

На правах рукописи

Трушкина Анна Владимировна

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

14.01.08 – педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Воронеж – 2015

Работа выполнена в государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ГБОУ ВПО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России)

Научный руководитель: доктор медицинских наук
Кокорева Светлана Петровна

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, доцент
Чеботарева Татьяна Александровна
государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия последипломного образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры детских инфекционных болезней

доктор медицинских наук, профессор
Гасилина Елена Станиславовна
государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
заведующая кафедрой детских инфекций

Ведущая организация: государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится 8 декабря 2015 года в 13.30 часов на заседании диссертационного Совета Д 208.009.02 при ГБОУ ВПО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России по адресу: 394036 г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ВПО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России и на сайте университета по адресу: <http://www.vsmaburdenko.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2015 г.

Ученый секретарь диссертационного совета



А.Я. Кравченко

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

В структуре общей заболеваемости острые респираторные заболевания (ОРЗ) стабильно занимают первое место, являясь наиболее частой причиной обращений за амбулаторной помощью в осенне-зимний период. Среди детей по данным Федерального центра Госсанэпиднадзора России заболеваемость ОРЗ достигает 50 000 - 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.

Высокая распространенность острых респираторных заболеваний обусловлена разнообразием этиологически значимых возбудителей, особенно вирусной этиологии [Сергиенко Е.Н., Германенко И.Г., 2010; Лобзин Ю.В., 2000]. 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 [Зайцев А. А., 2008; Ключников С. О., 2009].

Выбор стартовой противовирусной терапии для врача достаточно сложен в связи с большим количеством препаратов, имеющих различные механизмы действия и часто требующие знания этиологии заболевания, ограниченным применением экспресс методов этиологической диагностики. Препараты прямого противовирусного действия при начале терапии в первые 24-36 часов болезни максимально эффективны при соответствии спектра активности и этиологического агента [Митрофанов А.В. 2012, Stephenson I., 2009]. Но высокая стоимость противовирусных препаратов, ограниченный спектр активности, отсутствие этиологического подтверждения в первые дни заболевания, необходимость эмпирического выбора препарата, побочные действия, снижение эффективности при назначении в поздние сроки болезни ограничивают их применение. Препараты с иммуномодулирующим действием не имеют ограничений по этиологии возбудителя, но и не обладают прямым противовирусным действием, при этом имеют возрастные ограничения. Поэтому была предпринята попытка совершенствования тактики выбора стартовой этиотропной терапии, на основании проведения эпидемиологического, клинического и фармакоэкономического исследования.

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

Задачи исследования:

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

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 ОРЗ 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.

Личный вклад автора

Автором проводился отбор пациентов на этапе поступления в стационар, разработка плана обследования и назначение этиотропного лечения, заполнение формализованных карт, анализ и интерпретация результатов, формулировка выводов и практических рекомендаций, статистическая обработка полученных данных.

Внедрение результатов

Алгоритм дифференцированного выбора этиотропного препарата при ОРЗ 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; в учебную и клиническую практику кафедры детских инфекционных болезней при проведении практических занятий со студентами 6 курса педиатрического факультета ГБОУ ВПО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России.

Апробация работы

Основные результаты диссертации доложены и обсуждены на Всероссийском ежегодном конгрессе «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика» (Санкт-Петербург, 2010), Областной научно-практической конференции «Актуальные вопросы детской инфекционной патологии» (Воронеж, 2011), Всероссийской конференции «Проблемы здоровьесбережения дошкольников, учащихся и студентов» (Воронеж, 2011), X Конгрессе детских инфекционистов России (Москва, 2011), 37 межрегиональной специализированной Выставке «Здравоохранение» на Областном медицинском семинаре «Организация противоэпидемических мероприятий в условиях сезонного роста заболеваемости гриппом и ОРВИ» (Воронеж, 2014), 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 ВГМА им. Н.Н. Бурденко Минздрава России.

Публикации

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

Структура и объем работы

Диссертация изложена на 142 странице компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, двух глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 167 отечественных и 97 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 15 таблицами и 34 рисунками.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ

Клиническая часть работы выполнена на базе БУЗ ВО «Областная детская клиническая больница №2» г. Воронеж в 2009 – 2015 гг. в 4 этапа (рис 1).

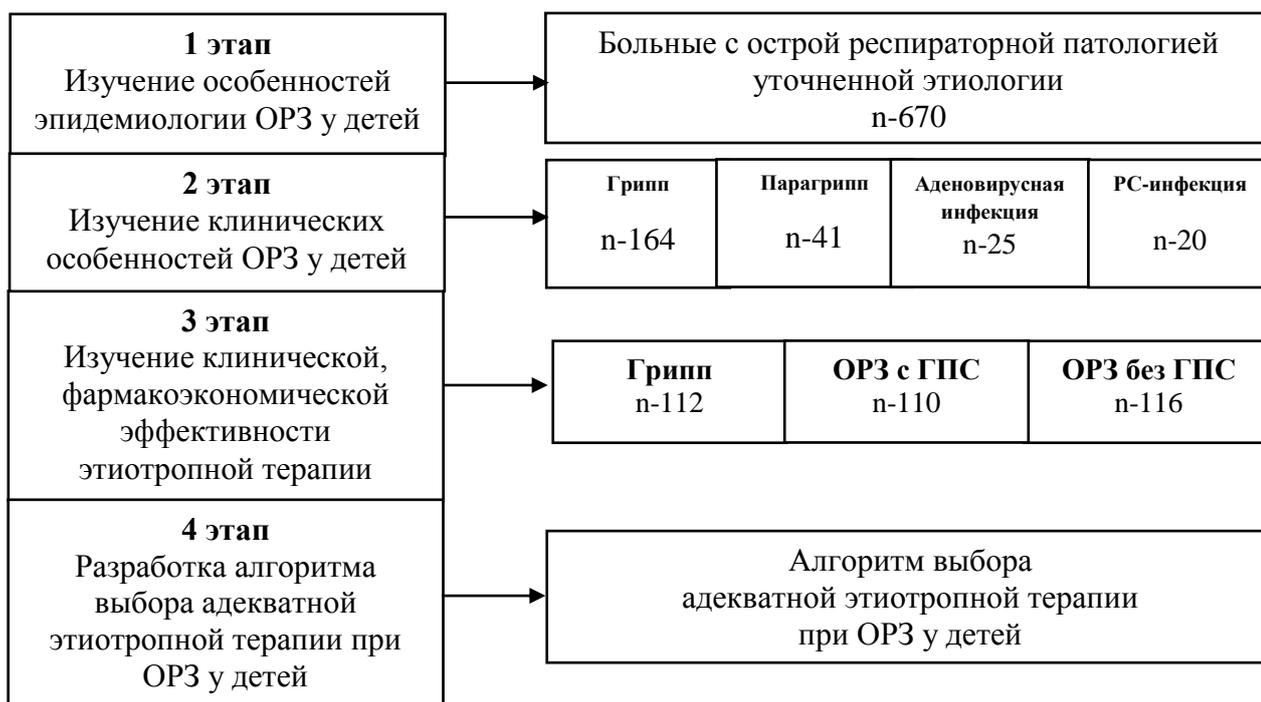


Рис. 1. Дизайн исследования.

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, выделена группа 670 пациентов в возрасте от 1 месяца до 15 лет с уточненной

этиологией заболевания. На **втором этапе** исследования были выявлены клинические особенности течения острых респираторных заболеваний в зависимости от этиологии у 250 детей (164 ребенка с гриппом, 41 ребенок с парагриппом, 25 детей с аденовирусной инфекцией и 20 детей с респираторно-синцитиальной инфекцией). На **третьем этапе** с учетом выделенных ключевых клинических синдромов, влияющих на выбор стартовой этиотропной терапии, у 338 детей изучалась клиническая и фармакоэкономическая эффективность этиотропной терапии. Первую группу составили 112 детей с верифицированным гриппом (28 детей получали ингибиторы нейраминидазы – осельтамивир (Ос), 27 пациентов – ингибиторы гемагглютенина – умифеновир (Ум), 29 детей – α -рекомбинантные интерфероны (ИНФ) и 28 детей, не получавшие этиотропных препаратов, составили группу контроля), при этом фармакоэкономическая эффективность оценивалась у 72 детей, с учетом рандомизации групп по возрасту. Во вторую группу вошли 110 детей с ОРЗ не гриппозной этиологии и наличием в клинической картине заболевания гриппоподобного синдрома (ГПС - острое начало заболевания, преобладание токсических проявлений над катаральными в первые дни болезни, наличие трахеита или ларинготрахеита). Из них 26 человек получали умифеновир, 28 детей – ИНФ, 26 пациентов получали индукторы интерферонов (иИНФ) и 30 детей без использования этиотропных препаратов составили группу контроля. Фармакоэкономическая эффективность оценивалась у 80 детей. В третьей группе наблюдалось 116 детей с клинической картиной ОРЗ без гриппоподобного синдрома (28 человек получали умифеновир, 30 детей – ИНФ, 28 человек пациентов получали иИНФ и 30 детей, не получавшие этиотропных препаратов, составили группу контроля), фармакоэкономическая эффективность оценивалась у 92 пациентов. 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 алгоритм выбора стартовой этиотропной терапии для педиатров первичного звена.

Методы обследования больных. Перед началом и в процессе исследования на каждого респондента заполнялась регистрационная карта, было получено информированное согласие от родителей или законного представителя. Пациентам

осуществлялось комплексное обследование, включающее подробный сбор анамнеза жизни и заболевания, эпидемиологического анамнеза, оценку объективного состояния больных, осмотр специалистами по показаниям: инфекциониста, невролога, отоларинголога, проводилась сравнительная оценка результатов эффективности терапии. При необходимости пациентам делали рентгенографию легких, придаточных пазух носа, УЗИ органов брюшной полости и почек, ЭКГ. У всех детей двукратно исследовалось состояние периферической крови, при госпитализации и по окончании противовирусной терапии с использованием автоматического гематологического анализатора «Sysmex-XT-1800i» (Япония). Этиологический диагноз подтверждался выявлением вирусного антигена в мазках – отпечатках со слизистой оболочек нижних носовых раковин методом иммунофлюоресцентной микроскопии (ИФМ), 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. Серологическое исследование проводилось с помощью реакции нейтрализации методом парных сывороток. При расчете фармакоэкономической эффективности использовался метод минимизации затрат (cost minimization analyses - CMA), который выбран для сравнения различных вариантов этиотропной терапии по идентичным критериям (Васькова Л.Б., 2007; Петров В.И., 2007) $CMA = DC1 - DC2$, где CMA – показатель разницы затрат, DC1 – затраты при применении одного метода лечения, DC2 – затраты при применении другого 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 перцентилей (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 $p < 0,05$.

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%) (табл. 1). Значение различных вирусов в развитии ОРВИ у детей зависело от года наблюдения. В 2009 году грипп А(Н1N1)/Калифорния/09 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, было 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.

Таблица 1

Этиологическая структура ОРВИ среди госпитализированных детей
за 2009-2013 годы

	2009		2010		2011		2012		2013		Всего	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
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

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 колебался от 13,7% до 18,1%, и только в 2010 году достиг 29,1%. Отмечен так же резкий рост РС-инфекции в 2013 году до 19,3%, при среднем уровне в предыдущие годы наблюдения около 8%. В структуре парагриппа, в зависимости от года наблюдения, 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%).

Типичная зимне-весенняя сезонность повышения заболеваемости отмечалась только при гриппе, однако в период пандемии гриппа А(Н1N1)pdm09 с появлением нового штамма вируса произошло изменение привычного эпидемического сезона в регионе на август-ноябрь (с пиком на 45-48 неделе года). В эпидемический сезон гриппа до 1/3 ОРВИ у детей (32,7%) приходилось на негриппозные вирусные инфекции, при этом аденовирусная и РС инфекции чаще начинали регистрироваться в период снижения заболеваемости гриппом, парагрипп в течение года регистрировался практически с одинаковой частотой от 5,5% до 11,6% ежемесячно (рисунок 2).

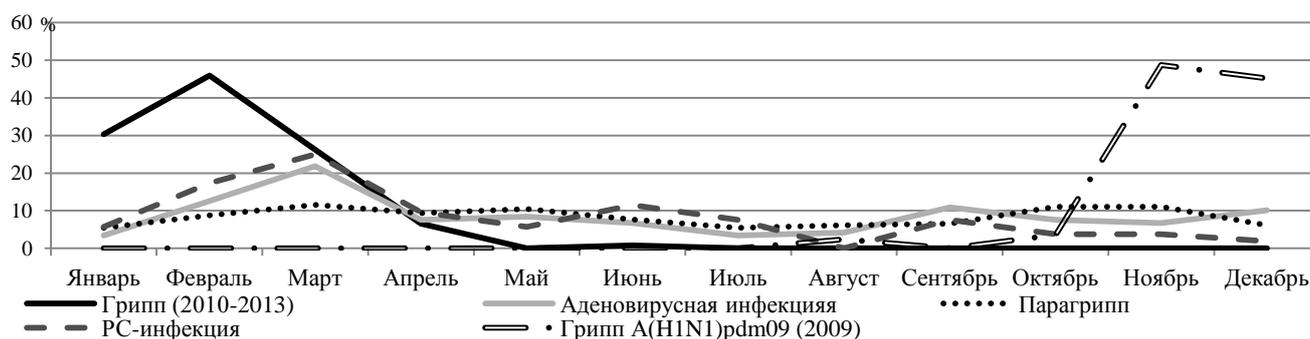


Рис.2. Сезонность выявления респираторных вирусов у детей, госпитализированных с клиникой ОРВИ.

Независимо от года наблюдения грипп чаще регистрировался у детей дошкольного и школьного возраста (32,8% – 65%). 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. Среди всех лабораторно подтвержденных случаев РС-инфекции в разные годы наблюдений 53–77,8% приходилось на детей до 3 лет (рис 3).

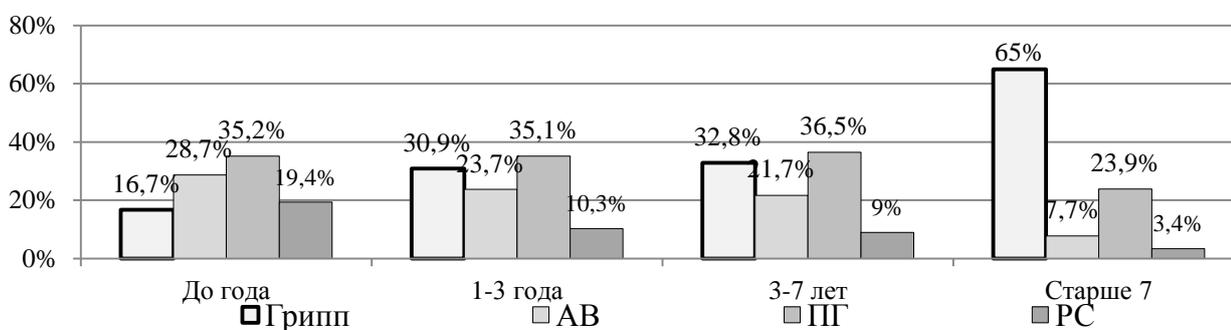


Рис.3. Возрастная структура ОРВИ у детей.

Несмотря на смену возбудителей, типичные клинические проявления гриппа сохранялись и не зависели от года наблюдения. Особенностью пандемического гриппа 2009 года стало значительное повышение частоты диареи в 9,5 раз по сравнению с предпандемическим периодом, с последующим снижением на 15% при циркуляции того же вируса уже как сезонного в 2013 году (табл. 2). Наибольший процент осложнений отмечался при пандемическом гриппе – 64,6%, при сезонном гриппе 2008 и 2013 годов – 56,6% и 20,7% осложненного течения соответственно ($p < 0,05$). С учетом возрастной структуры осложнений в допандемический период бронхиты и пневмонии чаще регистрировались у детей от 3 до 7 лет.

Таблица 2.

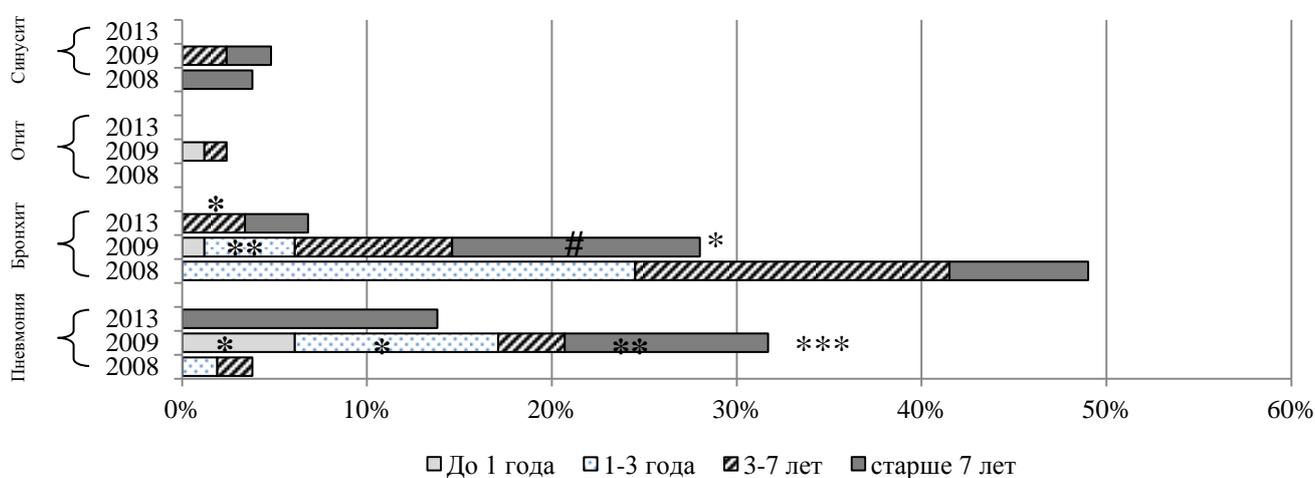
Клинические проявления гриппа в разные годы наблюдения

	Сезонный грипп 2008-2009 (допандемический)		Пандемический грипп 2009		Сезонный грипп 2013 (постпандемический)	
	n	%	n	%	n	%
Гриппоподобный синдром		88,7%		81,7%		72,4%
Фебрилитет в 1-2 сутки	51	96,2%*	69	84,1%	25	86,2%
Субфебрилитет	1	1,9%	6	7,3%	2	6,9%
Выраженная интоксикация	11	20,8%	16	19,5%	5	17,2%
Умеренная интоксикация	42	79,2%	64	78,1%	24	82,8%
Незначительная интоксикация	-		2	2,4%	-	
Склерит	7	13,2%	12	14,6%	5	17,2%
Кашель	41	75,5%*	74	90,2%	19	65,5%**
Заложенность носа	31	58,5%*	30	36,6%	6	20,7%
Трахеит	8	15,1%	5	6,1%	2	6,9%
Ларингит	6	11,3%	3	3,7%	-	-
Стеноз 1	3	5,7%	1	1,2%	-	-
Стеноз 2	1	1,9%	-		-	-
Обструктивный синдром	8	11,9%	9	10,9%	2	6,9%
Геморрагический синдром	3	5,6%	10	12,2%	3	10,3%
Диарея	1	1,9%**	15	18,3%	1	3,4%*
Рвота	9	16,9%	13	15,9%	2	6,9%
Боль в животе	3	5,7%	5	6,1%	3	10,3%

*- достоверность различий от пандемического гриппа при $p < 0,05$, **- достоверность различий от пандемического гриппа при $p < 0,01$

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.4).



* - достоверность отличий от допандемического гриппа при $p < 0,05$, ** - достоверность отличий от допандемического гриппа при $p < 0,01$, # - достоверность отличий от постпандемического гриппа при $p < 0,05$

Рис. 4. Возрастная структура осложнений гриппа в разные эпидемические сезоны.

Среди госпитализированных детей с ОРЗ наибольшее число осложнений отмечалось у больных гриппом – 68,2%, среди респираторных инфекций негриппозной этиологии процент осложненного течения заболевания составил от 33,3% при парагриппе 1 типа до 43,7% при аденовирусной инфекции (таблица 3). Среди всех поражений нижних дыхательных путей при верифицированных ОРЗ лидирующую позицию занимали бронхиты – 28,7%, пневмонии составили – 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 аденовирусной инфекции бронхит регистрировался в 7 раз чаще 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 отитов регистрировались только при парагриппе 1 типа, гриппе и аденовирусной инфекции.

Таблица 3.

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	%	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 $p < 0,01$

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 таблице 4. 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 гриппоподобный синдром (ГПС) с выявленной относительно сильной корреляционной связью с наличием гриппозной инфекции ($C = 0,498$). Только при аденовирусной инфекции ринофарингоконъюнктивальная лихорадка (РФКЛ – лихорадка, катаральный синдром с экссудативным компонентом, лимфопролиферативный синдром, конъюнктивит) с относительно сильной корреляционной связью может быть клинически значимым признаком для дифференциального диагноза, так как не встречается при ОРЗ другой этиологии ($C = 0,454$). Однако по нашим данным, РФКЛ развивается только у 1/3 больных с аденовирусной инфекцией, и не смотря на возможное развитие конъюнктивита с первых суток заболевания, полный симптомокомплекс с развитием катарального и лимфопролиферативного синдромов формируется на 3-4 день болезни. Лимфопролиферативный синдром (ЛПС) типичен для аденовирусной инфекции, но

увеличение лимфатических узлов может наблюдаться и при других, в том числе герпесвирусных заболеваниях, что требует дополнительной диагностики.

Таблица 4.

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 с-м	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 с-м	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 $p < 0,05$

Стенозирующий ларингит при парагриппе и аденовирусной инфекции встречается с одинаковой частотой (7,3% и 8% соответственно) и наиболее часто регистрируется при РС-инфекции (25%). При анализе структуры всех этиологически подтвержденных ларингитов вероятность гриппозной инфекции 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 является симптомом, позволяющим верифицировать этиологию заболевания. Развитие обструктивного бронхита или бронхиолита отмечается у 25% детей с РС-инфекцией, при других ОРИ вирусной этиологии у 11,6-17,1%, что в 2-2,5 раза реже, и не может быть ключевым признаком данного заболевания, в связи с появлением 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. 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.

Проанализирована эффективность различных противовирусных препаратов в составе комплексного лечения гриппа в острый период заболевания. Эффективность терапии оценивалась клинически - по динамике регресса основных проявлений заболевания и развитию осложнений. Наиболее выраженная динамика клинических проявлений гриппа отмечалась у детей, получавших в составе комплексной терапии ингибитор нейраминидазы осельтамивир (табл. 5).

Таблица 5.

Длительность основных клинических проявлений при гриппе
в зависимости от проводимой терапии

	Осельтамивир n=28		Умифеновир n=27		Препарат рекомбинантного интерферона-α n=29		Контрольная группа n=28
	Me [25%;75%]	U _{кр}	Me [25%;75%]	U _{кр}	Me [25%;75%]	U _{кр}	
Длительность клинических проявлений (дни)							
Лихорадка	3 [2,5;6]	p=0,035	6 [4;6,5]	p=0,3	6,5 [3,5;9,75]	p=0,5	5 [4;6]
Кашель	6 [4,75;8]	p=0,006	8 [7;8,5]	p=0,042	8[7;10]	p=0,262	8,5 [7;10]
Ринорея	4 [4;7]	p=0,043	5,5[5;7]	p=0,045	6 [5;6,75]	p=0,961	6 [4;7]
Заложенность носа	5 [5;6]	p=0,048	5 [4,5;5,5]	p=1,579	5[4;5,5]	p=1,676	5[6;7]
Аускультативные изменения в легких	7,5 [5;10]	p=0,039	10 [6,25;11]	p=0,419	10 [8,5;12,5]	p=0,134	10,5 [9;13,75]
Средняя длительность госпитализации	6,5 [4;10]	p=0,002	10 [9;13]	p=0,271	10 [10;11]	p=0,142	11 [10;12]

U_{кр}- здесь и далее U-критерий Манна -Уитни

Осложненное течение болезни, несмотря на проводимую терапию, наблюдалось у детей всех групп, однако минимальное число осложнений регистрировалось в группе детей получавших осельтамивир (42,9% против 71,4% в контрольной группе, 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 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 (рис. 5).

Этиотропная терапия в лечении ОРЗ с ГПС оказала максимальное влияние на динамику исчезновения кашля, ринореи и аускультативных изменений в легких. Но наиболее эффективным в отношении всех исследуемых параметров оказался умифеновир (табл. 6).

Таблица 6.

Длительность основных клинических проявлений при ОРЗ с ГПС в зависимости от проводимой терапии

	Умифеновир n=26		Препарат рекомбинантного интерферона-α n=28		Индукторы интерферонов n=26		Контроль ная группа n=30
	Me [25%;75%]	U _{кр}	Me [25%;75%]	U _{кр}	Me [25%;75%]	U _{кр}	
Длительность клинических проявлений (дни)							Me [25%;75%]
Лихорадка	3 [2;4]	$p=0,048$	4 [3;5,25]	$p=0,323$	4 [4;4]	$p=0,186$	5 [3,5;7]
Кашель	6 [6;7]	$p=0,01$	7 [5;8,75]	$p=0,041$	8 [5,25;9]	$p=0,048$	8,5 [7,25;9,75]
Ринорея	6 [4;6]	$p=0,049$	6 [5;7,5]	$p=0,663$	6 [5;6,5]	$p=0,037$	7 [5,25;7]
Заложенность носа	4,5 [3,75;6,25]	$p=0,022$	5 [4;7]	$p=0,610$	6 [4;6]	$p=0,806$	5 [4,5;6,5]
Аускультативн. изменения в легких	6 [5;7]	$p=0,032$	6 [5;7,25]	$p=0,044$	7 [6;8]	$p=1,485$	7 [6;9]
Средняя длительность госпитализации	10 [7,75;13,75]	$p=1,418$	10,5 [8;12,25]	$p=0,465$	10 [10;11,75]	$p=1,424$	10 [9,5;11]

Анализ эффективности этиотропной терапии при ОРЗ без ГПС показал, что более эффективными этиотропными препаратами оказались умифеновир и индукторы

интерферона (табл. 7). 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 7.

Длительность основных клинических проявлений при ОРЗ без ГПС
в зависимости от проводимой терапии

	Умифеновир n=27		Препарат рекомбинантного интерферона-α n=29		Индукторы интерферонов n=29		Контрольная группа n=28
	Me [25%;75%]	U _{кр}	Me [25%;75%]	U _{кр}	Me [25%;75%]	U _{кр}	
Длительность клинических проявлений (дни)							
Лихорадка	4 [4;5]	$p=0,025$	4 [2;6]	$p=0,123$	5 [3;6]	$p=0,019$	6 [5;7]
Кашель	6 [5;7]	$p=0,01$	7,5 [6;9,75]	$p=0,056$	7 [6;9]	$p=0,721$	8 [7;9]
Ринорея	5 [3,75;7]	$p=0,022$	6 [5;7]	$p=0,049$	6 [4;6,75]	$p=0,432$	6 [5;7,75]
Заложенность носа	5 [5;6]	$p=0,296$	6 [5;7]	$p=0,784$	6 [5;6,75]	$p=0,468$	6 [5;7]
Аускультативные изменения в легких	6 [5;8]	$p=0,045$	7 [5;8]	$p=0,043$	6,5 [5;7,75]	$p=0,05$	7 [6;9]
Средняя длительность госпитализации	10 [6;11]	$p=0,657$	10 [7,25;10]	$p=0,620$	10 [8;11]	$p=1,099$	10 [8;10,75]

Экономически более выгодным оказалось использование препаратов индукторов интерферонов, позволившее сократить затраты на терапию 1 больного на 1031,65 рублей (рис. 5).

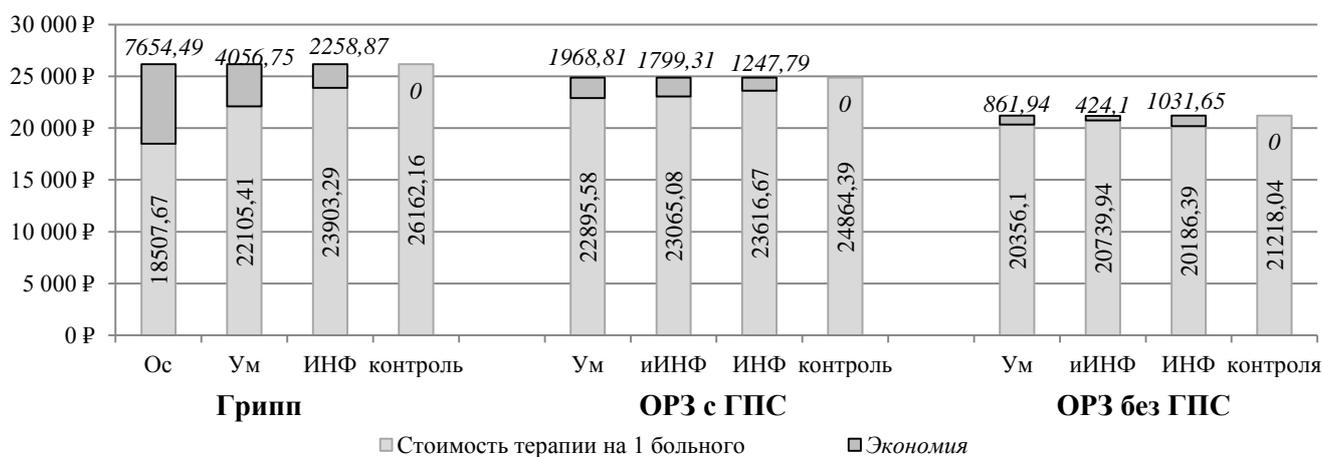


Рис. 5. Стоимость терапии в зависимости от применяемых этиотропных препаратов и их экономическая эффективность противовирусных препаратов.

Коэффициент экономической эффективности умифеновира при гриппе, приняв экономическую эффективность, полученную от применения ИНФ за 1, как препарата с наименьшей экономической выгодой, составил 1,8, при использовании осельтамивира - 3,4. Таким образом, у детей старше 1 года при гриппе в качестве стартовой терапии препаратом первого выбора является осельтамивир, позволяющий уменьшить длительность основных клинических симптомов, сократить время пребывания больных в стационаре при гриппе, а также значительно снизить риск осложнений и уменьшить стоимость лечения. Учитывая возрастные ограничения применения осельтамивира, детям до года оправдано применение ИНФ, с учетом облегчения течения катарального синдрома и снижения частоты осложнений. При лечении ОРЗ с ГПС, приняв минимальную экономическую эффективность, полученную от применения индукторов интерферона за 1, экономическая эффективность от применения ИНФ составила 1,4, а при использовании Умифеновира, - 1,6. Следовательно, оптимальным при лечении ОРЗ с гриппоподобным синдромом у детей старше 3 лет является назначение умифеновира или ИНФ, при некотором преимуществе умифеновира, а у детей раннего возраста, с учетом возрастных ограничений, оправдано назначение ИНФ. При расчете экономической эффективности препаратов применяемых в лечении ОРЗ без ГПС за 1 экономической эффективности взят эффект полученный от использования ИНФ, при этом экономическая эффективность умифеновира составила 2, а индукторов интерферонов - 2,4. Следовательно, при сопоставимой клинической эффективности с Умифеновиром, препаратами выбора являются и ИНФ.

Полученные данные позволили разработать алгоритм выбора этиотропной терапии у детей при остром респираторном заболевании (рисунок 6).

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, уменьшая частоту осложнений.

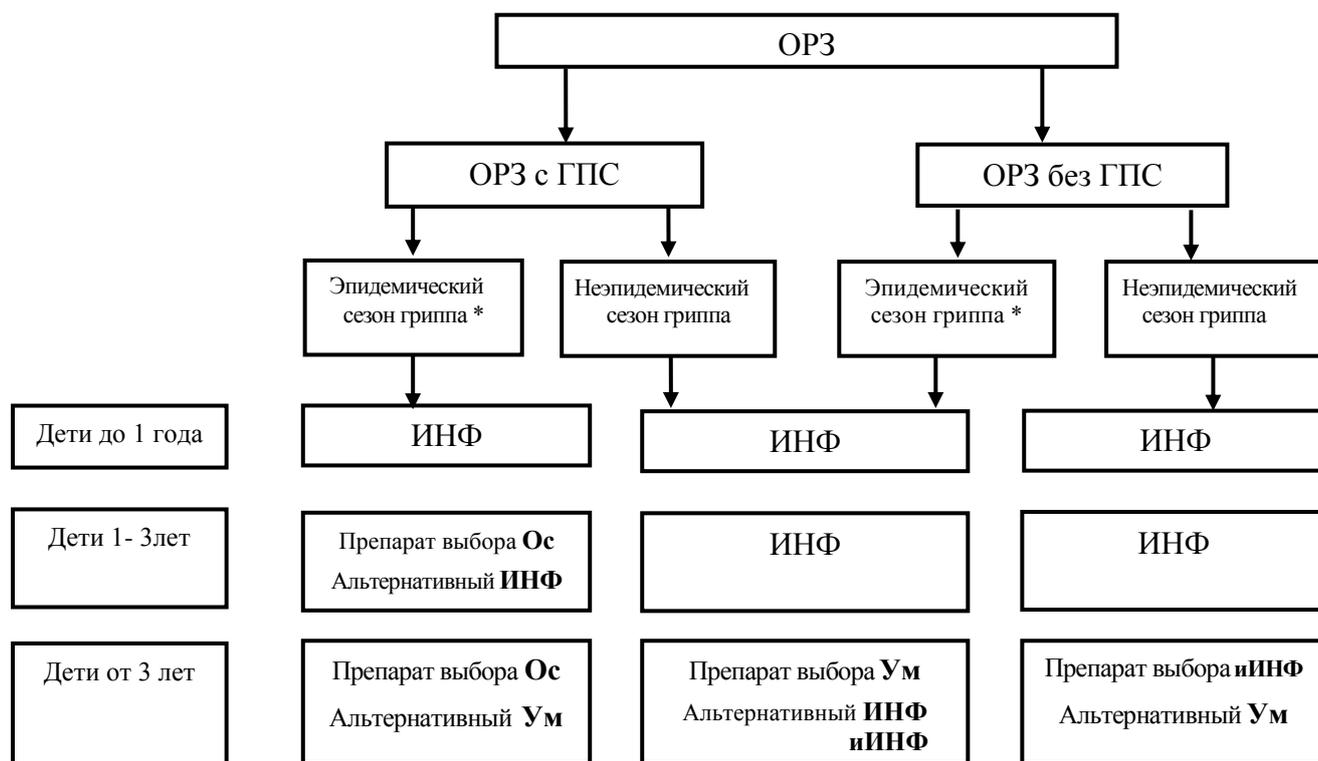


Рис 6. Алгоритм выбора этиотропной терапии у детей при остром респираторном заболевании.

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

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ НАУЧНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Пандемический грипп А (H1N1) у детей – первый опыт работы / С.П. Кокорева, М.В. Санина, А.В. Доценко, Н.П. Перунова // Журнал инфектологии. – 2010. - Т. 2, № 3 : Материалы Всерос. науч.-практ. конф. детских инфекционистов, 5-6 окт. 2010 г., Санкт-Петербург. - С. 101.
2. Санина М.В. Грипп А (H1N1) у детей в пандемию 2009 г. / М.В. Санина, А.В. Доценко, С.П. Кокорева // Материалы IX Общероссийского конгресса детских инфекционистов, 8-10 дек. 2010 г. – С. 87-88.
3. Кокорева С.П. Сравнительная характеристика гриппа А/H1N1SWL и сезонного гриппа типа А у детей / С.П. Кокорева, М.В. Санина, А.В. Доценко // Проблемы здоровьесбережения дошкольников, учащихся и студентов. Новые здоровьесберегающие тенденции в фармации и медицине : материалы конф., 26-27 апр. – Воронеж, 2011. - С. 219-221.
4. Гематоиммунологические критерии прогноза продолжительности кашля у детей / Е.В. Аралова, С.П. Кокорева, А.В. Макарова, А.В. Доценко, Г.Д. Валова // Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики : материалы X Конгресса детских инфекционистов Рос-сии, 7-9 дек. – Москва, 2011. - С. 5.

5. Эффективность противовирусной терапии при лечении ОРВИ / А.В. Доценко, С.П. Кокорева, Ю.Ю. Бортникова, Е.В. Тололина // Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики : материалы X Конгресса детских инфекционистов России, 7-9 дек. – Москва, 2011. - С. 33.
6. Особенности течения и терапии пандемического гриппа А/Н1N1/2009 у детей Воронежской области / С.П. Кокорева, Т.В. Головачева, М.В. Санина, А.В. Доценко // Педиатр. – 2011. – Т. 11, № 2. - С. 22-27.
7. Доценко А.В. Клиническая эффективность применения арбидола и тамифлю в терапии гриппа А/калифорния/07/09/ (H1N1) у детей / А.В. Доценко, М.В. Санина, Т.Д. Толстунова // Достижения, перспективы диагностики, лечения и профилактики инфекционной и соматической патологии. – Воронеж, 2012. - С. 37-40.
8. Кокорева С.П. Клинико-экономическая эффективность применения Арбидола в лечении ОРВИ у детей / С.П. Кокорева, А.В. Доценко // Врач. – 2013. - № 6. - С. 56-58.
9. Кокорева С.П. Оптимизация этиотропной терапии острых респираторных вирусных инфекций у детей / С.П. Кокорева, А.В. Трушкина, О.А. Разуваев // Детские инфекции. – 2013. – Т. 12, № 4. - С. 42-46.
10. Кокорева С.П. Клинические особенности гриппа и ОРВИ у детей на современном этапе / С.П. Кокорева, А.В. Доценко, В.Б. Котлова // Материалы VII научно-практической конференции, Воронеж, 2013. - С. 256-260.
11. ОРВИ и грипп у детей. Диагностика, профилактика, лечение : пособие для врачей / В.А. Алешкин, Е.П. Селькова, С.П. Кокорева, Е.Ю. Радциг, Т.А. Гренкова, А.С. Лапицкая, А.М. Затевалов, Н.В. Гудова, А.В. Доценко. - Москва, 2014. – 72 с.
12. Кокорева С.П. Внебольничные пневмонии небактериальной этиологии у детей / С.П. Кокорева, О.А. Разуваев, А.В. Трушкина // Инновационная наука и современное общество : сб. ст. науч.-практ. конф., 5 февр. 2015. – Уфа, 2015. – Ч. 2. – С. 210-213.
13. Особенности респираторно-синцитиальной инфекции на современном этапе / С.П. Кокорева, А.В. Трушкина, Г.С. Большева, А.М. Дмитриева, В.М. Шварцман // Материалы VII Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием, 30 март.-1 апр. – Москва, 2015. - С. 160-161.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГПС	гриппоподобный синдром
ИНФ	препарат рекомбинантного интерферона- α
иИНФ	индукторы интерферона
ИФА	иммуноферментный анализ
ИФМ	иммуофлюоресцентная 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)