medicum. Педиатрия.* – 2004. – № 2. – С. 3-10.
127. Самсыгина Г.А. Частоболеющие дети: проблемы патогенеза, диагностики и терапии / Г.А. Самсыгина // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* — 2005. — № 1. — С. 6-7.
128. Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях за январь 2011 г. в Российской Федерации // *Детские инфекции.* – 2011. – Т. 10, № 1. – С. 3.
129. Свойства вирусов гриппа А и В, выделенных на культурных эмбрионах и в культуре клеток MDCK / Е.И. Бурцева [и др.] // *Вопросы вирусологии.* -2001. – № 1. – С. 29-33.
130. Сейпенова А.Н. Оптимизация терапии острых респираторных вирусных инфекций у детей западного Казахстана / А.Н. Сейпенова, К.Б. Абдрахманов // *Детские инфекции.* – 2013. – Т. 12, № 1. – С. 30-33.
131. Сергиенко Е.Н. Острые респираторные вирусные инфекции у детей / Е.Н. Сергиенко, И.Г. Германенко // *Медицинский журнал.* - 2010. - №2. – С. 22-27.
132. Случай пандемического гриппа А (H1N1), осложненного инфекционно-токсической энцефалопатией и острой почечной недостаточностью / О.В. Борисова [и др.] // *Детские инфекции.* - 2011. - Т. 10, № 2. - С. 68-70.
133. Современные возможности и принципы рациональной терапии гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций у детей / А.Л. Заплатников [и др.] // *Вопросы современной педиатрии.* – 2014. – Т. 13, № 1. – С. 129-133.
134. Современные возможности и принципы рациональной терапии гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций у детей / А.Л. Заплатников [и др.] // *Вопросы современной педиатрии.* – 2014. – Т. 13, № 1. – С. 129-133.
135. Современные возможности интерферонотерапии при гриппе и острых респираторных инфекциях у детей / Т.А. Чеботарева [и др.] // *Детские инфекции.* – 2013. – № 2. – С. 35-38.
136. Современные подходы к ведению больных детей с острым стенозирующим ларинготрахеитом / М.С. Сокурова [и др.] // *Детские инфекции.* – 2011. – Т. 10, № 1. – С. 45-52.
137. Современные подходы к лечению и реабилитации часто болеющих детей : пособие для врачей / под ред. Л.С. Балевой, Н.А. Коровиной, В.К. Таточенко. – Москва : АММ, 2006. – 56 с.

138. Сокурова М.С. Клинико-иммунологическая характеристика и лечение больных детей со стенозирующим ларинготрахеитом / М.С. Сокурова [и др.] // Вестник северо-западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2010. – Т. 2, № 3. – С. 46-53.
139. Сравнительный анализ клинических особенностей гриппа А(Н1N1) и гриппа в у госпитализированных больных инфекционные болезни / Н.В. Свистунова [и др.] // 2013. – Т. 11, № 1. – С. 27-32.
140. Старикова М.Г. Клинико-иммунологическая характеристика стенозирующих ларинготрахеитов детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук / М.Г. Старикова. - Екатеринбург, 2004. – 25 с.
141. Страчунский Л. С. Противовирусные препараты. Руководство для врачей / Л. С. Страчунский, С. Н. Козлов. — Москва : Боргес, 2002. — 432 с.
142. Суховецкая В.Ф. Использование новых диагностических тест-систем для изучения этиологии и клинических особенностей острых стенозирующих ларинготрахеитов детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.Ф. Суховецкая. – Санкт-Петербург, 2004. – 22 с.
143. Таточенко В.К. Дифференциальная диагностика кашля у детей и его лечение / В.К. Таточенко // Здоровье Украины. – 2009. - № 19/1. – С. 60-61.
144. Таточенко В.К. Острые заболевания органов дыхания у детей / В.К. Таточенко, С.В. Рачинский, О.А. Споров. – Москва : Медицина, 1981. – 410 с.
145. Терапевтическая эффективность осельтамивира в педиатрии / О.И. Афанасьева [и др.] // Педиатр. – 2012. – Т. 3, № 1. – С. 77-81.
146. Топическая антибактериальная терапия острых необструктивных ларингитов у детей / М. Р. Богомильский [и др.] // Российская оториноларингология. – 2009. – № 6. – С. 154-159.
147. Турьянов М.Х. Инфекционные болезни / М.Х. Турьянов, А.Д. Царегородцев, Ю.В. Лобзин. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 1998. – 1569 с.
148. Учайкин В. Ф. Диагностика, лечение и профилактика гриппа и острых респираторных заболеваний у детей : пособие для врачей / В.Ф. Учайкин. – Москва, 2001. – 16 с.
149. Учайкин В.Ф. Инфекционные болезни и вакцинопрофилактика у детей / В.Ф. Учайкин, Н.И. Нисевич, О.В. Шамшева. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 687 с.
150. Учайкин В.Ф. Руководство по инфекционным болезням у детей / В.Ф. Учайкин. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2002. – 800 с.

151. Учайкин В.Ф. Руководство по инфекционным болезням у детей / В.Ф. Учайкин. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2001. – 808 с.
152. Фармакоэпидемиологическое исследование течения гриппа и других ОРВИ в сезоне 2010/11 гг. / В.В. Малеев [и др.] // Инфекционные болезни. – 2012. – Т. 10, № 3. – С. 15-23.
153. Хаитов Р.М. Иммунология : Атлас/Р.М. Хаитов, А.А. Ярилин, Б.В. Пенегин. Москва :ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 624 с.
154. Характеристика первой волны пандемии гриппа А(Н1N1)_v в России по материалам Референс-центра по мониторингу гриппа при НИИ гриппа / А.А. Соминина [и др.] // Грипп и гриппоподобные инфекции : бюллетень пленарного заседания Проблемной комиссии РАМН / под. ред. О.И. Киселева. Санкт-Петербург, 2010. – С. 44-52.
155. Характеристика эпидемии гриппа в РБ в 2006-2007 гг. / Н.П. Шмелева [и др.] // Труды молодых ученых 2007: сб. науч. работ / БГМУ; под ред. С.Л. Кабака. – Минск, 2007. – С. 168-171.
156. Хорошилова Н.В. Иммунопатогенетические особенности респираторных вирусов и новые возможности иммунокоррекции / Н.В. Хорошилова // Детские инфекции. – 2009. – Т. 8, № 4. – С. 22-26.
157. Часто и длительно болеющие дети: современные возможности иммунореабилитации : рук-во для врачей / Н.А. Коровина [и др.]. – Москва, 2001. – 112 с.
158. Шульдякова О.Г. Экстренная профилактика гриппа и ОРЗ : информационное письмо для врачей / О.Г. Шульдякова, М.Г. Романцов. – Санкт-Петербург, 2005. – 17 с.
159. Шуняева Е.В. Сравнительный анализ клиники гриппа А(Н1N1) и гриппа в Забайкальском крае / Е.В. Шуняева, Л.Б. Кижло // Врач-аспирант. – 2014. – Т. 62, № 1.3. – С. 452-456.
160. Эпидемиологические особенности аденовирусной инфекции у детей / И.Г. Германенко [и др.] // Современные проблемы инфекционной патологии человека : сб. науч. тр. – Минск, 2008. – Вып. 1. – С. 21-24.
161. Эпидемиология гриппа А(Н1N1) Калифорния/07/09 среди населения 49 городов России в сезон 2009-2010 гг. / Л.С. Карпова [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2011. – № 3. – С. 14-20.
162. Этиологическая структура заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями у госпитализированных детей / С.В. Орлова [и др.] // Здоровоохранение. – 2009. – № 12. – С. 14-16.
163. Этиологическая структура и факторы риска развития острых респираторных вирусных инфекций с поражением нижних дыхательных

- путей у детей раннего возраста / Н.А. Харитоновна [и др.] // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2012. – Т. 4, № 3. – С. 45-52.
164. Этиология ОРИ у госпитализированных детей в пре- и пандемический период гриппа H1N111 / В.Ф. Суховецкая [и др.] // Детские инфекции. – 2010. – Т. 9, № 2. – С. 8-12.
165. Этиотропная терапия как средство профилактики госпитальных респираторных инфекций у часто болеющих детей / Л.В. Осидак [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2007, Т. 2, № 6. – С. 10-16.
166. Эффективность иммунопрофилактики респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей групп риска / Овсянников Д.Ю. [и др.] // Детские инфекции. – 2012. - Т. 11, № 2. - С. 18-22.
167. Эффективность применения антинейраминидазных химиопрепаратов во время пандемии гриппа и в постпандемический период / Н.В. Бреслав [и др.] // Вопросы вирусологии. – 2013. – № 1.
168. A comparison of epidemiologic and immunologic features of bronchiolitis caused by influenza virus and respiratory syncytial virus / R.P. Garofalo [et al.] // J. Med. Virol. – 2005. – Vol. 75. – P. 282-289.
169. Acute conjunctivitis: truth and misconceptions / T.P. O'Brien [et al.] // Curr. Med. Res. Opin. – 2009. – Vol. 25, № 8. – P. 1953-1961.
170. Acute respiratory diseases among children: treatment and preventive measures. Scientific and practical programme of Union of Russian Pediatricians. – Moscow, 2002. – 69 p.
171. Adenovirus pneumonia in infants and factors for developing bronchiolitis obliterans: a 5-year follow-up / J.A. Castro-Rodriguez [et al.] // Pediatr. Pulmonol. – 2006. - Vol. 41. – P. 947-953.
172. Adult adenovirus infections: loss of orphaned vaccines precipitates military respiratory disease epidemics. For the Adenovirus Surveillance Group / G.C. Gray [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2000. – Vol. 31. – P. 663-670.
173. Alexander K.C. Viral Croup: A Current Perspective / K.C. Alexander, J.D. Kellner, D.W. Johnson // Journal of Pediatric Health Care (Canada). – 2004. – Vol. 18, № 6. – P. 297-301.
174. Association of respiratory picornaviruses with acute bronchiolitis in french infants / J. Jacques [et al.] // J. Clin. Virol. – 2006. – Vol. 35. – P. 463-466.
175. Association of rhinovirus infection with increased disease severity in acute bronchiolitis / N.G. Papadopoulos [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2002. – Vol. 165. – P. 1285-1289.
176. Attachment of mothers and children with recurrent asthmatic bronchitis / R. Gassibba [et al.] // J. Asthma. – 2004. – Vol. 41, № 4. – P. 419-431.

177. Bakir T.M. Viral aetiology and epidemiology of acute respiratory infections in hospitalized Saudi children / T.M. Bakir, M. Halawani, S. Ramia // *J. Trop. Pediatr.* – 1998. – Vol. 44. – P. 100-103.
178. Banz K. Economic evaluation of immunoprophylaxis in children with recurrent ear, nose and throat infections / K. Banz, D. Schwicker, A.M. Thomas // *Pharmacoeconomics.* – 2004. – Vol. 6, № 5. – P. 464-477.
179. Bartista J. Bocavirus in paediatric respiratory tract infections / J. Bartista, M. Alves, G. Rocha // *Book of Abstracts 25-th annual meeting of the European society for pediatric infection diseases.* May 2-4. – ESPID, Porto, Portugal, 2008. – P. 243.
180. Bellanti J.A. Recurrent respiratory tract infections in paediatric patients / J.A. Bellanti // *Drugs.* – 2007. – Vol. 54, Suppl. 1. – P. 1-4.
181. Bonzel L. Frequent detection of viral coinfection in children hospitalized with acute respiratory tract infection using a real-time polymerase chain reaction / L. Bonzel, T. Tenenbaum, H. Schrotten // *The Pediatric Infection Disease Journal.* – 2008. – № 7. – P. 589-594.
182. Bragstad K. The evolution of human influenza A viruses from 1999 to 2006: a complete genome study / K. Bragstad, L.P. Nielsen, A. Fomsgaard // *Virology J.* – 2008. – Vol. 5. – P. 1-19.
183. British thoracic society guidelines for the management of community acquired pneumoniae in children / N. Harris [et al.] // *Thorax.* – 2011. – Vol. 66, № 6. – P. 548-569.
184. Bronze M.S. H1N1 Influenza (Swine Flu) [Electronic resource] / M.S. Bronze, G.W. Stewart - 2009. – URL: Mode of access: www.medscape.com. Date of access: 12.01.2010.
185. Casanova J.L. The human model: a genetic dissection of immunity to infection in natural conditions / J.L. Casanova, L. Abel // *Nat. Rev. Immunol.* — 2004. — Vol. 4, №1. — P. 55-66.
186. Chkhaigze I. Etiologic factors of ARI in hospitalized children in Georgia / I. Chkhaigze, M. Khekheulidze // *Book of Abstracts 25-th annual meeting of the European society for pediatric infection diseases,* may 2-4. – ESPID, Porto, Portugal, 2008. – P. 253.
187. Clinical characteristics and computed tomography findings in children with 2009 pandemic influenza A (H1N1) viral pneumonia / T. Mori [et al.] // *Scand. J. Infect. Dis.* – 2011. – Vol. 43. – P. 47–54.
188. Clinical features of enteric adenovirus infection in infants / T. Shinozaki [et al.] // *Acta Paediatr. Jpn.* – 1991. – Vol. 33. – P. 623-627.

189. Clinical features, risk factors, and complications among pediatric patients with pandemic influenza A (H1N1) / E. Plessa [et al.] // *Clin. Pediatr. (Phila)*. – 2010. – Vol. 49, № 8. – P. 777-781.
190. Cohen J. Infectious diseases. – 2-nd ed. / J. Cohen, W.G. Powderly. – New York : Mosby, 2004. – Vol. 1, – P. 3–29
191. Cox N. Influenza / N. Cox, K. Subbarao // *Lancet*. – 1999. – № 354. – P. 1277-1282.
192. Croup: an 11-year study in a pediatric practice / F.W. Denny [et al.] // *Pediatrics*. – 1983. – Vol. 71. – P. 871-876.
193. Crup and recurred crup: their association with asthma and allergy / H.P. Van-Bever [et al.] // *J. Pediatr.* – 1999. – Vol.158, № 3. – P. 253-257.
194. Denny F.W. Acute lower respiratory tract infections in nonhospitalized children / F.W. Denny, W.A. Clyde // *J. Pediatr.* – 1986. – Vol. 108. – P. 635-646.
195. Department of Health (DH). Pandemic H1N1 209 Influenza: Clinical management guidelines for adults and children. – URL: [http://www.dh.gov.uk/en/Publications and statistics / Publications /Publications Policy and Guidance /DH_107769](http://www.dh.gov.uk/en/Publications%20and%20statistics/Publications/PublicationsPolicyandGuidance/DH_107769) (accessed November 19 2009).
196. Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention, Serum Cross-Reactive Antibody Response to a Novel Influenza a (H1N1) Virus After Vaccination with Seasonal Influenza Vaccine. – *Morb. Mortal Weekly Rep.*, 2009. – 58 p.
197. Diagnosis and management of bronchiolitis. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis // *Pediatrics*. – 2006. – Vol. 118. – P. 1774–1793.
198. Eber E. Treatment of acute viral bronchiolitis / E. Eber // *Open Microbiol. J.* – 2011. – № 5. – P. 159-164.
199. Effect of influenza treatment with oseltamivir on health outcome and costs in otherwise healthy children / K. Reisinger [et al.] // *Clin. Drug. Investig.* – 2004. – Vol. 24, № 7. – P. 395-407.
200. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in Humans (Novel Swine ORIGIN Influenza A(H1N1) Virus investigation Team / F.S. Dawood [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 360, № 25. – P. 2605-2615.
201. Epidemiological and clinical study of viral respiratory tract infections in children from Italy / M. Fabbiani [et al.] // *Journal of Medical Virology*. – 2009. – Vol. 81. – P. 750-756.
202. Epidemiology of major respiratory pathogens / E.A. Debbia [et al.] // *J. Chemother.* – 2001. – № 1. – P. 205-210.

203. Epidemiology of respiratory syncytial virus in children ≤ 2 years of age hospitalized with lower respiratory tract infections in the Russian Federation: a prospective, multicenter study / V. Tatochenko [et al.] // *Clin. Epidemiol.* – 2010. – № 2. – P. 221-227.
204. Everard M.L. The relationship between respiratory syncytial virus and the development of wheezing and asthma in children / M.L. Everard // *Curr. Opin. Allergy. Clin. Immunol.* – 2006. – Vol. 6, № 1. – P. 56-61.
205. Fatalities associated with the 2009 H1N1 influenza A virus in New York City / E.H. Lee [et al.] // *Clinical Infectious Diseases.* – 2010. – Vol. 50, № 11. – P. 1498-1504.
206. Federal guidance for doctors: medicine treatment (formulary system). – Moscow : Ekho, 2013. – 944 p.
207. Ginocchio C.C. Prevalence and clinical correlates of human metapneumovirus (HMPV) and respiratory syncytial virus (RSV) infections in young children / C.C. Cinocchio, R. Mangi, M. Lotlikar // *Book of Abstracts 25-th annual meeting of the European society for pediatric infection diseases, may 2-4.* – ESPID, Porto, Portugal, 2008. – P. 251.
208. Gray G.C. Adenovirus transmission—worthy of our attention / G.C. Gray // *J. Infect. Dis.* – 2006. – Vol. 194. – P. 871-873.
209. Heikkinen T. Influenza in children / T. Heikkinen // *Acta Paediatr.* – 2006. – Vol. 95. – P. 778-784.
210. Heikkinen T. Prevalence of various respiratory viruses in the middle ear during acute otitis media / T. Heikkmen, M. Thint, T. Chonmaitree // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 340. – P. 260-264.
211. Hemming V. Viral respiratory diseases in children: classification, etiology, epidemiology and risk factors / V. Hemming // *J. Pediatr.* – 1994. – Vol. 124. – P. 13-16.
212. Hospitalizations associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States, 1993-2008 / H. Zhou [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 54. – P. 1427-1436.
213. Human metapneumovirus and lower respiratory tract disease in otherwise healthy infants and children / J.V. Williams [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 350. – P. 443-450.
214. Janak A. Nasopharyngeal acute phase cytokines in viral upper respiratory infection / A.J. Patel, S. Nair, K. Revai // *The Pediatric Infection Disease Journal.* – 2009. – № 11. – P. 1002-1007.
215. Johnson D. Croup / D. Johnson // *Clin. Evid.* – 2009. – 321 p.
216. Keskinen P. Regulation of IFN- α /J3, 2',5'-oligoadenilate synthetase, and HLA gene expression in influenza A-infected human lung epithelial cells / P.

- Keskinen, I. Julkinen // *Journal of Immunology*. – 1997. – Vol. 158, № 5. – P. 2363-2375.
217. Korovina N.A. Acute respiratory infectious diseases occur in pediatrician's experience / N.A. Korovina, A.L. Zaplatnikov. – Moscow, 2008. – 58 p.
218. Les pneumopathies graves a adenovirus / R. Mallet [et al.] // *Arch. Fr. Pediatr.* – 1966. – Vol. 23. – P. 1057-1073.
219. Lower respiratory tract infections due to adenovirus in hospitalized Korean children: epidemiology, clinical features, and prognosis / J.Y. Hong [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2001. – Vol. 32. – P. 1423-1429.
220. Management of influenza symptoms in healthy children: cost-effectiveness of rapid testing and antiviral therapy / M. Rothberg [et al.] // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* – 2005. – Vol. 159, № 11. – P. 1055-1062.
221. Mandell G.L. Principles and practice of infectious disease / G.L. Mandell, R. Dolin, J.E. Bennett. – New York : Elsevier/Churchill Livingstone, 2005.
222. Massie R. Bronchiectasis and bronchiolitis obliterans post respiratory syncytial virus infection: think again / R. Massie, D. Armstrong // *J. Paediatr. Child Health.* – 1999. – Vol. 35. – P. 497-498.
223. Meneghetti A. Upper Respiratory Tract Infection [Electronic resource] / A. Meneghetti. – 2009. – URL: Mode of access: www.medscape.com. Date of access: 28.01.2010
224. Neuraminidase Inhibitor Resistance after Oseltamivir Treatment of Acute Influenza A and B in Children / I. Stephenson [et al.] [Electronic resource] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2009. – Vol. 48. – P. 389-396. – URL: <http://www.journals.uchicago.edu/doi/full/10.1086/596311-fn1#fn1>
225. Ngeow Y.F. Limitations of serodiagnosis in chlamydia genital tract infections // *Ann.Scand.Med.Singapore.* - 1996.- Vol.25.- №2.- p.300-304.
226. Nicholson K. Human influenza / K. Nicholson // *Textbook of Influenza*. – 1-st ed. / ed. K.G. Nicholson, R.G. Webster, A.J. Hay. – Oxford, UK : Blackwell Science, 1998. – p. 126–136.
227. Novel swine-origin influenza virus A (H1N1): the first pandemic of the 21-st century / L.-Y. Chang [et al.] // *J. Formos Med. Assoc.* – 2009. – Vol. 108, № 7. – P. 526-532.
228. Oral oseltamivir treatment of influenza in children / R. Whitley [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2001. – Vol. 20, № 2. – P. 127-133.
229. Outbreak of swine origin influenza A (H1N1) virus infection // *MMWR*. – 2009. – Vol. 58. – P. 467–470.
230. Pavia A.T. Viral infections of the lower respiratory tract: old viruses, new viruses, and the role of diagnosis / A.T. Pavia // *Clin. Infect. Dis.* – 2011. – Vol. 52, Suppl. 4. – P. 284-289.

231. Pediatric hospitalizations for croup (laryngotracheobronchitis): biennial increases associated with human parainfluenza virus 1 epidemics / A. Marx [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 1997. – Vol. 176. – P. 1423-1427.
232. Persistent infection of SARS coronavirus in colonic cells in vitro / Chan PK [et al.] // *J. Med. Virol.* — 2004. — Vol. 74. — P. 1–7.
233. Pickering L.K. Red book: 2006 report of the Committee on Infectious Diseases / L.K. Pickering. - American Academy of Pediatrics ; Elk Grove Village, IL, 2006. – P. 209–210.
234. Pickles R.J. Respiratory syncytial virus (RSV) and its propensity for causing bronchiolitis / R.J. Pickles, J.P. DeVincenzo // *J. Pathol.* – 2015. – Vol. 235, № 2. – P. 266-276.
235. Postinfections immunodeficiency and autoimmunity: pathogenic and clinical values and implications / Khitrov A.N. [et al.] // *Expert Review of Clinical Immunology* — 2007. — Vol. 3, №3. — P. 323-331.
236. Red Book: 2010. Report of the Committee on Infection Diseases. 27-th American Academy of Pediatrics. 2010.
237. Regamey N.R. Viral etiology of acute respiratory infection with cough in infancy / N.R. Regamey, L. Kaiser, Hanna L. // *The Pediatric Infection Disease Journal.* – 2008. – № 2. – P. 100-104.
238. Respiratory picornaviruses and respiratory syncytial virus as causative agents of acute expiratory wheezing in children / T. Jartti [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2004. – Vol. 10. – P. 1095-1101.
239. Respiratory syncytial virus – United States, July 2012-June 2014 / A.K. Haynes [et al.] // *Morb Mortal Wkly Rep.* – 2014. – Vol. 63, № 48. – P. 1133-1136.
240. Respiratory syncytial virus infection in tropical and developing countries / M.W. Weber [et al.] // *Trop. Med. Int. Health.* – 1998. – Vol. 3, № 4. – P. 268-280.
241. Richard J. The role of oseltamivir in the treatment and prevention of influenza in children / J. Richard // *Expert. Opin. Drug Metab. & Toxicol.* – 2007. – № 5. – P. 755-767.
242. Robinson C. Adenoviruses / C. Robinson, M. Echavarria // *Manual of clinical microbiology.* – 9-th ed. / ed. P. Murray. - Washington D.C : ASM Press, 2007. – P. 1589-1600.
243. Role of respiratory viruses in children with acute otitis media / H. Monobe [et al.] // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* – 2003. – Vol. 67. – P. 801-806.
244. Rosekrans J.A. Viral crup: current diagnosis and treatment / J.A. Rosekrans // *Mayo Clin. Proc.* – 1998. – Vol. 73, № 11. – P. 1102-1106.

245. Severity of respiratory syncytial virus infection is related to virus strain / E.E. Walsh [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 1997. – Vol. 175. – P. 814-820.
246. Simoes E.A.F. Impact of severe disease caused by respiratory syncytial virus in children living in developed countries / E.A.F. Simoes, X. Carbonell-Estrany // *Pediatr. Infect. Dis.* – 2003. – Vol. 22. – P. 40-45.
247. Simultaneous infection with respiratory syncytial virus and other respiratory pathogens / D.A. Tristram [et al.] // *Am. J. Dis. Child.* – 1988. – Vol. 142. – P. 834-836.
248. Simultaneous viral infection and childhood bronchiolitis obliterans / M. Hirschheimer [et al.] // *Braz. J. Infect. Dis.* – 2002. – № 6. – P. 146-148.
249. Smith K.J. Insights into post-infectious bronchiolitis obliterans in children / K.J. Smith, L.L. Fan // *Thorax.* – 2006. – Vol. 61. – P. 462-463.
250. Stollenwerk N. Bench-to-bedside review: rare and common viral infections in the intensive care unit-linking pathophysiology to clinical presentation / N. Stollenwerk, R.W. Harper, C.E. Sandrock // *Crit. Care.* – 2008. – № 12. – P. 219.
251. Systematic review and meta-analysis of respiratory syncytial virus infection epidemiology in Latin America / A. Bardach [et al.] // *Rev. Med. Virol.* – 2014. – Vol. 24, № 2. – P. 76-89.
252. Taussig L.M. *Pediatric Respiratory Medicine* / L.M. Taussig, L.I. Landau. - Elsevier Health Sciences, 2008.
253. The epidemiology of tracheobronchitis in pediatric practice / R.S. Chapman [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 1981. – Vol. 114. – P. 786-797.
254. The etiologic and epidemiologic spectrum of bronchiolitis in pediatric practice / F.W. Henderson [et al.] // *J. Pediatr.* – 1979. – Vol. 95. – P. 183-190.
255. The first wave of pandemic influenza (H1N1) 2009 in Germany: from initiation to acceleration / G. Poggensee [et al.] // *BMC Infectious Diseases.* – 2010. – Vol. 10. – P. 155.
256. The role of regulatory T-cells in chronic and acute viral infections / Keynan Y. [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* — 2008. — Vol. 46, №7. — P. 1046—1052.
257. Uchaikin V.F. *Child infectious diseases* / V.F. Uchaikin, N.I. Nisevich, O.V. Shamsheva. – Moscow : GEOTAR-Media, 2013. – 688 p.
258. Unuvar E. Viral etiology and symptoms of acute nasopharyngitis in children / E. Unuvar, I. Yildiz, A. Kilic // *Book of Abstracts 25-th annual meeting of the European society for pediatric infection diseases, may 2-4.* – ESPID, Porto, Portugal, 2008. – P. 270.
259. Viral pneumonia / O. Ruuskanen [et al.] // *Lancet.* – 2011. – Vol. 377. – P. 1264-1275.

260. Viruses in communityacquired pneumonia in children aged less than 3 years old: high rate of viral coinfection / G. Gilla [et al.] // J. Med. Virol. – 2008. – Vol. 80. – P. 1843-1849.
261. Webb M.S.C. Management of acute bronchiolitis / M.S.C. Webb // Current Paediatrics. – 1996. – № 6. – P. 252-256.
262. WHO estimates of the causes of death in children / J. Bryce [et al.] // Lancet. – 2005. – Vol. 365. – P. 1147-1152.
263. World Health Organization Regional Office for Europe. Influenza [Electronic resource]. – URL: [http:// www.euro.who.int/influenza](http://www.euro.who.int/influenza).
264. Yeung and other Comparative study of nasopharyngeal aspirate and nasal swab specimens for diagnosis of acute viral respiratory infection / Y.T. Rita [et al.] // Journal of clinical microbiology. – 2009. – № 9. – P. 3073-3076.