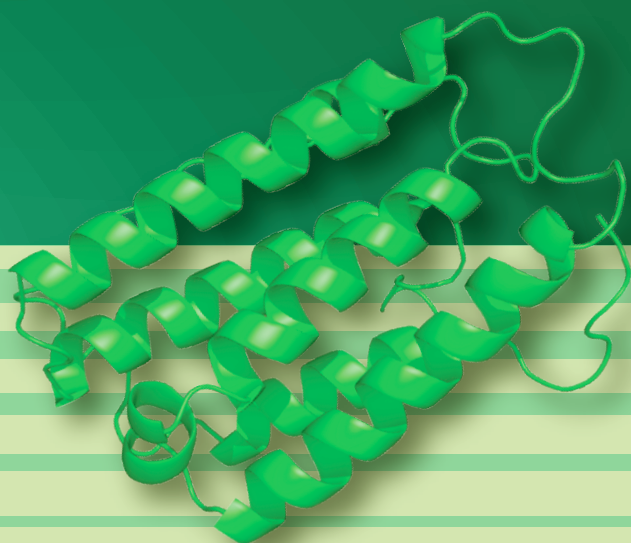


Международная общественная организация
«Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням»

ИНТЕРФЕРОН АЛЬФА-2b (Гриппферон®) в профилактике и лечении ОРЗ



Санкт-Петербург
2025



ЛОБЗИН ЮРИЙ ВЛАДИМИРОВИЧ

заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, президент ФГБУ ФНКЦИБ ФМБА России, заведующий кафедрой инфекционных болезней ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, президент международной общественной организации «Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням»



КОЗЛОВ КОНСТАНТИН ВАДИМОВИЧ

доктор медицинских наук, профессор, начальник кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М.Кирова, Главный инфекционист МО РФ



КРАСНОВ ВИКТОР ВАЛЕНТИНОВИЧ

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, член президиума международной общественной организации «Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням»



РОМАНОВА ЕЛЕНА СЕРГЕЕВНА

кандидат медицинских наук, доцент, заведующая учебной частью, доцент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России



СИМБИРЦЕВ АНДРЕЙ СЕМЕНОВИЧ

доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, научный руководитель ФГУП «Гос.НИИ ОЧБ» ФМБА России, член президиума международной общественной организации «Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням»



ФЕЛЬДБЛЮМ ИРИНА ВИКТОРОВНА

заслуженный деятель науки Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эпидемиологии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера», заместитель председателя правления Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов (ВНОЭМП), председатель Пермского отделения ВНОЭМП.

Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням

**ИНТЕРФЕРОН АЛЬФА-2b
(ГРИППФЕРОН®):
ПРОФИЛАКТИКА И ТЕРАПИЯ
ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ
ИНФЕКЦИЙ**

РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ВРАЧЕЙ ОБЩЕЙ ПРАКТИКИ,
ТЕРАПЕВТОВ, ПЕДИАТРОВ, ИНФЕКЦИОНИСТОВ

Санкт-Петербург

2025

ISBN

УДК 616.9-08

Главный редактор:

Лобзин Ю.В. — д.м.н., профессор, академик РАН,

Авторский коллектив:

Козлов К.В. — д.м.н., профессор; *Краснов В.В.* — д.м.н., профессор; *Романова Е.С.* — к.м.н., доцент; *Симбирцев А.С.* — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; *Фельдблюм И.В.* — д.м.н., профессор.

Рецензенты:

Скрипченко Наталья Викторовна — заведующий кафедрой инфекционных болезней у детей ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации;

Кузин Александр Александрович — начальник кафедры общей и военной эпидемиологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН.

Интерферон альфа-2 b (Гриппферон®): профилактика и терапия острых респираторных вирусных инфекций : рекомендации для врачей общей практики, терапевтов, педиатров, инфекционистов. — Санкт-Петербург: МОО «ЕАОИБ», 2025. — 58 с.

Рекомендации посвящены вопросам применения рекомбинантного интерферона альфа-2b (Гриппферон®) при острых респираторных вирусных инфекциях. В документе рассмотрены современные подходы к использованию препарата Гриппферон® с учетом его эффективности, безопасности и доказательной базы. Особое внимание уделено роли препарата Гриппферон® для профилактики и ранней терапии острых респираторных вирусных инфекций. Рекомендации предназначены для педиатров, инфекционистов, терапевтов и других специалистов, занимающихся лечением и профилактикой острых респираторных вирусных инфекций.

Список сокращений

АТФаза	—	аденозинтрифосфатаза
БЛД	—	бронхолегочная дисплазия
ВИЧ	—	вирус иммунодефицита человека
ГБ	—	гипертоническая болезнь
ДК	—	дендритные клетки
ДНК	—	дезоксирибонуклеиновая кислота
ИБС	—	ишемическая болезнь сердца
ИФН	—	интерферон
НК	—	натуральные киллеры
ОДН	—	острая дыхательная недостаточность
ОПН	—	острая почечная недостаточность
ОПечН	—	острая печеночная недостаточность
ОРВИ	—	острые респираторные вирусные инфекции
ОССН	—	острая сердечно-сосудистая недостаточность
РДС	—	респираторный дистресс-синдром
РНК	—	рибонуклеиновая кислота
РСВ	—	респираторно-синцитиальный вирус
РСВИ	—	респираторно-синцитиально-вирусная инфекция
СОИИ	—	синдром общей инфекционной интоксикации
ТОРС	—	тяжелый острый респираторный синдром
ХОБЛ	—	хроническая обструктивная болезнь легких

ВВЕДЕНИЕ

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) занимают ведущее место среди инфекционных заболеваний в Российской Федерации. Отсутствие специфической профилактики ОРВИ, за исключением гриппа, и эффективной этиотропной терапии большинства респираторных инфекций оставляют открытым вопрос их предотвращения, распространения и тем более элиминации. Используемые в практическом здравоохранении противовирусные препараты, за редким исключением, направлены лишь на вирус гриппа и не действуют на другие вирусы, к тому же есть определенные группы населения (дети раннего возраста, беременные), которым применение этих препаратов противопоказано как для лечения, так и для профилактики. Таким образом, встает вопрос о необходимости поиска препаратов, способных предотвратить заражение респираторными инфекциями, снизить вероятность тяжелого течения с развитием неблагоприятных исходов, уменьшить нагрузку на медицинские организации в вопросах оказания медицинской помощи больным с ОРВИ. Несмотря на активное развитие иммунологии, изучающей вопросы врожденного и приобретенного иммунитета, расширения показаний для использования иммуномодулирующей терапии, однозначного мнения о целесообразности применения различных иммуномодуляторов, включая препараты интерферонов, у больных острыми респираторными вирусными инфекциями нет. Разрозненные исследования, отсутствие доказательной базы вызывают много вопросов у врачей практического звена: когда, кому и как назначать препараты интерферонов и нужно ли это делать. Авторы рекомендаций надеются, что данный труд поможет врачам в выборе средств для неспецифической профилактики и лечения на ранних стадиях респираторных вирусных инфекций.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ОРВИ И ГРИППА

Острая респираторная вирусная инфекция — полиэтиологичное заболевание, с поражением различных отделов респираторного тракта, проявляющееся катаральным и интоксикационным синдромами разной степени выраженности.

Основными возбудителями, вызывающими ОРВИ, являются РНК-содержащие вирусы семейства *Orthomyxoviridae*, родов *Influenza virus* (*Influenza A virus* — A(H1N1)pdm09, A(H3N2) и *Influenza B virus* 2 эволюционных линий); семейства *Coronaviridae*, родов *Alphacoronavirus* и *Betacoronavirus* (сезонные коронавирусы, SARS-CoV, SARS-CoV-2, MERS-CoV); семейства *Paramyxoviridae* рода *Rubulavirus* (HPIV-2, -4a и 4b), рода *Respirovirus* (HPIV-1, -3 — вирусы парагриппа человека); семейства *Pneumoviridae*, рода *Orthopneumovirus* (HRSV — респираторно-син-

цитиальный вирус человека, серотипы А и В) и рода *Metapneumovirus* (HMPV — метапневмовирус человека); семейства *Picornaviridae*, рода *Enterovirus* (HEV-D — энтеровирус D человека, HRV — риновирус человека); ДНК-содержащие вирусы семейства *Parvoviridae*, рода *Bocavirus* (HBV — бокавирус человека) и семейства *Adenoviridae*, рода *Mastadenovirus* (HAdV — аденовирусы, более 50 серотипов) и семейства *Spinoreoviridae*, рода *Orthoreovirus* (реовирусы, 4 серотипа).

Основным источником возбудителя инфекции является больной человек в остром периоде заболевания (первые 5–7 дней болезни), в том числе с легкой или бессимптомной формой, реже — реконвалесцент, выделяющий вирус около 2 недель от начала заболевания, а также вирусоноситель (до 9 месяцев — максимальная длительность персистенции вируса у переболевшего человека, зафиксированная в настоящее время). При большинстве ОРВИ пациенты становятся заразными с конца инкубационного периода и продолжают выделять возбудитель весь лихорадочный период, достигая максимума через 1–2 дня от начала заболевания. После 5–7-го дня болезни концентрация вируса в выдыхаемом воздухе резко снижается, и больной становится практически безопасным для окружающих.

Основной механизм передачи инфекции — аэрозольный, дополнительный — фекально-оральный. Пути передачи — воздушно-капельный и воздушно-пылевой (выделяется в окружающую среду при дыхании, чихании, кашле), а также водный, пищевой и контактно-бытовой (при фекально-оральном механизме), которые характерны для гриппа, аденовирусных инфекций, респираторно-синцитиально-вирусной инфекции (РСВИ), коронавирусов, энтеровирусной инфекции.

Факторами передачи являются носоглоточная слизь; инфицированные предметы быта; возможно, фекалии. Вирус со слизистых дыхательных путей при дыхании, чихании, кашле, разговоре выделяется в огромной концентрации и может находиться в окружающей среде в виде аэрозоля от нескольких минут/часов до нескольких дней. Радиус рассеивания вируса составляет до 3 м. Крупные капли в воздухе из-за высокой скорости седиментации находятся до 3 с. Большинство вирусов быстро погибают, но часть возбудителя сохраняется и оседает на предметы, соединяется с пылевыми частицами, после чего может вторично попасть в воздух (например, при уборке помещения) и инфицировать окружающих. Следует отметить, что для гриппа характерна максимальная репликация, что определяет краткость инкубационного периода — при попадании в дыхательные пути 1 вирусной частицы к концу 1-х суток образуется уже 10^{23} микробных единиц.

Для ОРВИ характерна сезонность — подъем заболеваемости, как правило, наблюдают в холодное время года, а также в периоды формирования организованных коллективов (для детских коллективов — осень, для военных — во время весенне-летнего и осенне-зимнего призыва),

но в зависимости от этиологии имеются некоторые особенности. Так, заболеваемость гриппом повышается в зимне-весеннее время, парагриппом — в осенне-зимнее, респираторно-синцитиальной вирусной инфекцией — в осенне-зимне-весеннее время, риновирусной инфекцией — осенью, весной, летом, коронавирусной инфекцией — зимой, инфекцией, обусловленной метапневмовирусом, — с ноября до конца зимы, а аденовирусная инфекция регистрируется круглогодично.

Восприимчивость — всеобщая, однако дети в возрасте от 1 до 14 лет болеют в 4 раза чаще, чем население в целом.

ОРВИ распространены повсеместно.

Человек в течение жизни многократно переносит грипп, в результате чего происходит естественное «проэпидемичивание» населения, т.е. формируется иммунитет путем естественной иммунизации. Эпидемический процесс проявляется в виде спорадической (единичной, круглогодичной) заболеваемости, вспышек (причем независимо от сезона), в качестве сезонного подъема, а также эпидемии и пандемии.

Повышение заболеваемости с развитием эпидемии наблюдается при гриппе А каждые 2—3 года, гриппе В — каждые 3—6 лет, иногда реже.

Согласно Государственному докладу «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году», в 2023 г. экономический ущерб от острых инфекций верхних дыхательных путей множественной и неуточненной локализации составил 823 609 160,0 тысяч рублей, от COVID-19 — 154 036 464,0 тысяч рублей, а от гриппа — 9 813 451,4 тысяч рублей, то есть сохраняется высокая экономическая значимость этих заболеваний, хотя следует отметить, что в 2023 г. отмечалось снижение числа случаев острых инфекций верхних дыхательных путей и COVID-19 по сравнению с 2022 г. [1].

По результатам рейтингового анализа величин экономического ущерба, нанесенного острыми инфекциями верхних дыхательных путей множественной и неуточненной локализации в 2012—2023 гг., данный показатель сохраняется на высоком (максимальном) уровне, а по гриппу отмечается нарастание рейтинга на 3 позиции по сравнению с 2022 г.

За 2023 г. в Российской Федерации было зарегистрировано 34,7 млн случаев острых инфекций верхних дыхательных путей множественной и неуточненной локализации, показатель заболеваемости составил 23 646,83 на 100 тыс. населения, что превысило среднескользящий показатель заболеваемости на 13,6% (СМП — 20 810,16 на 100 тыс. населения). Следует заметить, что истинная заболеваемость существенно превосходит регистрируемую, поскольку нередко пациенты не обращаются за медицинской помощью, ограничиваясь самолечением.

В 2023 г. ОРВИ переболело 23,6% населения страны (2022 г. — 29,1%).

Как уже отмечалось, основную долю в структуре заболеваемости населения составляют дети от 1 до 14 лет, наиболее высокая заболеваемость регистрируется в возрастной группе до 1—2 лет.

Особенностью эпидемического сезона 2022—2023 гг. стало более раннее обнаружение вирусов гриппа — с сентября 2022 г. (обычно циркуляция вирусов гриппа наблюдается в ноябре), пик заболеваемости гриппом пришелся на декабрь 2022 г., при этом преобладали вирусы гриппа A(H1N1)pdm09, в отличие от Европейского региона, где оба субтипа вируса гриппа A встречались в равных долях (47—48%). Помимо вирусов гриппа A(H1N1) pdm09, в единичных случаях выявляли вирусы гриппа A(H3N2), а с ноября 2022 г. стали циркулировать вирусы гриппа B (линия Виктория-подобных), обнаруживаясь до 20—22 недель 2023 г. [1].

В 2023 г. зарегистрирован значительный рост заболеваемости гриппом — 166,94 на 100 тыс. населения, что выше показателя предыдущего года в 2,7 раза (2022 г. — 60,80 на 100 тыс. населения) и выше показателя СМП (38,93) в 4,3 раза.

Заболеваемость гриппом детского населения регистрировалась на уровне 405,65 на 100 тыс., что в 2,4 раза выше данного показателя за 2022 г. (165,8 на 100 тыс. населения) и выше СМП (92,86) в 4,4 раза. Наибольшая заболеваемость наблюдалась в возрастной группе 1—2 года — 592,65 на 100 тыс. и у детей до 1 года — 544,94 на 100 тыс.

В 2023 г. на территории Российской Федерации было зафиксировано 50 эпизодов групповой заболеваемости ОРВИ и гриппом, что в 1,6 раза больше предыдущего года (2022 г. — 31). Наибольшая групповая заболеваемость была зарегистрирована среди детского населения: в общеобразовательных организациях — 25 (50% от общего количества зарегистрированных вспышек) с числом пострадавших 312 человек и в дошкольных образовательных организациях — 9 (18% от общего количества зарегистрированных вспышек) с числом пострадавших 64 человека [1].

В 2023 г. заболеваемость населения Российской Федерации новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) значительно снизилась по сравнению с 2020—2022 гг. Всего в 2023 г. было выявлено 2 072 203 случая COVID-19 (в 2022 г. — 12,102 млн) во всех регионах страны, показатель заболеваемости на 100 тыс. населения составил 1412,41. По сравнению с 2022 г. заболеваемость снизилась на 82,9%. Заболеваемость детского населения в возрасте от 0 до 17 лет была ниже показателя 2022 г. в 7 раз и составила 860,99 на 100 тыс. данной возрастной группы.

В клинической структуре заболеваемости по итогам 2023 г. на пневмонии приходилось 4,1% от всех зарегистрированных случаев COVID-19 (84 731 случай), из них в 66,2% случаев вирус идентифицирован (56 071) [1]. Для сравнения, в 2022 г. доля пневмоний составила 4,6% (551 169 случая, из них вирус идентифицирован в 80,9% случаев). У 91 464 человек выявлено носительство вируса SARS-CoV-2.

В возрастной структуре заболеваемости COVID-19 в 2023 г. максимальный удельный вес приходился на возрастные группы от 30 до 49 лет (27%), от 50 до 64 лет (23%) и старше 65 лет (25%), доля детей в возрасте от 0 до 17 лет составила 12%.

При анализе заболеваемости COVID-19 по формам тяжести инфекции установлено, что в 2023 г. преобладали лёгкая и средняя формы тяжести — 71,5% и 27,6% соответственно. На тяжелую форму пришлось 0,9% от всех зарегистрированных случаев, что ниже данных за 2022 г. (1,1%)

Для правильного понимания рисков развития тяжелых форм заболевания и предотвращения развития неблагоприятных исходов ОРВИ, а также акцентов на проведение профилактических мероприятий необходимо выделять группы риска, к которым относятся:

- беременные на любом сроке беременности и в послеродовый период;
- лица с хроническими заболеваниями легких (бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и др.);
- лица с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы (пороки сердца, гипертоническая болезнь (ГБ), ишемическая болезнь сердца (ИБС) с признаками сердечной недостаточности и др.);
- лица с нарушениями обмена веществ (сахарный диабет, ожирение 2—3 степени и др.);
- лица с хронической болезнью почек;
- лица с хроническими заболеваниями печени;
- лица с определенными неврологическими состояниями (включая нейромышечные, нейрокогнитивные нарушения, эпилепсию);
- лица с гемоглобинопатиями;
- лица с первичными и вторичными иммунодефицитами (ВИЧ-инфекция, прием иммуносупрессорных медикаментов и т.п.);
- лица со злокачественными новообразованиями;
- лица в возрасте 65 лет и старше.

Кроме того, национальным календарем профилактических прививок регламентированы группы повышенного риска инфицирования. К ним отнесены следующие группы:

- дети с 6 месяцев;
- учащиеся 1—11 классов;
- обучающиеся в профессиональных образовательных организациях и образовательных организациях высшего образования;
- взрослые, работающие по отдельным профессиям и должностям (работники медицинских организаций и организаций, осуществляющих образовательную деятельность, организаций торговли, транспорта, коммунальной и социальной сферы);
- лица, работающие вахтовым методом, сотрудники правоохранительных органов и государственных контрольных органов в пунктах пропуска через государственную границу Российской Федерации;
- работники организаций социального обслуживания и многофункциональных центров;

- государственные гражданские и муниципальные служащие;
- беременные женщины;
- лица старше 60 лет;
- лица, подлежащие призыву на военную службу;
- лица с хроническими заболеваниями, в том числе с заболеваниями легких, сердечно-сосудистыми заболеваниями, метаболическими нарушениями и ожирением.

Таким образом, на сегодняшний день острые респираторные вирусные инфекции и грипп сохраняют свою актуальность и требуют повышенного внимания в решении вопросов предотвращения дальнейшего повышения уровня заболеваемости, профилактики и снижения рисков развития неблагоприятных исходов.

Литература

1. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году» / Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. - Москва, 2024. — 364 с. [Электронный ресурс]. — URL: https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=27779 (дата обращения 23.07.2025).

2. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Грипп у взрослых. 2022. Текст: электронный // Министерство здравоохранения Российской Федерации: официальный сайт. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/749_1 (дата обращения 23.07.2025).

3. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Острая респираторная вирусная инфекция. 2022. Текст: электронный // Министерство здравоохранения Российской Федерации: официальный сайт. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/25_2 (дата обращения 23.07.2025).

4. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) у взрослых. 2022. Текст: электронный // Министерство здравоохранения Российской Федерации: официальный сайт. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/724_1 (дата обращения 23.07.2025).

5. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 6 декабря 2021 г. N 1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок» (с изменениями и дополнениями) / Официальный интернет-портал правовой информации [Электронный ресурс]. — URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/view/0001202112200070> (дата обращения 23.07.2025).

ИНТЕРФЕРОНЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ ОРВИ

Индукция синтеза интерферона под влиянием респираторных вирусов

В ответ на инфицирование респираторными вирусами развиваются защитные реакции, обусловленные активацией сначала врожденного, а затем приобретенного иммунитета. После инфицирования клеток путем взаимодействия со специфическими мембранными рецепторами либо в результате фагоцитоза происходит попадание вирусов в клетки, «раздевание» и появление в цитоплазме вирусных нуклеиновых кислот. Клетки нашего организма способны противостоять инфицированию многими вирусами в результате первичного распознавания рецепторами врожденного иммунитета вирусных патоген-ассоциированных молекулярных паттернов, главными из которых служат молекулы вирусных РНК и ДНК, а также некоторые вирусные белки.

Важнейшими цитоплазматическими паттерн-распознающими рецепторами или сенсорными молекулами для распознавания вирусных нуклеиновых кислот являются члены семейства RLR: RIG-I (retinoic acid-inducible gene I) и MDA5 (melanoma differentiation factor 5), которые присутствуют в цитоплазме большинства клеток организма и представляют собой РНК-зависимые АТФазы, относящиеся к семейству хеликаз DExD/H-box.

После распознавания и связывания вирусных РНК либо ДНК происходит активация сенсорных молекул и осуществляется сигналинг путем последовательного фосфорилирования адаптерной молекулы MAVS (mitochondrial antiviral signaling protein), связанной и зависимой от митохондрий, далее молекулы TRAF3 (TNF receptor activating factor 3), активацией комплекса TANK/IKK γ /IKK ϵ /TBK1 с привлечением внутриклеточного фактора TBK1 (TRAF-family binding kinase 1). Этот процесс заканчивается димеризацией регуляторных факторов IRF3 (Interferon responsive factor 3) и IRF7, которые перемещаются в ядро клетки и взаимодействуют с участком ДНК, называемым ISRE (IFN-stimulated response element), что приводит к последовательной индукции экспрессии генов сначала IFN β , потом IFN α , а также IFN λ (IFN III типа), необходимых для развития противовирусного ответа [1].

Мембранные паттерн-распознающие рецепторы в основном представлены Toll-подобными рецепторами (Toll-like receptors, TLR), большинство из которых находятся в составе поверхностной мембраны, главным образом клеток миеломоноцитарного ряда и различных популяций лимфоцитов, а также в составе мембран фаголизосом для взаимодействия с вирусными нуклеиновыми кислотами в случае попадания вирусов в клетки путем фагоцитоза (рецепторы TLR-7, TLR-8 и TLR-9).

В случае инфицирования вирусами клеток верхних дыхательных путей важны два принципиальных момента. Во-первых, система врожден-

ного иммунитета распознает практически любые вирусы и отвечает на их внедрение типичным развитием защитных реакций. Во-вторых, при ответе на вирусы происходит активация двух основных сигнальных путей, ведущих к индукции экспрессии генов двух принципиально различающихся групп цитокинов: 1) интерферонов I и III типа, 2) провоспалительных цитокинов. Синтез данных цитокинов определяет развитие и реализацию главных функций врожденного иммунитета в организации противовирусной защиты организма (рис. 1).

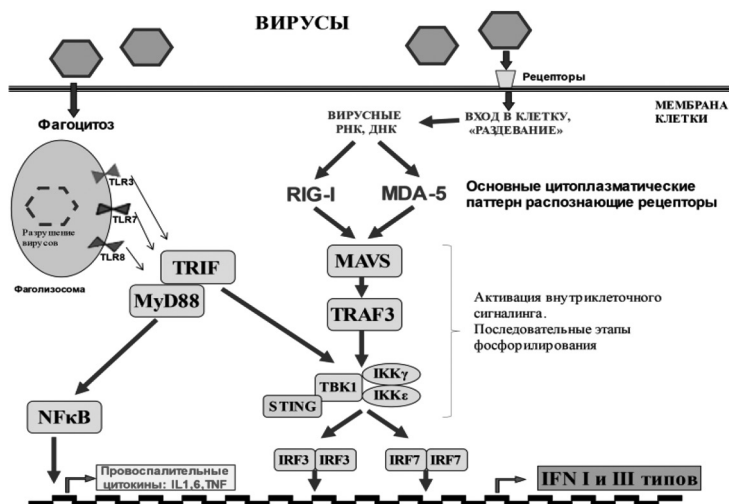


Рис. 1. Роль интерферонов в противовирусной защите

Известно более 20 генов интерферонов, которые могут быть разделены на 3 основных класса — интерфероны I, II и III типов [2]. Все IFN I типа имеют сходное строение и практически одинаковые функции вследствие высокой степени гомологии, достигающей для группы IFNα 80%. К интерферонам II типа относится лишь одна молекула IFNγ, открытого практически одновременно с IFNα и IFNβ и получившего свое название чисто исторически. IFNγ имеет важные иммунорегуляторные функции, взаимодействует с собственными специфическими рецепторами, но обладает существенно более низкой противовирусной активностью по сравнению с IFN I и III типа. Интерфероны III типа, или интерфероны λ (IFNλ1, IFNλ2, IFNλ3 и IFNλ4) обладают такой же противовирусной активностью, как и IFN I типа, но взаимодействуют с другим гетеродимерным рецепторным комплексом, состоящим из IL-28Rα (или IFNλR1) и IL-10R2 субъединицы рецепторов семейства IL-10, но далее внутриклеточный сигналинг идентичен сигналингу от рецепторов IFN I типа.

В настоящее время достаточно полно изучены механизмы действия интерферонов, в том числе клеточные рецепторы и пути проведения внутриклеточного сигнала. Биологическая активность интерферонов I типа осуществляется путем взаимодействия с общим гетеродимерным рецептором, состоящим из 2 субъединиц (IFNAR1 и IFNAR2), экспрессируемых на большинстве клеток организма, в том числе на гепатоцитах, фибробластах, Т-лимфоцитах, макрофагах, эпителиальных и дендритных клетках. Перекрестное связывание молекулами IFNα экстрацеллюлярных доменов IFNAR вызывает их гетеродимеризацию, последующую активацию ассоциированных с рецептором киназ: Janus kinase 1 (JAK1) и JAK2 за счет фосфорилирования остатков тирозина в пределах цитоплазматической области цепи IFNAR-2с. Проведение сигнала далее связано с активацией транскрипционных факторов STAT1 и STAT2 (Signal transducer and activator of transcription). Фосфорилированные STAT1 (по аминокислотному остатку тирозина в положении 701 — для всех интерферонов) и STAT2 формируют гетеродимеры и взаимодействуют с регуляторным фактором IRF9, образуя тримерный белковый комплекс, обозначаемый IFN-stimulated gene factor 3 (ISGF3), который перемещается в ядро клетки, приводя к запуску транскрипции от 200 до 500 IFN-стимулированных генов (ISG, IFN-stimulated genes) [3].

Интерфероны I и III типов, несмотря на разное строение специфических мембранных рецепторов, осуществляют внутриклеточный сигналинг с участием одинаковых адаптерных молекул и транскрипционных факторов и поэтому обладают сходной противовирусной активностью. Однако экспрессия рецепторов интерферонов I и III типов значительно отличается на разных клетках. Отличия в биологическом действии обусловлены экспрессией рецепторов IFN III типа, главным образом на эпителиальных клетках в разных органах, тогда как на лейкоцитах уровень экспрессии данных рецепторов ниже. Поэтому противовирусное действие IFN III типа не отличается от IFN I типа, но иммуномодулирующие свойства проявляются значительно слабее [4]. Видимо, функции IFN III связаны главным образом с защитой эпителиальных клеток, но это особенно важно, т.к. именно там происходит первый контакт вируса с клетками организма.

Интерфероны подавляют вирусные инфекции двумя основными путями. Во-первых, синтезируясь клетками после инфицирования вирусом, IFN запускают экспрессию IFN-стимулированных генов, продукты которых призваны заблокировать прохождение вирусом жизненного цикла практически на всех стадиях, включая проникновение в клетку, трансляцию вирусных белков, репликацию вируса, его сборку и выход в окружающую среду. В результате те клетки, на которые подействовал IFN, приобретают так называемый противовирусный статус и не могут быть инфицированы вирусами.

Во-вторых, все IFN обладают иммуномодулирующими свойствами, усиливают работу врожденного и приобретенного противовирусного иммунитета, активируя цитотоксичность НК клеток, презентацию вирусных антигенов Т-лимфоцитам и стимулируя функции ряда других клеток, участвующих в защите от вирусов [5, 6]. Суммируя результаты экспериментальных и клинических исследований, следует выделить следующие биологические свойства интерферонов I типа (рис. 2):

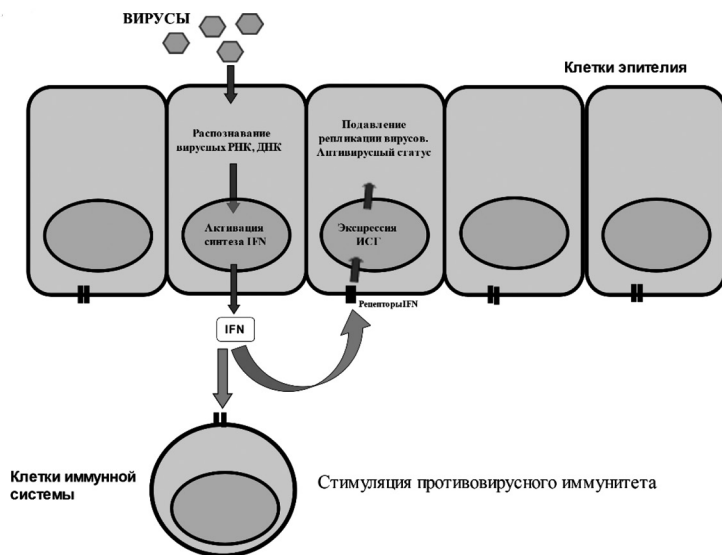


Рис. 2. Биологические свойства интерферонов I типа

1. Противовирусное действие за счет индукции экспрессии ISG и синтеза продуктов этих генов.

2. Активация функций натуральных киллерных (НК) клеток, обладающих способностью лизировать инфицированные вирусом клетки организма.

3. Усиление экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости I класса на разных типах клеток, инфицированных вирусами, для увеличения эффективности представления вирусных антигенов цитотоксическим Т-лимфоцитам. Это приводит к активации специфического распознавания инфицированных вирусом клеток цитотоксическими Т-лимфоцитами с их последующим лизисом.

4. Усиление функциональной активности цитотоксических CD8+ Т-лимфоцитов для антиген-специфического лизиса вирус-инфициро-

ванных клеток-мишеней. Это означает, что IFN активирует как антиген-неспецифический лизис инфицированных вирусами клеток с участием натуральных киллеров (НК), так и антиген-специфический лизис Т-лимфоцитами.

5. Активация функций дендритных клеток (ДК), являющаяся важнейшей составной частью противовирусной активности интерферона, так как ДК представляют вирусные антигены Т-лимфоцитам и тем самым осуществляют связь между врожденным и приобретенным противовирусным иммунитетом.

6. Стимуляция дифференцировки и функциональной активности CD4+ Т-лимфоцитов хелперов 1 типа для усиления приобретенного противовирусного иммунитета.

7. Подавление активности FoxP3+ Т-регуляторных лимфоцитов, экспрессирующих IFNAR1, для предотвращения подавления противовирусного иммунного ответа.

8. Активация макрофагов.

Это пример, как одна небольшая молекула цитокина с ММ около 22000 дальтон способна за счет плеiotропного (множественного) типа биологического действия активировать совершенно разные механизмы защитных реакций с участием разных типов клеток, но направленные на выполнение одной цели — нейтрализацию и удаление проникшего в организм вируса. Поэтому IFN может считаться важнейшим медиатором противовирусной защиты организма.

Блокирование IFN — ключевой механизм ускользания вирусов от иммунной системы

По-видимому, блокада системы IFN приобретает особое значение в патогенезе инфекционных заболеваний, вызываемых высокопатогенными (высоковирулентными) вирусами, к которым относятся и коронавирусы. IFN ингибирует репликацию вирусов, поэтому подавление синтеза и действия IFN особенно важны для их выживания в организме человека. Так, например, коронавирус SARS-CoV-2 блокирует систему IFN следующими способами. Во-первых, SARS-CoV-2 имеет вирусные белки, подавляющие распознавание клеточными PPP. Во-вторых, SARS-CoV-2 подавляет синтез IFN I и III типов, вмешиваясь в сигналинг от PPP. В-третьих, он способен блокировать передачу сигнала от рецепторов IFN. Как и многие другие вирусы, коронавирус SARS-CoV-2 имеет эволюционно сформированные механизмы ускользания от действия защитных клеточных факторов и содержит в своем геноме гены, кодирующие белки, блокирующие сигнальный путь синтеза интерферона. Важно, что не какой-то один, а около 20 белков SARS-CoV-2 существенно ингибируют синтез IFN, причем среди них оказались структурные и неструктурные белки коронавируса [7]. Добавление в культуру клеток рекомбинантного IFN- β подавляло

репликацию SARS-CoV-2 [8], то есть его блокирующее действие на синтез IFN можно превзойти препаратами, добавленными извне.

Продукты вирусного генома действуют на разных этапах не только активации экспрессии генов, но и выхода интерферона из клеток, подавляя этапы трансляции, фолдинга и секреции. Удивительно, что в геноме относительно небольшого коронавируса SARS-CoV-2 много места занимают гены, кодирующие белки, способные противодействовать интерферону. Видимо, функция подавления синтеза и действия IFN дает SARS-CoV-2 преимущества в ускользании от иммунного ответа, и именно подавление синтеза эндогенного IFN коронавирусом следует считать ключевым фактором иммунопатогенеза тяжелых форм COVID-19. Подавление системы IFN продемонстрировано и для многих других вирусов, включая вирусы гриппа, гепатита С, В, Е, герпеса, цитомегаловирус и др.

Блокада противовирусного действия IFN чрезвычайно важна для патогенеза COVID-19, т.к. степень подавления системы IFN при коронавирусной инфекции ассоциирована с тяжестью клинических проявлений заболевания. Клинические наблюдения показали, что при COVID-19 решающую роль в дисбалансе реакций врожденного иммунитета играет недостаточный синтез IFN на ранних стадиях инфекции. У тяжелых пациентов с COVID-19 наблюдался не только сниженный, но и отсроченный синтез IFN, и это сопровождалось ранним началом интенсивного синтеза провоспалительных цитокинов и развитием цитокинового шторма [9]. Следовательно, если IFN синтезируется не сразу, а с некоторым запозданием и в небольших количествах, это позволяет коронавирусу активно реплицироваться и индуцировать повышенный синтез провоспалительных цитокинов.

Таким образом, в иммунопатогенезе поражения легких при тяжелых респираторных инфекциях, вызванных коронавирусом SARS-CoV-2, решающее значение имеет быстрая репликация вируса, связанная с подавлением системы эндогенного IFN, призванного в норме остановить развитие инфекции. Нарушение синтеза нескольких типов интерферона подтверждено в исследованиях, где показано, что в носоглоточных смывах больных COVID-19 содержание IFN- α 2, IFN- λ 3, IFN- β , IFN- γ , а также IL-33 было снижено по сравнению со здоровыми людьми, тогда как уровни иммуносупрессорного цитокина IL-10 и хемокина CCL2 повышены [10]. Фактически недостаточный синтез IFN I типа является отличительной чертой состояния иммунного ответа у больных COVID-19. Это подтверждают данные, что генетические дефекты в системе IFN либо наличие нейтрализующих аутоантител к IFN I типа коррелируют с тяжестью течения COVID-19.

Подтверждением важнейшей роли IFN в защите от коронавируса SARS-CoV-2 служит клиническое наблюдение, где показано, что у больных COVID-19 с дефектами генов TLR3 и IRF3 назначение препарата рекомбинантного пегилированного IFN α 2 приводило к существенному

улучшению состояния [11]. Сейчас известен уже 21 вариант генетических дефектов сигнальных молекул в системе интерферона, и примерно 15%–20% тяжелых случаев пневмонии при COVID-19 у невакцинированных пациентов можно связать с этими нарушениями [12]. Генетические исследования, подтвержденные клиническими данными, ясно продемонстрировали, что ключевым фактором иммунопатогенеза коронавирусной инфекции, вызываемой SARS-CoV-2, являются генетические нарушения работы системы эндогенного интерферона — главного защитного противовирусного цитокина.

Вследствие этого иммунопатогенез COVID-19 связан с развитием несбалансированного иммунного ответа в результате подавления коронавирусом SARS-CoV-2 синтеза интерферона и компенсаторной гиперпродукцией провоспалительных цитокинов. Аналогичные данные по нарушению соотношения синтеза ряда цитокинов получены и при других острых респираторных вирусных инфекциях, где цитокиновый шторм также является основой иммунопатогенеза тяжелых клинических проявлений. При тяжелом гриппе в ответ на интенсивную репликацию вируса гриппа происходит запуск синтеза провоспалительных цитокинов, а затем и гиперпродукции самого IFN, но несвоевременный синтез IFN ведет лишь к усилению воспалительной реакции. Эти данные говорят о том, что при инфицировании некоторыми высокопатогенными (высоковирулентными) штаммами вируса гриппа, коронавирусами SARS-CoV-2 или MERS-CoV задержка синтеза IFN нарушает должный контроль за вирусной репликацией и приводит интенсивному синтезу провоспалительных цитокинов, инфильтрации легких активированными нейтрофилами и моноцитами со всеми вытекающими последствиями в виде острой гипервоспалительной реакции и развития респираторного дистресс-синдрома (РДС). Дисбаланс цитокиновой регуляции лежит в основе иммунопатогенеза данных инфекционных заболеваний.

Преимущества клинического применения интраназальных препаратов интерферона

В чем заключается преимущество интерферонов перед другими противовирусными препаратами? Во-первых, на клеточном уровне IFN α обладает биологической противовирусной активностью в отношении практически всех типов ДНК и РНК вирусов, запуская в клетках программу синтеза антивирусных белков. Во-вторых, на уровне организма интерферон вызывает активацию противовирусного иммунитета. Таким образом, одна молекула IFN активирует различные стороны развития защитных реакций против вирусов: оказывает противовирусное действие при инфицировании клеток, а также стимулирует реакции врожденного и приобретенного противовирусного иммунитета. Результат — вовлечение всех возможных противовирусных механизмов в организацию

единой защитной реакции организма против внедрившегося вируса. Главное преимущество и отличительная черта IFN как потенциального противовирусного лекарственного препарата заключается в его способности подавлять репликацию практически всех без исключения вирусов независимо от их строения, включая постоянно появляющиеся в настоящее время мутантные формы вирусов. Этим IFN выгодно отличается от большинства противовирусных химических препаратов, обладающих лишь отдельными типами противовирусного действия обычно в отношении узкого круга тех или иных вирусов. Поэтому IFN может считаться препаратом выбора для лечения целого ряда вирусных инфекций, где его применение может дать желаемый терапевтический эффект.

В связи с этим одним из перспективных способов клинического использования IFN α может быть его местное применение при лечении больных любыми ОРВИ с развитием острого вирусного назофарингита, включая грипп, в эпидемический период. В этом случае может быть реализовано свойство IFN подавлять размножение любого типа вируса, что очень важно при отсутствии на практике возможности быстро определить, какой тип вируса вызвал конкретную эпидемическую вспышку. Несмотря на многообразие лекарственных средств, грипп и другие ОРВИ остаются практически неконтролируемыми заболеваниями из-за высокой изменчивости антигенной структуры, вирулентности циркулирующих вирусов и быстро развивающейся резистентности вирусов.

Лечебное применение IFN, основанное на изучении иммунопатогенеза респираторных вирусных инфекций, где подавление синтеза эндогенного IFN является важнейшим фактором ускользания вируса от иммунной системы, несет в себе принцип иммунозаместительной терапии. Смысл применения IFN в данном случае заключается в усилении действия эндогенных цитокинов путем введения в организм рекомбинантных аналогов. Иммунозаместительная терапия цитокинами является новым шагом на пути развития иммунофармакологии, так как применение генно-инженерного эндогенного иммуномодулирующего средства выгодно отличается от использования индукторов интерферона. Их эффективность часто невысока из-за сниженной способности клеток организма ответить на внешнюю стимуляцию при вторичных иммунодефицитных состояниях. Кроме того, многие индукторы IFN могут одновременно вызывать активацию синтеза провоспалительных цитокинов, что, естественно, недопустимо при развитии тяжелых форм респираторных инфекций. На этом фоне дополнительное введение рекомбинантных интерферонов извне может оказать решающее воздействие на адекватное развитие защитных реакций и элиминацию вируса.

Таким образом, целесообразность применения препаратов рекомбинантного IFN в качестве лекарственных средств заключается в следующем:

1. Применение рекомбинантных препаратов, идентичных эндогенным цитокинам.

2. Индивидуальные полностью охарактеризованные по биохимическим и биологическим свойствам вещества.
3. Патогенетическая направленность терапии.
4. Полная фармакологическая характеристика препаратов и известный механизм действия.
5. Стандартизованный процесс производства и контроля качества.
6. Отсутствие в производстве компонентов крови и продуктов животного происхождения (безопасность).
7. Возможность сочетания с химиотерапией и другими способами терапии.
8. Высокая эффективность лечения по сравнению с традиционными методами.

Литература

1. Takeuchi O., Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell*. 2010; 140(6): 805-820. doi: 10.1016/j.cell.2010.01.022.
2. Pestka S., Krause C., Walter M. Interferons, interferon-like cytokines, and their receptors. *Immunol. Rev.* 2004; 202: 8-32. doi: 10.1111/j.0105-2896.2004.00204.x
3. Schoggins J., Wilson S., Panis M. et al. A diverse range of gene products are effectors of the type I interferon antiviral response. *Nature*. 2011; 472(7344): 481-485. doi: 10.1038/nature09907.
4. Ye L., Schnepf D., Staeheli P. Interferon- λ orchestrates innate and adaptive mucosal immune responses. *Nat. Rev. Immunol.* 2019; 19(10):614-625. doi: 10.1038/s41577-019-0182-z.
5. Ivashkiv L., Donlin L. Regulation of type I interferon responses. *Nature Reviews Immunology*. 2014; 14(1):36-49. doi: 10.1038/nri3581.
6. Liu YG, Jin SW, Zhang SS, Xia TJ, Liao YH, Pan RL, Yan MZ, Chang Q. Interferon lambda in respiratory viral infection: immunomodulatory functions and antiviral effects in epithelium. *Front Immunol*. 2024 Mar 1;15:1338096. doi: 10.3389/fimmu.2024.1338096.
7. Minkoff JM, tenOever B. Innate immune evasion strategies of SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol*. 2023;21(3):178-194. doi: 10.1038/s41579-022-00839-1.
8. Lei X, Dong X, Ma R, Wang W, Xiao X, Tian Z, Wang C, Wang Y, Li L, Ren L, Guo F, Zhao Z, Zhou Z, Xiang Z, Wang J. Activation and evasion of type I interferon responses by SARS-CoV-2. *Nat Commun*. 2020;11(1):3810. doi: 10.1038/s41467-020-17665-9.
9. Hadjadj J., Yatim N., Barnabei L. et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science*. 2020; 369(6504):718-724. doi: 10.1126/science.abc6027
10. Smith N, Goncalves P, Charbit B, et al. Distinct systemic and mucosal immune responses during acute SARS-CoV-2 infection. *Nat Immunol*. 2021;22(11):1428-1439. doi: 10.1038/s41590-021-01028-7.
11. Levy R, Bastard P, Lanternier F, Lecuit M, Zhang SY, Casanova JL. IFN- α 2a therapy in two patients with inborn errors of TLR3 and IRF3 infected with SARS-CoV-2. *J Clin Immunol* 2021;41: 26 – 27. doi: 10.1007/s10875-020-00933-0.
12. Casanova JL, Anderson MS. Unlocking life-threatening COVID-19 through two types of inborn errors of type I IFNs. *J Clin Invest*. 2023;133(3):e166283. doi: 10.1172/JCI166283.
13. Симбирцев А.С. Перспективы цитокинотерапии острых респираторных вирусных инфекций, включая коронавирусную инфекцию // Цитокины и воспаление. — 2024. — Т. 21. — №1. — С. 22—35. doi: 10.17816/C1636443

14. Гриппферон® у детей, больных ОРВИ / Л.В. Феклисова, В.М. Шебекова, Е.Е. Целипанова и др. // Врач. — 2001. — Т. 42, № 3. — С. 40-41.
15. Гапонюк П.Я. Клиническая и эпидемиологическая эффективность препарата Гриппферон®, капли в нос при ОРВИ и гриппе / П.Я. Гапонюк, Л.М. Кузьминская // Санитарно-гигиенический вестник. — 2002. — №1. — С. 26-27.
16. Результаты применения аэрозольной формы рекомбинантного интерферона альфа 2 человека в лечении больных ОРВИ / Х.Т. Абдулкеримов [и др.] // Российская ринология. — 2009. — № 2. — С. 20—32.
17. Клинико-иммунологическая эффективность применения новой аэрозольной формы рекомбинантного интерферона- 2b в лечении больных с острыми назофарингитами / Е.А. Савлевич [и др.] // Цитокины и воспаление.- 2010.-Т.9.-№ 1.- С.49—56
18. Цитокинсодержащие препараты в комплексной терапии гриппа и гриппоподобных заболеваний у взрослых / Л.В. Волощук [и др.] // Журнал инфектологии. — 2012. — Т. 4, № 4. — С. 52—58.
19. Gao L, Yu S, Chen Q, Duan Z, Zhou J, Mao C, Yu D, Zhu W, Nie J, Hou Y. A randomized controlled trial of low-dose recombinant human interferons alpha-2b nasal spray to prevent acute viral respiratory infections in military recruits. *Vaccine*. 2010;28(28):4445-51. doi: 10.1016/j.vaccine.2010.03.062.
20. Omrani A., Saad M., Baig K. et al. Ribavirin and interferon alfa-2a for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(11):1090—1095. doi: 10.1016/S1473-3099(14)70920-X.
21. Zumla A., Chan J., Azhar E. et al. Coronaviruses—drug discovery and therapeutic options. *Nat Rev Drug Discov*. 2016;15(5):327—347 doi: 10.1038/nrd.2015.37.
22. Zhou Q., Chen V., Shannon C., Wei X-S., Xiang X., Wang X., Wang Z-H., Tebbutt S., Kollmann T., Fish E. Interferon- 2b Treatment for COVID-19. *Front. Immunol*. 2020; 11:1061. doi: 10.3389/fimmu.2020.01061
23. Monk PD, Marsden RJ, Tear VJ, Brookes J, Batten TN, Mankowski M, Gabbay FJ, Davies DE, Holgate ST, Ho LP, Clark T, Djukanovic R, Wilkinson TMA; Inhaled Interferon Beta COVID-19 Study Group. Safety and efficacy of inhaled nebulised interferon beta-1a (SNG001) for treatment of SARS-CoV-2 infection: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(2):196-206. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30511-7.
24. Rahmani H, Davoudi-Monfared E, Nourian A, Khalili H, Hajizadeh N, Jalalabadi NZ, Fazeli MR, Ghazaeian M, Yekaninejad MS. Interferon -1b in treatment of severe COVID-19: A randomized clinical trial. *Int Immunopharmacol*. 2020;88:106903. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106903.
25. Meng Z, Wang T, Chen L, Chen X, Li L, Qin X, Li H, Luo J. The Effect of Recombinant Human Interferon Alpha Nasal Drops to Prevent COVID-19 Pneumonia for Medical Staff in an Epidemic Area. *Curr Top Med Chem*. 2021;21(10):920-927. doi: 10.2174/1568026621666210429083050.
26. Показатели цитокинового статуса у детей с ОРВИ на фоне терапии интраназальными препаратами интерферона / О.И. Афанасьева [и др.] // Детские инфекции. 2021. — Т. 20, № 4 (77). — С. 6—12. DOI: 10.22627/2072-8107-2021-20-4-6-12
27. Клинико-иммунологическая оценка эффективности интраназального препарата рекомбинантного интерферона альфа-2b у детей с обструктивным ларингитом, ассоциированным с эпидемически значимыми респираторными инфекциями / О.И. Афанасьева [и др.] // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. — 2024. — Т. 13, № 3. — С. 29—36. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2024-13-3-29-36>

ОСНОВНЫЕ СИМПТОМЫ ОРВИ И ГРИППА

Как уже отмечалось ранее, ОРВИ — совокупность заболеваний с различной этиологией, но схожими проявлениями течения болезни. Инкубационный период при ОРВИ и гриппе в среднем составляет от нескольких часов до 7—14 сут. В зависимости от этиологии ОРВИ может быть продром, характеризующийся интоксикационным, астено-вегетативным синдромами, лихорадкой. В период разгара при всем многообразии респираторных вирусов можно выделить два основных синдрома — синдром общей инфекционной интоксикации и лихорадки и респираторный синдром (ринит, фарингит, трахеит, пневмония и т.п.). Следует отметить, что респираторные вирусы имеют тропность к определенному отделу дыхательной системы (например, грипп к эпителию трахеи, парагрипп — гортани и т. д.) — понимание этого позволяет на ранних сроках заболевания поставить предварительный диагноз и начать адекватную этиотропную терапию (см. табл. на с. 48). Помимо основных/обязательных синдромов, ОРВИ сопровождаются такими проявлениями как экзантема, энантема, лимфаденопатия, конъюнктивит и др. При тяжелом течении болезни, генерализации процесса и/или присоединении бактериальной инфекции возможно течение ОРВИ с развитием осложнений (ложный круп (чаще у детей), инфекционно-аллергический миокардит) и неотложных состояний (острая дыхательная недостаточность, острая сердечно-сосудистая недостаточность, отек головного мозга).

Синдром общей инфекционной интоксикации (СОИИ) характеризуется общей слабостью, вялостью, недомоганием, миалгиями и артралгиями, головной болью, сонливостью и снижением аппетита, иногда тошнотой, раздражительностью. Интоксикация, как правило, сопровождается лихорадкой различной степени выраженности. Причиной развития СОИИ является внедрение в организм вируса и ответная реакция со стороны врожденного иммунитета, а именно интерлейкин-1 (ИЛ-1) и фактор некроза опухоли- α (ФНО- α). Так, ИЛ-1 повышает синтез коллагеназ в соединительной ткани, увеличивает резорбтивные изменения в костях и хрящах, что сопровождается ломотой в теле. Воздействие на различные центры/отделы гипоталамуса приводит к снижению работоспособности, вялости, сонливости, нарушению аппетита; кроме того, усиливается катаболизм в мышечной ткани и как результат — миастения, снижение массы тела.

Лихорадка возникает под действием вирусных белков, которые запускают каскад биохимических реакций в центре терморегуляции из-за синтеза провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α и др.). Как правило, лихорадка сопровождается ознобом, жаром и потливостью. Характеристики лихорадки (высота, длительность (острая, подострая, хроническая) и тип) зависят от этиологии ОРВИ и степени тяжести.

Чаще для респираторных инфекций характерна острая фебрильная лихорадка постоянного типа.

Синдромы поражения респираторного тракта

Ринит. Как правило, является ведущим синдромом при риновирусной инфекции, Коксаки А (типы 21, 24). Условно можно выделить последовательные стадии – от катаральной до слизисто-гнойной. В начальной (катаральной) стадии отмечаются сухость и першение в носу, ощущение жжения, чихание; в экссудативной стадии выделения носят серозный или серозно-слизистый характер за счет повышения проницаемости сосудов и гиперфункции бокаловидных клеток, т.е. развивается ринорея. Кроме того, из-за отека слизистой наблюдается заложенность носа; по мере развития патологического процесса, сопровождающегося увеличением в секрете лейкоцитов, эпителиальных клеток и муцина развивается стадия слизисто-гнойных выделений, которая характеризуется уменьшением отека слизистой, а также снижением количества секрета, который обычно становится вязким, трудноотделяемым, приобретает желто-зеленую окраску.

Фарингит. Наиболее часто встречается при аденовирусной инфекции, ЕСНО, Коксаки. Пациенты жалуются на саднение в ротоглотке, боль при глотании, сухой кашель. При осмотре: гиперемия задней стенки глотки, зернистость мягкого неба (симптом Морозкина, который выявляется при многих ОРВИ), гиперплазия лимфоидных фолликулов задней стенки глотки (симптом «булыжной мостовой»), гипертрофия и гиперемия боковых валиков глотки.

Ларингит. Чаще всего вызывают вирусы парагриппа. Сопровождается жалобами на першение и саднение, охриплость голоса, осиплость, афонию, «лающий» кашель. Причиной этому является воспаление, гипертрофия голосовых связок, что приводит к их неполному смыканию. Ларингит, вызванный вирусом парагриппа у детей, может сопровождаться развитием ложного крупа, который характеризуется «лающим» кашлем, инспираторной одышкой, афонией, акроцианозом, холодным липким потом.

Трахеит. Ведущий синдром при гриппе. Характеризуется жжением, саднением, болями за грудиной, усиливающимися при кашле. Кашель сначала сухой, мучительный, не приносящий облегчения. На 2–3-й день может появиться слизистая или слизисто-гнойная мокрота. При объективном исследовании выслушивается жесткое дыхание, единичные сухие, проводные хрипы, исчезающие после отхождения мокроты.

Бронхит вызывается различными микроорганизмами, такими как: респираторно-синцитиальный вирус (РСВ), коронавирусы, метапневмовирусы, бокаловирусы, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *C. psittaci*, *Legionella pneu-*

mophila. Характеризуется сухим или (чаще) продуктивным кашлем со слизистой или слизисто-гнойной мокротой. При аускультации определяется жесткое дыхание, сухие хрипы, а иногда даже влажные мелкопузырчатые. На рентгене органов грудной клетки — усиление легочного рисунка в прикорневых отделах.

Следует отметить, что бронхит, развившийся на 4–5-е сутки заболевания и сопровождающийся слизисто-гнойной мокротой, — вероятнее всего, осложнение ОРВИ вследствие присоединения вторичной бактериальной инфекции.

Бронхиолит чаще развивается при заболеваниях, вызванных РСВ, коронавирусами, *Legionella pneumophila*. Наиболее часто развивается у детей раннего возраста, однако может встречаться и у взрослых с патологией бронхолегочной системы (бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких). Сопровождается экспираторной одышкой, мучительным кашлем с трудно отделяемой мокротой. При объективном исследовании: пациенты беспокойны, в акте дыхания участвуют вспомогательные мышцы, кожа бледная, имеется акроцианоз. У взрослых пациентов можно наблюдать вынужденную позу — ортопноэ. Перкуторно над легкими коробочный звук. Аускультативно — ослабленное везикулярное дыхание, сухие свистящие хрипы, усиливающиеся на выдохе, или влажные мелкопузырчатые на высоте вдоха. На рентгенограмме органов грудной клетки — усиление легочного рисунка на фоне просветления легочных полей, увеличение тени дуги легочной артерии за счет легочной гипертензии.

Пневмония является часто встречающимся синдромом при тяжелом гриппе, аденовирусной инфекции, респираторно-синцитиальной инфекции, коронавирусных инфекциях, хламидийной и микоплазменной инфекциях, орнитозе. В 1-е сутки заболевания кашель преимущественно сухой, а уже на 2–3-й день появляется слизистая, а затем и слизисто-гнойная мокрота. Пациенты предъявляют жалобы на одышку, боли в грудной клетке на стороне поражения, усиливающиеся при кашле или глубоком вдохе. При осмотре может отмечаться бледность и/или акроцианоз, отставание пораженной половины грудной клетки при дыхании. Над очагом уплотнения легочной ткани — усиление голосового дрожания, при перкуссии укорочение (притупление) перкуторного тона, при аускультации — ослабление дыхания, а иногда даже «немое» легкое. Для пневмонии характерны влажные мелкопузырчатые хрипы (из-за скопления жидкой мокроты в мелких бронхах, которая вспенивается при прохождении воздуха, выслушиваются преимущественно на вдохе, но иногда и на выдохе) и крепитация (разлипание альвеол в самом конце вдоха, сохраняется после откашливания). Иногда при плевропневмонии, сопровождающейся развитием сухого плеврита, можно выслушать шум трения плевры — звук, не зависящий от фазы дыхания, не проходящий после кашля, похожий на скрип сухого снега, усиливающийся при надавливании на грудную клетку стетоскопом. На рентгенограмме — усиление легочного рисунка,

очаги инфильтрации легочной ткани. Вирусы вызывают поражение интерстициальной ткани, вызванное вирусами, зачастую можно не увидеть на рентгеновском снимке; как правило, отмечается только усиление легочного рисунка за счет сосудистого компонента (особенно в начальном периоде). Более информативно в данном случае КТ органов грудной клетки.

Как уже отмечалось выше, пневмония может быть ведущим синдромом при многих ОРВИ, однако если симптомы пневмонии развиваются на 5–6-е сутки, нельзя исключить присоединение вторичной бактериальной флоры (до 10% случаев), то есть развитие осложнения ОРВИ.

Проводя синдромальную диагностику, лежащую в основе постановки предварительного диагноза, нельзя забывать о патогенетических особенностях ОРВИ, о возможности диссеминации вирусов гематогенным, лимфогенным, контактным путями, приводящими к появлению таких синдромов, как тонзиллит, конъюнктивит, энантема, экзантема, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, энтерит. Выявление этих синдромов расширяет горизонты диагностики за пределы острых респираторных вирусных инфекций и может говорить как об осложнении течения ОРВИ вследствие присоединения вторичной бактериальной флоры, так и об одном из проявлений, характерных, но не обязательных при тех или иных респираторных инфекциях.

Так, например, тонзиллит может быть синдромом аденовирусной инфекции, хотя наиболее часто встречается при инфекционном мононуклеозе, дифтерии, ангинах различной этиологии.

Конъюнктивит чаще развивается при аденовирусной инфекции и может протекать в нескольких вариантах — катаральный, пленчатый, кератоконъюнктивит. Кроме того, конъюнктивит может развиваться при поражении энтеровирусами, Коксаки, вирусами ЕСНО.

Лимфаденопатия, гепатолиенальный синдром. Развиваются при аденовирусных, энтеровирусных, хламидийных и микоплазменных инфекциях.

Синдром экзантемы встречается при аденовирусных, энтеровирусных инфекциях, гриппе. Как правило, сыпь возникает при генерализованных формах респираторных инфекций и может характеризоваться различными вариантами от мелкопятнистой, пятнисто-папулезной до геморрагической, в том числе у людей с выраженным иммунодефицитом.

Энантема встречается при многих ОРВИ, но наиболее часто при аденовирусной инфекции и гриппе, проявляется зернистостью мягкого неба (симптом Морозкина), гипертрофией лимфоидной ткани задней стенки глотки (симптом «булыжной мостовой»), геморрагической сыпью.

Синдром энтерита, при котором пациенты жалуются на урчание, вздутие живота, дискомфорт или боли в мезогастрии, а иногда по всему животу, характеризуется частым обильным водянистым стулом обычно около 4–7 раз в сутки, возможны признаки мезаденита. При

тяжелом течении имеются признаки обезвоживания. Наиболее часто энтерит выявляется при заражении аденовирусами и коронавирусами вследствие тропности их к эпителию тонкой кишки.

Таким образом, выделив основные характерные симптомы и синдромы, можно установить наличие респираторной инфекции и даже предположить этиологию ОРВИ на ранних стадиях заболевания, что позволит избежать лишних лабораторных исследований и даст возможность назначить своевременную адекватную терапию.

Говоря о возможных осложнениях ОРВИ, условно можно выделить три основные группы:

Специфические (связанные с непосредственным воздействием конкретного вируса):

- **Менингизм** — появление общемозговой симптоматики, общей гиперестезии и менингеальных синдромов без изменений состава ликвора (грипп).
- **Ложный круп** с развитием острой дыхательной недостаточности — тяжелая одышка, цианоз, тахикардия, беспокойство больных (парагрипп).
- **Отек и набухание головного мозга** (редкое осложнение) — сильная головная боль, тошнота, рвота, возможно психомоторное возбуждение, брадикардия, повышение артериального давления, судороги, расстройство дыхания, нарастающие менингеальная и очаговая симптоматика, расстройство сознания от оглушения до развития комы.
- **Инфекционно-токсический (септический) шок** — на ранних стадиях лихорадка, затем снижение температуры тела, бледность кожи, появление мраморной окраски кожи, цианотичных пятен, быстрое снижение артериального давления, тахикардия, одышка, возможны тошнота и рвота, геморрагический синдром (как проявление ДВС-синдрома), резкое снижение диуреза, прогрессирующее расстройство сознания.
- **Острый респираторный дистресс-синдром взрослых** — стремительное нарастание признаков острой дыхательной недостаточности на высоте клинических проявлений, характеризующееся быстро нарастающей одышкой свыше 30 дыхательных движений в минуту с присоединением шумного дыхания, диффузным цианозом, тахикардией, беспокойством больного, быстро сменяющимся апатией, возможна потеря сознания, падение систолического АД ниже 90 мм рт. ст. Кашель со скудной кровянистой мокротой. Возможно развитие ДВС-синдрома (геморрагический отек легких).
- **Острая сердечно-сосудистая недостаточность** (редко), которая может протекать по типу преимущественно острой сердечной либо острой сосудистой недостаточности и развивается чаще у больных гипертонической болезнью и заболеваниями сердца.

Неспецифические (как результат присоединения вторичных инфекций — активации бактериальной микрофлоры):

- **Острый синусит** (воспаление околоносовых пазух — гайморит, фронтит, сфеноидит) — частое осложнение ОРВИ, при котором симптомы заболевания сохраняются более 7—10 дней: остается заложенность носа, тяжесть в голове, головная боль, повышенная температура. При отсутствии лечения острый синусит может переходить в хроническую форму заболевания.
- **Острый отит** — постоянные или пульсирующие (стреляющие) боли в ухе, болезненность в области сосцевидного отростка.
- **Острый бронхит** — длительный продуктивный кашель. Следует отметить, что он может быть как проявлением ОРВИ, так и ее осложнением.
- **Обострение хронических легочных заболеваний**, таких как ХОБЛ и бронхиальная астма.
- **Пневмония** — сохранение высокой температуры тела более 7—10 дней, кашель, при аускультации — ослабление дыхания, наличие разнокалиберных влажных хрипов, крепитации.

Активация/обострение очагов хронической инфекции:

- туберкулеза;
- ревматизма;
- хронического тонзиллита;
- хронического синусита;
- хронического пиелита;
- хронического пиелонефрита;
- хронического холецистита;
- хронического холангита.

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГРИППА И ОРВИ У ВЗРОСЛЫХ

Грипп

Инкубационный период составляет от 6 до 48 ч, в среднем около 24 ч (при пандемическом гриппе от 1 до 7 сут).

Согласно классификации гриппа, выделяют типичную, атипичную (афебрильная, акатаральная, молниеносная) клинические формы. Кроме того, определяют степень тяжести (легкая, средняя, тяжелая) и характер течения (неосложненное, осложненное).

Типичная (манифестная) форма характеризуется острым началом, снижением аппетита, головной болью в лобно-теменной области, ретро-орбитальными болями, светобоязнью, слабостью, ломотой в мышцах и суставах (СОИИ), болезненным сухим кашлем, жжением или саднением за грудиной (трахеит), в первые часы заболевания появляется фебрильная лихорадка постоянного типа, которая проявляется ознобом, жаром, пот-

ливостью. Лихорадка при неосложненном гриппе сохраняется 4–6 сут. Кроме того, при типичной форме гриппа могут присутствовать ринит (насморк, сопровождающийся обильными серозными выделениями, чаще заложенность носа со скудным отделяемым), фарингит (першение или боли в горле при глотании) и/или их сочетание — ринофарингит. Реже выявляют симптомы ларингита — осиплость голоса, афония, лающий кашель. Иногда вследствие присоединения вторичной бактериальной флоры через 3–5 дней от начала заболевания может развиваться бронхит или пневмония (кашель со слизистой или слизисто-гнойной мокротой).

К атипичным формам относятся стертые: афебрильная (температура субфебрильная или отсутствует, минимальные проявления синдрома общей инфекционной интоксикации (СОИИ), синдром поражения респираторного тракта выражен значительно) и акатаральная (СОИИ и лихорадка преобладают, синдром поражения респираторного тракта выражен минимально), а также молниеносная (гипертоксическая, фульминантная) — крайне тяжелое течение, сопровождается ранним развитием осложнений и синдромов неотложных состояний, которые могут быстро привести к летальному исходу.

Грипп без осложнений заканчивается через 5–10 дней. Повторные подъемы температуры тела обусловлены наслоением бактериальной флоры или другой вирусной респираторной инфекции. После перенесенного гриппа в течение 2–3 недель сохраняются явления постинфекционной астении.

Парагрипп

Острое инфекционное заболевание, вызываемое вирусами парагриппа I–IV типов, которые избирательно поражают эпителий дыхательных путей (преимущественно гортани). Клинически заболевание характеризуется синдромами общей инфекционной интоксикации, лихорадкой, поражением дыхательных путей (ведущий синдром — ларингит).

Инкубационный период 2–7 дней. Обычно заболевание начинается постепенно, причем первыми появляются симптомы поражения верхних дыхательных путей, и лишь на 2–3-е сутки присоединяется СОИИ. Длится 10–14 дней, однако при развитии осложнений (пневмония, синусит) может регистрироваться затяжное течение, которое чаще встречается у пациентов с выраженным иммунодефицитным состоянием и у детей первых 3 лет жизни.

В большинстве случаев у взрослых заболевание протекает легко: СОИИ выражен незначительно, лихорадка носит субфебрильный характер, ведущий синдром — ларингит характеризуется легкой осиплостью голоса, незначительным сухим кашлем, могут развиваться симптомы ринита и фарингита (также выраженные минимально).

Обычно тяжелое течение встречается у детей первых 3 лет жизни. В таком случае появляются выраженный СОИИ, фебрильная лихорадка, ларингит, сопровождающийся дисфонией, сухим мучительным лающим кашлем, быстро развиваются ложный круп, бронхит и даже пневмония.

Прогноз при парагриппе благоприятный. Специфической профилактики не разработано.

Аденовирусная инфекция

Острое инфекционное заболевание, вызываемое аденовирусами человека, поражающими эпителий респираторного и желудочно-кишечного тракта, ретикулоэндотелиальную систему. Заболевание характеризуется умеренно выраженным СОИИ, волнообразной лихорадкой, синдромами ринита, фарингита, бронхита, пневмонии, конъюнктивита, тонзиллита, лимфаденопатии, гастрита, энтерита, увеличения печени и селезенки. При отсутствии адекватного лечения могут развиваться такие осложнения, как синуситы, отиты, кератиты.

Для респираторных форм характерна круглогодичная заболеваемость с максимальными уровнями в осенне-весеннее время, для офтальмологических и желудочно-кишечных форм больше характерны летние вспышки. Аденовирусная инфекция регистрируется во всех возрастных группах, однако наиболее часто встречается у детей (до 20%). Особенно актуальна данная инфекция для организованных коллективов (школы, детские сады, интернаты, воинские коллективы).

Аденовирусы после инфицирования человека обычно сохраняются на слизистой оболочке больного от 14 до 25 дней, а с фекалиями могут выделяться до 1,5 мес.

Инкубационный период от 4 до 14 дней.

Наиболее полная классификация аденовирусной инфекции предложена Н.И. Львовым в 2016 г. По клиническим формам предлагается различать манифестные, или типичные (*респираторные*: острый фарингит, ринофарингит, ринофарингобронхит, пневмония; *глазные*: конъюнктивит, эпидемический кератоконъюнктивит; *смешанные*: острый ринофаринготонзиллит, фаринготонзиллит, фарингоконъюнктивальная лихорадка; *абдоминальные*: аденовирусный энтерит, гастроэнтерит, мезаденит; *генерализованные*: менингит, энцефалит, менингоэнцефалит, гепатит, экзантема; *редкие*: аденовирусный цистит), стертые и латентные (или атипичные) формы. По степени тяжести бывают легкие, среднетяжелые и тяжелые формы. По течению: острое циклическое, острое затяжное, рецидивирующее. По наличию осложнений: неосложненное (гладкое) и осложненное (негладкое) течение.

Начинаются аденовирусные заболевания чаще постепенно, реже остро или остро с явлений фарингита. Манифестные формы характеризуются следующими синдромами: СОИИ — слабость, снижение аппетита,

ломота в мышцах и суставах, недомогание, тошнота; острая фебрильная волнообразная или неправильная лихорадка, сохраняющаяся до 2 недель; поражением респираторного тракта — острого ринита, фарингита, бронхита, и их сочетанием, а также аденовирусной пневмонии (чаще при генерализованных формах); поражением органа зрения — конъюнктивита и кератоконъюнктивита; ретикулоэндотелиальной системы — регионарной или генерализованной лимфаденопатии (при генерализованных формах), мезаденита, увеличения печени и селезенки (реже) — обычно при генерализованных формах, тонзиллита; синдромами поражения ЖКТ — гастрита, энтерита и их сочетанием, гепатита (при генерализованных формах); поражением ЦНС (при генерализованных формах) — менингита, энцефалита, менингоэнцефалита; поражением мочеполовой системы — острый геморрагический цистит; мелкопятнистой или макуло-папулезной экзантемы при генерализованных формах.

Атипичные формы развиваются при повторном инфицировании тем же серотипом вируса. При стертой форме СОИИ не выражен, состояние пациента удовлетворительное, симптомы органных поражений выражены слабо. При латентной форме клинические проявления заболевания отсутствуют, наблюдается нарастание титров специфических антител в парных сыворотках в 4 и более раза.

Острое течение заболевания является типичным и в зависимости от степени тяжести заболевания длится: при легкой степени — 1 неделю, при средней — до 2 недель, при тяжелой — до 3 недель. Затяжное течение регистрируется не чаще чем в 10% случаев, еще реже — рецидивирующее течение (до 7%).

Выздоровление (при отсутствии осложнений) наблюдается к 14-му дню (может затягиваться до 3 — 4 недель) заболевания.

Прогноз в большинстве случаев благоприятный. Специфическая профилактика не разработана.

Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция

Острое инфекционное заболевание, вызываемое РС-вирусом, которое клинически характеризуется умеренно выраженным СОИИ, субфебрильной лихорадкой, преимущественным поражением нижних отделов респираторного тракта с развитием бронхита, бронхоолита, пневмонии. У пациентов из групп риска тяжелой степени тяжести РСВИ развиваются тяжелые бронхоолиты, пневмонии, бронхообструктивный синдром.

Инкубационный период — от 2 до 8 дней. Клиническая классификация предусматривает деление РСВИ по типу клинических форм: типичные, атипичные (стертая и бессимптомная), по тяжести: легкая, средне-тяжелая и тяжелая формы. По характеру течения: гладкое, негладкое (с осложнениями, с наложением вторичной инфекции, с обострением хронических заболеваний).

Начало постепенное с явлений ринофарингита. Признаки общей интоксикации присоединяются позже, выражены умеренно. Субфебрильная лихорадка от 2 до 7 дней. Поражение дыхательных путей характеризуется ринитом, фарингитом, реже — ларингитом. При осмотре затруднение носового дыхания, обильные выделения из носа слизистого характера, умеренная гиперемия задней стенки глотки, дужек, миндалин. Сперва появляется редкий сухой кашель, однако позднее становится мучительным, приступообразным и болезненным. У иммунокомпетентных взрослых заболевание ограничивается ринофаринголарингитом легкой степени. У детей раннего возраста, взрослых с иммунодефицитными состояниями, хроническими заболеваниями легких и/или сердечно-сосудистой системы типичная картина РСВИ характеризуется: незначительно выраженным СОИИ, бронхитом, бронхиолитом или пневмонией, что нередко сопровождается развитием дыхательной недостаточности. Появляется экспираторная одышка, в акте дыхания участвует вспомогательная мускулатура, кожа приобретает цианотичный оттенок. В легких большое количество сухих и влажных мелкопузырчатых хрипов. Обратное развитие изменений в бронхолегочной системе при адекватном лечении происходит в течение 5—7 дней. Часто на рентгене органов грудной клетки в таких случаях не находят очаговых изменений, что свидетельствует о поражении бронхов малого калибра.

Пневмония может развиваться в первые дни РСВ-инфекции даже при отсутствии выраженных признаков интоксикации и нормальной температуре тела. В этом случае ее рассматривают как специфические проявления РСВИ. У больного отмечают быстрое нарастание дыхательной недостаточности. При развитии бронхообструктивного синдрома, особенно у детей младшего возраста, одышка может приобрести экспираторный характер (с удлинённым свистящим выдохом). Кожные покровы становятся бледными, возникает цианоз губ и ногтевых фаланг, нарастает тахикардия. При перкуссии лёгких можно выявить чередующиеся участки притупления и коробочного звука, при аускультации обнаруживают диффузные сухие и влажные хрипы. Для рентгенологической картины характерно усиление лёгочного рисунка, участки эмфиземы и ателектазы. Развитие пневмонии в более поздние сроки РСВИ может быть связано с активацией собственной бактериальной флоры, в этом случае её расценивают как осложнение. Пневмония чаще нижнедолевая, по характеру может быть: интерстициальной, очаговой, сегментарной.

Наиболее тяжелые формы болезни наблюдаются у детей первого года жизни: острое начало, высокая лихорадка, выраженная головная боль, сопровождающаяся рвотой, возбуждением. В течение всего дня постоянный кашель. Быстро развивается одышка, которая может имитировать астматический приступ, характерны бронхиолит и пневмония.

Атипичные формы чаще развиваются у детей старшего возраста и взрослых. Стертая форма характеризуется слабо выраженным

катаральным синдромом, отсутствием лихорадки и интоксикации. Состояние пациента удовлетворительное, самочувствие хорошее, сон и аппетит не нарушены. Часто выявляют симптомы назофарингита — незначительное серозное отделяемое из носа и легкую гиперемию задней стенки глотки. При бессимптомной форме клинические проявления отсутствуют. Ее диагностируют по нарастанию титра специфических антител в 4 раза и более при обследовании в динамике.

Осложнения бывают специфическими (асфиксия, апноэ, ателектаз, эмфизема, стенозирующий ларинготрахеит, катаральный средний отит, кардиоваскулярные осложнения) и неспецифическими (пневмония, острый гнойный отит).

В большинстве случаев у людей без факторов риска прогноз благоприятный. У детей после перенесенной на первом году жизни РСВИ, особенно относящихся к группам риска тяжелого течения заболевания, в анамнезе развиваются: бронхиальная астма (43%), аллергический риноконъюнктивит (39%), аллергическая сенсibilизация (50%). У взрослых пациентов, особенно старше 65 лет, возможно развитие ХОБЛ, эмфиземы легких.

Коронавирусные инфекции

Коронавирусные заболевания — группа острых инфекционных заболеваний, вызываемых коронавирусами, которые поражают эпителиальные клетки, альвеолоциты, энтероциты и эндотелий сосудов. Клинически характеризуется синдромом общей инфекционной интоксикации, лихорадкой, поражением респираторного тракта, микроциркуляторного русла и кишечника.

Коронавирусы человека (HCoV — human coronavirus) — РНК-содержащие возбудители, вызывающие как сезонные ОРВИ, так и тяжелые поражения легких. Основными из них являются SARS-CoV (ТОРС-инфекция), MERS-CoV (Ближневосточный респираторный синдром) и SARS-CoV-2 (COVID-19). Источником инфекции являются больные люди с любыми клиническими формами болезни, животные (гималайские циветы (*Paguma larvata*), реже — домашняя птица, енотовидные собаки (*Nyctereutes procyonoides*), бирманские хорьковые барсуки (*Melogale personata*), обезьяны, кошки, хорьки, мыши, свиньи, летучие мыши, верблюды). Механизм передачи воздушно-капельный, воздушно-пылевой, фекально-оральный и контактно-бытовой.

Сезонные коронавирусы составляют порядка 3% среди всех этиологических факторов ОРВИ в сезон подъема заболеваемости.

Особенности коронавирусного заболевания, вызванного SARS-CoV и MERS: инкубационный период 2–7 сут, реже — до 10 сут. Эпидемические предпосылки — употребление термически плохо обработанного мяса экзотических животных (в частности, гималайских цивет, енотовидных собак), контакт с животными (верблюды, обезьяны, кошки, мыши, свиньи, летучие

мышьи) в эндемичных районах (Юго-Восточная Азия), контакт с больными ТОРС, MERS (особенно в условиях стационара). Начало острое; лихорадка острая фебрильная (с 1-го дня, повышается с ознобом); выраженная интоксикация (слабость, головная боль, головокружение, миалгии).

Симптомы поражения верхних дыхательных путей встречаются редко и выражены слабо; синдромы поражения нижних дыхательных отделов (бронхит, интерстициальная пневмония) развиваются на 3–7-е сутки заболевания («респираторная фаза»); синдромы поражения ЖКТ (гастрит, энтерит) встречаются до 32% случаев; прогноз относительно благоприятный (в 70–80% случаев наступает выздоровление). У 20% больных SARS-CoV и MERS развивается тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС), который проявляется на 2–5-е сутки респираторной фазы и, помимо полисегментарной пневмонии, характеризуется выраженной интоксикацией; гиперпиретической лихорадкой; признаками интерстициального отека легких, полиорганной недостаточностью (ОДН, ОССН, ОПН, ОПечН); летальность составляет 4–20%, у пациентов с ИВЛ — до 58% (общая летальность при SARS-CoV — 6%, MERS — 30%).

Следует отметить, что с 2004 г. новых случаев атипичной пневмонии, вызванной SARS-CoV, не зарегистрировано, в то время как случаи MERS продолжают регистрироваться по сей день. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, в период с 2012 г. заболевание регистрировалось в 27 странах Ближнего Востока, Северной Африки, Европы, Соединенных Штатов Америки и Азии. Большинство случаев MERS-CoV (2205; 84%) были зарегистрированы в Саудовской Аравии, включая 5 случаев в 2024 г. Мужчины старше 60 лет с сопутствующими заболеваниями, такими как диабет, гипертония и почечная недостаточность, подвергаются более высокому риску тяжелого заболевания, включая смерть.

Особенности коронавируса заболевания, вызванного SARS-CoV-2

Инкубационный период до начала распространения варианта омикрон составлял от 2 до 14 сут, в среднем 5–7 сут. COVID-19, вызванный вариантом омикрон, характеризуется более коротким инкубационным периодом (2–7 сут, в среднем 3–4 сут). Из ранних клинических проявлений начального периода заболевания наиболее часто регистрируются — лихорадка (80%), кашель (80%), головные боли (8%), кровохарканье (5%), диарея (5%), реже — anosmia, потеря вкуса, тошнота, рвота, сердцебиение. Некоторые симптомы в начале инфекции могут наблюдаться в отсутствие повышения температуры тела.

В то же время классическая инфекция, вызванная уханьским и индийский вариантом вируса SARS-CoV-2 (варианты альфа и дельта), сильно отличалась от классических острых инфекционных заболеваний. Было выделено 3 стадии: ранней инфекции, легочной инфекции и гипер-

воспаления. На стадии 1 происходит прямое воздействие вируса на клетки мишени (эпителий верхних дыхательных путей, альвеолоциты II типа, эндотелиоциты микроциркуляторного русла), как правило, на этом этапе клинически выявляются симптомы поражения верхних отделов респираторного тракта (ринит, фарингит, трахеобронхит, реже диспепсия, аносмия и дисгевзия). Более того, эти симптомы могут быть неяркими, скудными, не сопровождаться лихорадочной реакцией. Единственными клиническими проявлениями болезни являются выраженная общая слабость и ломота в теле. Как правило, длительность течения этой стадии, которую можно назвать начальным периодом COVID-19, — 6–8 сут.

На стадии 2А появляются рентгенологические и клинические признаки поражения нижних дыхательных путей (8–15-й день). Стадия 2В характеризуется прогрессированием воспалительных реакций и усилением клинической картины пневмонии (в среднем на 15–25-й день). На стадии 3 воспалительный процесс из компенсаторно-приспособительного переходит в гипervоспалительный, развивается картина острой дыхательной недостаточности и респираторного-дистресс синдрома, создавая предпосылки неблагоприятного прогноза для пациента (начиная с 20–25-го дня заболевания). Кроме того, на поздних стадиях часто наблюдаются тромботические осложнения со стороны микроциркуляторного русла, прежде всего тромбоз мелких ветвей легочных артерий.

Циркулирующий в настоящее время омикрон-вариант SARS-CoV-2 клинически протекает как большинство ОРВИ и рассматривается в качестве фактора риска неблагоприятного течения у коморбидных и пожилых пациентов.

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОРВИ И ГРИППА У ДЕТЕЙ

Как уже отмечалось выше, среди больных ОРВИ дети составляют значительную группу.

Экспертами ВОЗ выделены группы населения, подверженные высокому риску развития тяжелых форм гриппа, и на первом месте стоят дети младше 2 лет.

Такие особенности заболеваемости среди детского населения связаны с несостоятельностью иммунной системы у детей младшего возраста. Так, например, процесс синтеза ИФН, играющего, как известно, первостепенную роль в борьбе с вирусами, в организме имеет возрастные особенности. У плода на 4–5-й неделе гестации определяют первые ранние ИФН, к 10–11-й неделе они достигают более высоких значений, а на 20-й неделе гестации практически все клетки и ткани организма плода синтезируют ИФН 1 типа. Однако они отличаются от постнатальных ИФН слабовыраженной противовирусной, антипролиферативной, иммуномодулирующей активностью. Поэтому чем раньше рождается ребенок, тем он менее защищен от возбудителей вирусных инфекций.

В постнатальном периоде у детей в возрасте от 1 мес. до 1 года способность к продукции ИФН клетками периферической крови снижена в 9 раз, а в возрасте от 1 года до 3 лет — в 6 раз по сравнению со взрослыми. Только к 8 годам система ИФН достигает активности взрослого человека. При повторных (рекуррентных) инфекциях, перенесенной тяжелой вирусной инфекции у детей раннего возраста может развиться функциональная неполноценность системы ИФН — ее истощение, транзиторная иммуносупрессия, которая может стать причиной присоединения бактериальной инфекции, формирования осложнений и повторного заражения вирусами.

Дети могут болеть различными ОРВИ до 6—8 раз в год. Как правило, дети не встречались с респираторными вирусами, что делает их более восприимчивыми к инфекциям. Кроме того, большинство детей посещают различные организованные коллективы — детские сады, школы и другие скопления людей, что также способствует распространению вирусов. Недостаточные знания о санитарно-гигиенических нормах поведения, изучение окружающего мира путем контакта с предметами через рот ведет к превалированию контактно-бытовых путей заражения.

У детей чаще, чем у взрослых, развиваются осложнения вследствие несостоятельности иммунной системы и анатомических особенностей дыхательных путей — более узкий просвет, развитие подслизистого слоя и т.д.

Клинические проявления ОРВИ у детей зачастую носят нетипичный характер и могут выражаться беспокойством, плохим аппетитом, отказом от груди у младенцев, заложенностью носа, иногда единственным проявлением инфекции является лихорадка, достигающая фебрильных значений. Также у детей могут чаще встречаться желудочно-кишечные нарушения — рвота, диарея, что затрудняет диагностику респираторных инфекций.

Если рассматривать особенности различных ОРВИ у детей, то следует отметить, что, например, парагрипп у детей до 3 лет встречается чаще (50—70% в разные сезоны года), чем у взрослых (30% от всех ОРВИ). Обычно тяжелое течение встречается у детей первых 3 лет жизни. У детей в связи с воронкообразной формой гортани и выраженным подслизистым слоем часто развивается ложный круп. Присоединение вторичной бактериальной флоры происходит из-за развивающейся местной иммуносупрессии, что приводит к развитию пневмоний, синуситов, тубоотитов.

Аденовирусная инфекция регистрируется во всех возрастных группах, однако наиболее часто встречается у детей (до 20%). Особенно актуальна данная инфекция для организованных коллективов (школы, детские сады, интернаты, воинские коллективы).

Восприимчивость к респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей раннего возраста может достигать 100%. Среди контактных детей в возрасте первых 2 лет жизни заболевают 75%, а среди детей старшего возраста — лишь 30%. РСВИ не оставляет стойкого постин-

фекционного иммунитета, поэтому возможна реинфекция в любом возрасте и повторные заболевания в течение одного эпидемического сезона.

У детей раннего возраста типичная картина РСВИ характеризуется: незначительно выраженным СОИИ, бронхитом, бронхиолитом или пневмонией, что нередко сопровождается развитием бронхообструктивного синдрома, дыхательной недостаточности. Наиболее тяжелые формы болезни наблюдаются у детей 1-го года жизни: острое начало, высокая лихорадка, выраженная головная боль, сопровождающаяся рвотой, возбуждением. В течение всего дня постоянный кашель. Быстро развивается одышка, которая может имитировать астматический приступ, характерны бронхиолит и пневмония. У детей, особенно относящихся к группам риска тяжелого течения заболевания, после перенесенной на первом году жизни РСВИ в анамнезе развиваются: бронхиальная астма (43%), аллергический риноконъюнктивит (39%), аллергическая сенсibilизация (50%).

Литература

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Грипп у взрослых. 2022. Текст: электронный // Министерство здравоохранения Российской Федерации: официальный сайт. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/749_1 (дата обращения 23.07.2025).
2. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Острая респираторная вирусная инфекция. 2022. Текст: электронный // Министерство здравоохранения Российской Федерации: официальный сайт. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/25_2 (дата обращения 23.07.2025).
3. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) у взрослых. 2022. Текст: электронный // Министерство здравоохранения Российской Федерации: официальный сайт. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/724_1 (дата обращения 23.07.2025).
4. Грипп, ковид или ОРВИ — комплект материалов для амбулаторной помощи [Электронный ресурс]. URL: <https://crs.action360.ru/#/document/16/127492/bssPhr203/?of=copy-e2ebd47977>.
5. Ровный В.Б. Грипп: клиника, диагностика, лечение и профилактика. Учебное пособие для врачей / В.Б. Ровный, В.В. Васильев, И.П. Федуняк. — СПб.: Издательство ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России, 2022. — 38 с.
6. Грипп и острые респираторные вирусные инфекции: современная рациональная этиотропная и патогенетическая терапия. Алгоритмы оказания медицинской помощи больным: метод. Рекомендации / В. В. Никифоров [и др.]. — М.: Спецкнига — 2018. — 20 с.
7. СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» / Главный государственный санитарный врач Российской Федерации. — 28 января 2021 г. №4 [Электронный ресурс].- URL: <https://biotorg.com/info/462/3624/>.

8. Ровный В.Б. Клиника, диагностика и лечение наиболее распространенных ОРВИ. Учебное пособие / В.Б. Ровный, И.И. Токин, Г.В. Каченя; под ред. Ю.В. Лобзина — СПб: Типография ООО «Радуга», 2019. — 56 с.

ПРОФИЛАКТИКА И ТЕРАПИЯ ОРВИ

Разработка и усовершенствование методов профилактики и ранней терапии ОРВИ являются одними из ключевых направлений стратегии контроля заболеваемости и развития эпидемического процесса.

В настоящее время возможна специфическая профилактика гриппа и COVID-19, которая проводится в соответствии с национальным календарем прививок (Приказ Минздрава РФ от 6 декабря 2021 г. № 1122н в ред. Приказа Минздрава РФ от 12.12.2023 № 677н). Кроме того, разработана специфическая пассивная иммунопрофилактика респираторно-синцитиальной инфекции у детей из групп риска.

Специфическая профилактика гриппа проводится ежегодно с учетом меняющейся структуры вирусов, начиная с 6-месячного возраста, что закономерно снижает заболеваемость, тяжелое течение и неблагоприятные исходы. Как правило, максимальное число заболевших гриппом наблюдается с января, а начало сезона регистрируется в октябре — ноябре. Соответственно, прививочную кампанию целесообразно начинать в сентябре — октябре. При этом следует учитывать, что иммунитет формируется через 2 — 4 недели после введения вакцины. Вакцинация проводится всем группам населения, но в первую очередь вакцинации подлежат лица из групп риска инфицирования тяжелого течения гриппа, обозначенных в национальном календаре прививок. К ним относятся:

- дети с 6 месяцев, учащиеся 1 — 11 классов;
- обучающиеся в профессиональных образовательных организациях и образовательных организациях высшего образования;
- взрослые, работающие по отдельным профессиям и должностям (работники медицинских организаций и организаций, осуществляющих образовательную деятельность, организаций торговли, транспорта, коммунальной и социальной сферы);
- лица, работающие вахтовым методом, сотрудники правоохранительных органов и государственных контрольных органов в пунктах пропуска через государственную границу Российской Федерации;
- работники организаций социального обслуживания и многофункциональных центров;
- государственные гражданские и муниципальные служащие;
- беременные женщины;
- взрослые старше 60 лет;
- лица, подлежащие призыву на военную службу;

- лица с хроническими заболеваниями, в том числе с заболеваниями легких, сердечно-сосудистыми заболеваниями, метаболическими нарушениями и ожирением.

К группам риска тяжелого течения заболевания относятся:

- лица с хроническими заболеваниями легких (бронхиальная астма, ХОБЛ и др.);
- лица с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы (пороки сердца, ГБ, ИБС с признаками сердечной недостаточности и др.);
- лица с нарушениями обмена веществ (сахарный диабет, ожирение 2 – 3 степени и др.);
- лица с хронической болезнью почек;
- лица с хроническими заболеваниями печени;
- лица с определенными неврологическими состояниями (включая нейромускульные, нейрокогнитивные нарушения, эпилепсию);
- лица с гемоглобинопатиями;
- лица с первичными и вторичными иммунодефицитами (ВИЧ-инфекция, прием иммуносупрессорных медикаментов и т.п.);
- лица со злокачественными новообразованиями.

С учетом рекомендаций ВОЗ охват прививками против гриппа в группах риска должен быть не менее 75%, а охват прививками против гриппа населения в целом по стране и по субъектам Российской Федерации в отдаленности — не менее 25%. Согласно Государственному докладу «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году» во время подготовки к эпидемическому сезону гриппа 2023 – 2024 гг. охват прививками против гриппа населения Российской Федерации составил 53,8%. Следует заметить, что за последние 5 лет нормативный уровень охвата населения прививками против гриппа в 60% достигнут не был.

Для специфической профилактики гриппа используются живые (содержащие ослабленные вирусы), инактивированные (не содержат живых вирусов), в том числе расщепленные («сплит-вакцины», содержат частицы разрушенного вируса, поверхностные и внутренние белки) и субъединичные (содержат высокоочищенные поверхностные антигены вируса гриппа — гемагглютинин и нейраминидазу) гриппозные вакцины отечественного и зарубежного производства, приготовленные из эпидемически актуальных штаммов вируса, рекомендуемых ВОЗ, зарегистрированные на территории Российской Федерации. В настоящее время предпочтение отдается субъединичным вакцинам. К этому классу вакцин относятся: Гриппол® (Россия), Гриппол плюс® (Россия). Все они являются трехвалентными и содержат в своем составе антигены гриппа А/Н1N1 и Н3N2, а также 1 линию гриппа В. В последние годы ВОЗ рекомендует использовать квад-ривалентные вакцины, содержащие в своем составе 4 актуальных штамма вирусов гриппа: А/Н1N1pdm09, А/Н3N2 и 2 линий вирусов гриппа В (линия

Yamagata и линия Victoria). Такие вакцины исключают риски, связанные с появлением в циркуляции вирусов гриппов В 2 линий, что особенно актуально в настоящее время в северном полушарии.

Также в первые дни после контакта с пациентом, больным гриппом, или эпидемический сезон с целью экстренной химиопрофилактики могут применяться препараты прямого действия: например, осельтамивир — в дозировке по 75 мг 1 раз в сутки в течение 10–14 дней после контакта с инфицированным, не позднее первых 2 дней. Занамивир — при непосредственном контакте с больным гриппом: 2 ингаляции по 5 мг 1 раз в день, 10 дней. Общая суточная доза 10 мг. Балоксавир марбоксил — внутрь однократно, вне зависимости от приема пищи, при массе тела пациента от 40 кг до 80 кг — 40 мг, ≥ 80 кг — 80 мг. Целесообразно проводить экстренную химиопрофилактику не позднее 48 ч после контакта.

Профилактика COVID-19

В 2023 г. в Российской Федерации в целом сформировался уровень коллективного иммунитета (постинфекционного и поствакцинального) к вирусу SARS-CoV-2, способный обеспечить защиту большинства инфицированных от тяжелого течения заболевания. Об этом свидетельствует доминирование легких и бессимптомных форм заболевания на фоне роста заболеваемости, обусловленного высококонтагиозными, но малопатогенными новыми геновариантами возбудителя. Достаточно высокий уровень коллективного иммунитета был подтвержден результатами сероэпидемиологического популяционного исследования, полученными Санкт-Петербургским научно-исследовательским институтом эпидемиологии и микробиологии им. Пастера в рамках первого в России реализованного среди населения масштабного пилотного проекта, что позволяет перейти от массовой иммунизации населения против COVID-19 к иммунизации отдельных категорий граждан, прежде всего из групп риска (лица с первичными или вторичными иммунодефицитами; онкогематологические больные; лица, получающие иммуносупрессивную терапию и т.д.), используя индивидуальный подход.

Вакцинация COVID-19 с сентября 2024 г. проводится лицам старше 18 лет, ранее не болевшим и/или не привитым против новой коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2; лицам в возрасте 60 лет и старше; лицам с хроническими заболеваниями, в том числе с заболеваниями бронхолегочной системы, туберкулезом, сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом и ожирением; лицам с первичными или вторичными иммунодефицитами, в том числе ВИЧ-инфекцией, аутоиммунными заболеваниями, онкологическими/онкогематологическими заболеваниями. Повторная вакцинация (ревакцинация) против COVID проводится не ранее чем через 1 год после предыдущей вакцинации.

Профилактика РСВИ

Вакцинация против РСВИ в настоящее время не проводится. У детей первых 2 лет жизни из групп риска тяжелого течения (пациенты с бронхо-легочной дисплазией, врожденными пороками сердца, недоношенные, особенно с экстремально низкой массой тела, с иммунодефицитными состояниями) для специфической пассивной иммунопрофилактики применяется препарат паливизумаб (Синагис® — гуманизированные моноклональные мышинные антитела IgG1, воздействующие на белок слияния F РСВ): вводится внутримышечно 15 мг/кг 1 раз в месяц в течение всего сезона заболеваемости, который обычно длится 5 месяцев. Препарат помогает снизить частоту госпитализации среди недоношенных детей, детей с БЛД и среди детей с врожденными пороками сердца. Неспецифическая профилактика осуществляется в соответствии с методическими рекомендациями МР 3.1.0140-18 «Неспецифическая профилактика гриппа и других острых респираторных инфекций».

Специфическая терапия ОРВИ и гриппа

Этиотропная (противовирусная терапия) направлена на прекращение репликации вирусов в максимально ранние сроки. По сути этиотропная терапия разработана лишь для гриппа и новой коронавирусной инфекции. Наибольший эффект достигается при приеме препаратов в первые 12 ч от начала заболевания, причем при гриппе лечение начинают, не дожидаясь лабораторного подтверждения, независимо от сведений о вакцинации против гриппа и степени тяжести болезни. Возможно применение противовирусных препаратов на любом этапе болезни.

В Российской Федерации для этиотропного лечения больных гриппом в основном применяют:

1. Осельтамивир — ингибитор нейраминидазы вирусов гриппа А и В. Принимается внутрь, по 75 мг 2 раза в день 5 дней.

2. Занамивир — ингибитор нейраминидазы вирусов гриппа А и В; принимается по 2 ингаляции (каждая по 5 мг) 2 раза в сутки 5 дней.

3. Умифеновир — по механизму действия относится к ингибиторам слияния (фузии), взаимодействует с гемагглютинином вируса и препятствует слиянию его липидной оболочки и клеточных мембран. Обладает интерферониндуцирующей активностью. Данный препарат не включен в список рекомендованных препаратов ВОЗ и не одобрен FDA, поэтому в основном используется в России, странах СНГ и Китае. Подавляет *in vitro* не только вирусы гриппа А и В, но и другие вирусы (риновирус, аденовирус, респираторно-синцитиальный вирус, вирус парагриппа, а также SARS-CoV-2, вызывающий новую коронавирусную инфекцию (COVID-19)). Применяется внутрь до еды по 200 мг 4 раза в сутки 5 дней.

4. Риамилловир — обладает широким спектром противовирусной активности в отношении РНК-содержащих вирусов, в том числе вирусов гриппа А и В, включая высокопатогенные подтипы А/Н1N1/pdm09 и А/Н5N1, SARS-Cov-2 и др., благодаря подавлению синтеза вирусных РНК и репликации геномных фрагментов; принимают внутрь вне зависимости от приема пищи по 250 мг (1 капсула) 3 раза в день 5 дней.

Следует отметить, что максимальный уровень доказательности есть у препаратов осельтамивир и занамивир, однако в связи с появлением устойчивых к осельтамивиру штаммов вируса гриппа постоянно ведется разработка новых противовирусных препаратов. 24 октября 2018 г. FDA одобрило к применению новый противовирусный препарат балоксавир марбоксил (Xofluza®). Препарат является ингибитором кэп-зависимой эндонуклеазы, которая необходима для активной репликации вируса в клетках макроорганизма. Блокируя репликацию вируса, балоксавир марбоксил сокращает продолжительность болезни и уменьшает тяжесть ее проявлений. Препарат назначается детям с 12 лет, принимается однократно, внутрь с пищей или натощак. Рекомендуемая доза для пациентов весом менее 80 кг в возрасте 12 лет и старше с острым неосложненным гриппом составляет 40 мг.

Для лечения COVID-19 используются следующие препараты:

- Фавипиравир.
- Молнупиравир.
- Нирматрелвир + ритонавир.
- Ремдесивир.
- миРНК.
- Препараты моноклональных антител.
- Препараты интерферонов.
- Умифеновир.

Начинать терапию целесообразно не позднее 5-го дня от начала болезни.

Интерфероны

Следует отметить, что большой спектр вирусов, вызывающих ОРВИ, их постоянная изменчивость, наряду с увеличением разнообразия дополнительных механизмов, обеспечивающих приспособление вирусов к существующим методам специфической профилактики и терапии, зачастую приводит к значимому снижению эффективности существующих иммунобиологических и противовирусных препаратов. Несмотря на существование ряда вакцин, применяемых в отношении отдельных ОРВИ негриппозной этиологии, их использование на территории Российской Федерации невозможно и, кроме того, не приводит к значимому положительному эффекту в масштабах популяции [11, 12]. Лечение больных ОРВИ затрудняется ограничениями по использованию препаратов

прямого противовирусного действия вследствие развития резистентности и/или невозможности использования тех или иных препаратов в определенных группах населения, таких как, например, беременные, пациенты с поражением печени, сердечно-сосудистой патологией и др. В связи с этим поиск универсальных фармакологических соединений, обладающих широким спектром действия и способных стимулировать противовирусный иммунитет, не оказывая при этом существенного влияния на иммунорегуляторные процессы, продолжается уже не один десяток лет. Опыт борьбы с пандемией новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) продемонстрировал, что подавление эндогенной экспрессии IFN-I имеет ключевое значение в развитии болезни и подтверждает имеющиеся данные о связи недостаточности раннего противовирусного ответа и снижения продукции IFN- α и IFN- β при других респираторных вирусных инфекциях [13 – 15]. Во время пандемии COVID-19 в мире возрос интерес к интерферонам, дальнейшим исследованиям их свойств и возможностей, а также оценки эффективности их использования в профилактике и лечении острых респираторных вирусных заболеваний. Ранее препараты ИФН для парентерального введения в высоких дозах включались в терапию ряда заболеваний, и это сопровождалось выраженным системным действием с развитием нежелательных явлений, таких как, например, лихорадка, гематологические нарушения, активация аутоиммунных процессов [16], что ограничивало их использование в практическом здравоохранении и, в частности, при лечении ОРВИ. В то же время в ряде исследований установлено, что низкие дозы ИФН I типа имеют более высокий профилактический потенциал: исследования на моделях животных продемонстрировали, что при введении его в назофарингеальную область животного активно задерживается тканями, что связано с высокой экспрессией в указанной зоне рецепторов к интерферонам I типа [17 – 19]. Это подтверждено целым рядом клинических исследований [20 – 23]. Интраназальное введение ИФН-I в низких дозах имитирует естественный иммунный ответ, сопровождающийся повышением содержания ИФН-I на слизистой оболочке в концентрациях, сходных с его концентрациями при внедрении вирусов респираторных инфекций, при этом уровень эндогенных интерлейкинов I типа на поверхности слизистой носоглотки у пациентов с ОРВИ в среднем более чем в 12 раз выше, чем в плазме [24, 25].

ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ И РАННЕЙ ТЕРАПИИ ОРВИ ИНТЕРФЕРОНОМ АЛЬФА-2В (ГРИППФЕРОН®)

Интерфероны — одни из наиболее исследованных классов противовирусных средств для профилактики и лечения острых респираторных вирусных заболеваний. Показана и многократно подтверждена способность интерферонов первого типа (альфа и бета) ингибировать репли-

кацию вирусов — возбудителей ОРВИ и снижать тяжесть течения респираторного заболевания, особенно если они применяются на ранних стадиях развития вирусной инфекции. Поскольку интерфероны не атакуют вирусы напрямую, а действуют в основном путем индуцирования/активации противовирусного эффекта в неинфицированных клетках после связывания со специфическими клеточными рецепторами, то в Российской Федерации препараты рекомбинантного ИФН- α 2b успешно используются для профилактики и лечения гриппа и других ОРВИ на протяжении многих лет. Накопленный опыт клинического использования интерферонов позволил повысить их эффективность путем создания новых местных топических лекарственных форм с оптимальным способом введения (интраназальным) и выбором соответствующей дозировки, достаточной для получения хорошего противовирусного и иммуномодулирующего действия непосредственно в месте первичного проникновения и репродукции вирусов (в эпителиальных клетках слизистых оболочек носовой полости и верхних дыхательных путей), а также минимизации риска развития побочных эффектов [26, 27, 28].

Одним из наиболее изученных и доступных лекарственных препаратов рекомбинантного интерферона альфа-2b является Гриппферон® — оригинальный отечественный препарат для местного (интраназального) применения. Лекарственный препарат Гриппферон® — первые в мире жидкие стабильные формы рекомбинантного интерферона альфа-2b в виде назальных капель и спрея — был создан под руководством российского ученого, профессора, д.м.н. П.Я. Гапонюка [27, 29 — 32].

Результаты многочисленных исследований препарата и многолетний опыт его практического применения показали, что Гриппферон® — эффективный и безопасный препарат для экстренной профилактики и лечения гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций у всех групп населения, включая детей с первых дней жизни, беременных и кормящих женщин, пожилых людей, взрослых и детей с различными сопутствующими фоновыми заболеваниями.

Препарат оказывает выраженное противовирусное, иммуномодулирующее и противовоспалительное действие. Основное действующее вещество Гриппферон® — высокоактивный рекомбинантный человеческий интерферон альфа-2b (10000 МЕ/мл), полученный генно-инженерным методом. Действующее вещество препарата ИФН- α 2b человеческий рекомбинантный получают из биомассы бактерий *Escherichia coli*, в генетический аппарат которой встроен ген человеческого ИФН- α 2b (ФСП Р N000089/01-050 111 — капли назальные, ФСП ЛП0015-03-311017 — спрей назальный). В 1 мл препарата содержится не менее 10 тыс. МЕ ИФН. Помимо ИФН α 2b, в состав препарата входят дополнительные специальные вещества, обладающие мукоадгезивными свойствами, что позволяет интерферону дольше оставаться на поверхности слизистой, обеспечивая более длительный контакт с клетками и усили-

вая его противовирусное действие [27]. Кроме того, улучшается проникновение интерферона через клеточные мембраны, что позволяет ему быстрее достигать своей цели внутри клеток. За счет пленкообразующего действия уменьшается раздражение слизистой, лекарственное вещество сохраняется на месте и происходит более постепенное его высвобождение. Продление времени контакта также уменьшает необходимость частого применения препарата.

Выраженный вирусингибирующий эффект лекарственного препарата Гриппферон® со стабильным положительным результатом был доказан сотрудниками Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева, Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера и Вирусологического центра Научно-исследовательского института микробиологии на модели ортомиксовирусной, в том числе гриппа птиц типа A(H5N1 и H5N2), гриппа типа A(H1N1) pdm 2009, парамиксо- (парагрипп и РС), адено- и коронавирусных инфекций, а также вируса краснухи в различных клеточных культурах и в опытах на лабораторных животных. Было достигнуто стабильное подавление репликации вирусов без токсического поражения клеток. Препарат задерживал репродукцию указанных вирусов при его применении как по профилактической, так и по лечебной схеме.

Сотрудниками ФБУН ГНЦБВ «ВЕКТОР» в 2013 г. в результате проведенного исследования *in vitro* на клеточной культуре Vero и в экспериментах *in vivo* на мышах было показано, что рекомбинантный ИФН- α -2b обладает противовирусной активностью по отношению к коронавирусам SARS (hCoV штамм Urbani) и MERS (hCoV-EMC/2012). Препарат снижал вирусную нагрузку в легких мышей в 10 раз на 3-и сутки после заражения диким вирусом SARS (hCoV штамм Urbani) как при экстренно-профилактической, так и при терапевтической схемах применения [33], а также в отношении коронавирусов SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2 [34, 35].

Рандомизированные слепые плацебо-контролируемые многоцентровые клинические исследования показали лечебную эффективность Гриппферон®. Введение его интраназально взрослым больным сокращало длительность и интенсивность температурных реакций, продолжительность симптомов интоксикации, ускоряло динамику регрессии катаральных симптомов (по сравнению с аналогичными показателями у лиц, получавших плацебо) [26].

В исследованиях среди детей было показано, что в группах пациентов, получавших Гриппферон®, достоверно реже возникали осложнения и развивались госпитальные инфекции, а также реже отмечалось затяжное течение заболевания. Общая длительность заболевания, продолжительность лихорадки и интоксикации, а также всех основных симптомов ОРВИ (ринита, кашля и проявлений стенозирующего ларинготрахеита) были короче [27, 30, 36].

Профилактическая эффективность препарата Гриппферон® была изучена в условиях различных детских и взрослых организованных коллективов. Интраназальное применение Гриппферон® достоверно снижало частоту заболеваний ОРВИ как в зимний период, так и летом в период формирования нового коллектива (индекс эффективности 1,91 – 4,9). Кроме того, снижалась частота возникновения осложнений [27, 30]. Влияние на факторы мукозального иммунитета, активируя неспецифическую защиту, повышает сопротивляемость организма к ОРВИ. Профилактическая эффективность препарата Гриппферон® была изучена в организованных коллективах взрослых людей общей численностью 5928 человек, из которых 3311 в течение 30 дней применяли препарат профилактически 2 раза в день, а 2617 человек составили контрольную группу. Применение Гриппферона достоверно снижало частоту заболеваний ОРВИ как в зимний период, так и летом в период формирования нового коллектива (индекс эффективности 1,91 – 4,9). Кроме того, снижалась частота возникновения осложнений [27]. Явные преимущества препарата Гриппферон® позволяют привлечь внимание к целесообразности его использования с профилактической целью в организованных коллективах, с позиции высокой эпидемиологической эффективности, как предэкспозиционной, так и постэкспозиционной профилактики острых респираторных вирусных инфекций.

В период пандемии COVID-19 интраназальные препараты рекомбинантного ИФН альфа-2b также подтвердили свою эффективность при их применении для профилактики новой коронавирусной инфекции, в том числе у сотрудников медицинских организаций. Так, в одном из аналитических проспективных когортных исследований было показано, что заболеваемость COVID-19 у медицинских работников, не использовавших интраназальный препарат рекомбинантного интерферона альфа-2b для экстренной профилактики, достоверно (в 3 раза) превышала заболеваемость сотрудников, применявших данный препарат для профилактики (122,07 и 40,23 на 1000 соответственно; $t = 6,8$; $p = 0,000000$). При этом наибольший риск инфицирования был у врачебного персонала, не принимавшего препарат для профилактики новой коронавирусной инфекции, и составил 6,8, тогда как в группе среднего медицинского персонала он был 1,8 ($p < 0,05$) [38]. Аналогичные результаты профилактической эффективности интраназального препарата рекомбинантного интерферона альфа-2b в отношении COVID-19 у медицинских работников были продемонстрированы и в последующих исследованиях [39, 40].

С профилактической целью интраназальный препарат рекомбинантного ИФН альфа-2b (Гриппферон®) применяли как в межэпидемический период, так и в периоды выраженного эпидемического подъема. В межэпидемический период препарат использовался в закрытых детских коллективах — подмосковных детских санаториях различного

профиля. Установлены достоверные различия в уровнях заболеваемости среди детей основной (получавших препарат) и контрольной группы. Показан четкий эпидемиологический эффект — среди детей, применявших препарат, респираторные вирусные инфекции практически не регистрировались [41].

В другом исследовании было показано, что применение интраназального препарата рекомбинантного интерферона альфа-2b (Гриппферон®) у детей разного возраста в ранние сроки ОРВИ, в том числе при COVID-19, способствовало сокращению продолжительности периода интоксикации и катаральных симптомов и, соответственно, всего заболевания в целом за счет противовирусного действия ИФН, обуславливающего снижение вирусной нагрузки на организм [42].

Многолетний опыт применения препарата Гриппферон® для профилактики гриппа и других ОРВИ у беременных в разных регионах страны (Нижний Новгород, Чита, Саратов, Омск, Москва и др.) показал, что препарат относится к высокоэффективным средствам фармакологической экстренной неспецифической профилактики, обеспечивающим противовирусное действие и повышение неспецифической резистентности организма [43].

Включение Гриппферон® в состав терапии ОРВИ у беременных расширяет возможности эффективного и безопасного лечения, приводит к быстрому улучшению клинической картины заболевания, существенному регрессу основных симптомов, ускорению сроков выздоровления. Существуют научные исследования об эффективности использования данного препарата у беременных с ОРВИ со снижением числа бактериальных осложнений и потребности в системной антибактериальной терапии [44].

В исследованиях показано, что перенесенная в I триместре беременности ОРВИ — дополнительный фактор риска последующего осложненного течения гестации, увеличивающий частоту истмико-цервикальной недостаточности, больших акушерских синдромов, а также заболеваемости новорожденных. Раннее начало лечения ОРВИ у беременных интраназальным препаратом рекомбинантного интерферона-α2b (Гриппферон®) значительно сокращает продолжительность заболевания, а также снижает необходимость в применении антибиотиков и госпитализации. Назначение беременным с первых дней заболевания ОРВИ в качестве эмпирической терапии препарата рекомбинантного интерферона-α2b (Гриппферон®) позволяет снизить частоту развития поздних нарушений маточно-плацентарного кровотока, гипертензивных осложнений беременности и заболеваемости новорожденных [45].

Кроме того, результаты проведенного клинико-иммунологического исследования доношенных новорожденных, у матерей которых в базовую терапию ОРВИ и гриппа в третьем триместре был

включен препарат Гриппферон®, выявили более благоприятное клиническое течение неонатального периода и менее выраженное развитие общей воспалительной реакции организма, тогда как у детей, рожденных от матерей, не получавших Гриппферон®, чаще наблюдалась тяжелая асфиксия при рождении ($p < 0,05$). Кроме того, большинство новорожденных этой группы были признаны физически и неврологически незрелыми, у части детей наблюдали дисгармоничное развитие по гипотрофическому типу. Таким образом, включение препарата Гриппферон® (капли назальные) в базовую терапию ОРВИ и гриппа у беременных в третьем триместре обосновано и целесообразно [46].

При профилактическом применении препарата Гриппферон®, капли и спрей назальные, у беременных в I, II и III триместрах выявлено достоверное снижение частоты и тяжести ОРВИ по сравнению с группами контроля. Среди исследуемых не было зафиксировано ни одного случая нежелательных явлений, т.е. показана безопасность применения препарата [47].

Профилактическое применение Гриппферон® позволило снизить заболеваемость ОРВИ в 2,2 раза ($p < 0,01$), а также улучшить перинатальные исходы у беременных в группе сравнения: у беременных, не применявших Гриппферон®, во время эпидемического подъема ОРВИ наблюдались признаки плацентарной недостаточности в 2 раза чаще $p < 0,01$, а преждевременные роды — в 3 раза чаще (ОШ 0,54; 95% ДИ 0,11 — 0,93) по сравнению с беременными, проводившими профилактику препаратом Гриппферон®. У новорожденных основной группы, матери которых применяли Гриппферон®, церебральная ишемия встречалась в 3 раза реже [45].

Назначение интраназального препарата рекомбинантного ИФН- $\alpha 2b$ (Гриппферон®) как беременным с новой коронавирусной инфекцией в качестве лечения, так и новорожденным с перинатальным контактом по COVID-19 в целях профилактики показало статистически достоверный положительный эффект. Среди новорожденных от COVID-позитивных матерей, получавших профилактически интраназальный препарат рекомбинантного ИФН- $\alpha 2b$, заболели COVID-19 только 7,7%, тогда как в группе новорожденных, не получавших такой профилактики, заболели 20% детей. Заболевшие дети на фоне применения препарата ИФН альфа-2b переносили инфекцию в бессимптомной форме [48].

Профилактика ОРВИ у детей. Схемы лечения

Как известно, в детском возрасте выделяется несколько критических периодов развития иммунной системы: период новорожденности, первые 4—6 месяцев, 2-й год, 6—7-й годы жизни. В подростковом возрасте периоды у мальчиков и девочек различаются: 14—15 лет и 12—13 лет

соответственно [43]. Использование интерферона альфа-2b наиболее актуально в эти возрастные периоды, а также у детей, имеющих сопутствующие заболевания, относящие их к группам риска тяжелого течения респираторных заболеваний.

В эпидемический период при сезонном повышении заболеваемости возможно использовать Гриппферон® в возрастных дозах — 1 раз в день утром в течение 10 дней, с повтором курса через 10 дней [49, 50]. Либо возможна более длительная схема: использовать в возрастных дозировках 2 раза в день — 2 недели, далее 2 раза в день через день — 2 недели, затем 2 раза в день через 2 дня — 2 недели [51].

При однократном контакте с больным человеком экстренная профилактика ОРВИ у детей проводится в течение 48 ч с момента контакта [52]. При однократном контакте будет достаточным использование препарата Гриппферон® в возрастных дозах в каждый носовой ход 2 раза в течение 24 ч [53]. В случае, если ребенок находится в очаге инфекции, препарат применяется в стандартной возрастной дозировке 2 раза в день в течение 5–7 дней [52, 54]. Также в качестве экстренной профилактики ОРВИ можно использовать Гриппферон® с лоратадином в виде мази назальной. Препарат используется по схеме: смазывается слизистая оболочка каждого носового хода 1 раз в день утром в течение 7 дней [55].

Гриппферон® в указанных выше дозировках целесообразно применять и в группах риска. Например, в одном из исследований в качестве профилактики препарат использовался по стандартной схеме у детей с ожоговой травмой. Особенностью детей с ожоговой травмой является нарушение баланса про- и противовоспалительных цитокинов, увеличение риска инфекционных заболеваний, в том числе респираторных. Применение препарата Гриппферон® позволяет снизить выраженность нарушения баланса про- и противовоспалительных цитокинов, снизить абсолютный риск присоединения острого респираторного заболевания на 20%. Также интерферон альфа-2b может снизить вирусную нагрузку на начальных стадиях болезни, облегчить симптомы и уменьшить длительность болезни и вероятность тяжелого течения заболевания [56].

Профилактика у детей с частыми рекуррентными ОРИ, ОРВИ

У детей с частыми рекуррентными заболеваниями выявляются нарушения местного иммунитета и постоянное снижение уровня интерферонов [57]. В связи с этим они более подвержены респираторным заболеваниям. Для часто болеющих детей характерны более выраженная тревожность, быстрая утомляемость, боязливость, отсутствие уверенности в себе, что ведет к более тесным отношениям с родителями, за счет чего повышается уровень их инфантильности и тревожность родителей [58]. Использование интерферона альфа-2b может значительно снизить частоту ОРВИ у таких детей. В одном из исследований у часто болеющих

детей было выявлено, что в семьях, где проводилась психологическая поддержка и дети профилактически применяли Гриппферон®, заболело только 35%, в то время как в контрольной группе заболели 98,5% детей [54]. Другое исследование показало статистическое значимое сокращение продолжительности практически всех симптомов острого респираторного заболевания в группе часто болеющих детей, принимавших Гриппферон® по терапевтической схеме в первые дни лечения, с переходом в период выздоровления на профилактическую схему [59].

У детей с частыми рекуррентными ОРВИ возможно использование препарата Гриппферон® по стандартной схеме или более интенсивно: препарат закапывается интраназально в возрастной дозировке 2 раза в день — 4 недели, далее 2 раза в день через день — 2 недели [51].

Профилактика у новорожденных, включая недоношенных с низкой и экстремально низкой массой тела

Недоношенные дети подвержены большому риску инфекционных заболеваний, их иммунная система развита недостаточно, что проявляется меньшей активностью макрофагов и дендритных клеток, а также других факторов неспецифической защиты, включая локальный иммунитет [60 — 63]. Поэтому врачами предпринимаются попытки улучшить защитные свойства иммунной системы и снизить риск тяжелых заболеваний у недоношенных детей. Рандомизированное исследование, проведенное в Ивановском научно-исследовательском институте материнства и детства, показало, что среди 220 недоношенных детей, включающих детей с низкой и экстремально низкой массой тела, применение интраназального интерферона альфа-2b в стандартной дозировке снизило вероятность заболеть более чем на 30% и значительно уменьшило риск развития осложнения заболевания — пневмонии. По данным исследователей, индекс профилактической эффективности составил 3,9 [64].

Способ применения и дозы согласно инструкции по применению [71, 72]

При первых признаках заболевания Гриппферон® (капли назальные и спрей назальный дозированный) применяют в течение 5 дней.

С целью профилактики ОРВИ и гриппа:

- При контакте с больным и/или переохлаждении препарат закапывают в разовой возрастной дозе 2 раза в день.
- При сезонном повышении заболеваемости препарат закапывают в возрастной дозе однократно утром с интервалом 24 — 48 ч.

При необходимости профилактические курсы повторяют.

В таблице представлены основные схемы применения препарата Гриппферон® для лечения и профилактики ОРВИ.

Таблица

Схемы лечения и профилактики ОРВИ Гриппфероном®

Возраст	Разовые дозы	Лечение	Профилактика	Профилактика (альтернативная схема)
Дети от 0 до 1 года	500 МЕ	По 1 капле/дозе спрея в каждый носовой ход 5 раз в день	По 1 капле/дозе 1 раз в день утром 10 дней с повторным курсом через 10 дней	В возрастной дозе 2 раза в день — 2 недели, далее 2 раза в день через день — 2 недели, затем 2 раза в день через 2 дня — 2 недели
Дети от 1 до 3 лет	1000 МЕ	По 2 капли/дозы спрея в каждый носовой ход 3—4 раза в день	По 2 капле/дозе 1 раз в день утром 10 дней с повторным курсом через 10 дней	
Дети от 3 до 14 лет	1000 МЕ	По 2 капли/дозы спрея в каждый носовой ход 4—5 раз в день	По 2 капле/дозе 1 раз в день утром 10 дней с повторным курсом через 10 дней	
Дети старше 14 лет и взрослые	1500 МЕ	По 3 капли/дозы спрея в каждый носовой ход 5—6 раз в день	По 3 капли/дозы спрея в каждый носовой ход 2 раза в день	

Важные указания:

- После каждого закапывания/впрыскивания рекомендуется помассировать пальцами крылья носа в течение нескольких минут для равномерного распределения препарата в носовой полости [71, 72]. Это увеличивает площадь контакта препарата со слизистой оболочкой.
- Совместное применение интраназальных сосудосуживающих препаратов не рекомендуется, так как это способствует дополнительному подсушиванию слизистой оболочки носа [71, 72].
- Если через 5 дней лечения улучшения не наступает, симптомы усугубляются или появляются новые, необходимо пересмотреть тактику ведения пациента.

Противопоказания:

- Индивидуальная непереносимость препаратов интерферона и компонентов препарата.
- Тяжелые формы аллергических заболеваний.

Побочные действия:

- Возможны местные аллергические реакции (редко).

В клинических исследованиях по изучению вопросов профилактики острых респираторных инфекций при обследовании пациентов с ОРЗ в острый период заболевания и здоровых людей, контактирующих с ними, установлено, что у больных на фоне проявления основных симптомов ОРВИ состояние иммунной системы характеризуется Т-лимфоцитопенией (более чем у половины пациентов), моноцитозом (более чем у 70% больных) и иммунодефицитом (у каждого четвертого). При этом у лиц, контактирующих с больными ОРЗ, при отсутствии клинических симптомов ОРВИ также выявляются изменения в иммунной системе, позволяющие предположить развитие начальных этапов инфекционного процесса (активация врожденного иммунитета и увеличение количества NK-клеток более чем у половины обследованных). Обследование лиц, контактирующих с больными ОРЗ, через 7 дней применения препарата Гриппферон® в разных дозах показало, что наиболее низкая частота симптомов ОРВИ была установлена в группе, получавшей препарат ИФН альфа-2b в лечебной дозе (4,26%). В группе, получавшей препарат ИФН в профилактической дозе, симптомы ОРВИ выявлялись почти у 40% обследованных. При этом более 80% лиц из группы, не получавших препарат Гриппферон®, имели симптомы ОРВИ через неделю контакта с больными ОРЗ.

Соответственно, авторы исследования предлагают новую концепцию профилактики ОРЗ, которая заключается в применении лечебных доз IFN альфа-2b в период эпидемии для лиц, контактирующих с больными (врачи, члены семей), что позволит сохранить здоровье у контактирующих и значительно снизить распространение инфекции в эпидемический период [65].

Преимущества интраназального применения препарата рекомбинантного интерферона альфа-2b (Гриппферон®)

Обладает широким спектром противовирусной активности в отношении вируса гриппа и других возбудителей ОРВИ (аденовирусы, риновирусы, коронавирусы и др.) [27, 36, 49, 66, 67, 68].

Разрешен к применению у детей с рождения, в том числе у недоношенных с низкой и экстремально низкой массой тела, а также у детей с сопутствующими заболеваниями [30, 66, 71, 72].

Не имеет зарегистрированных побочных эффектов, в том числе эмбриотоксических и тератогенных [49, 66].

Непосредственное действие на слизистую оболочку носа — входные ворота для большинства респираторных вирусов, что обеспечивает высокую локальную концентрацию препарата и способствует восстановлению сниженного уровня IgA в носовом секрете [27, 36, 49].

Минимальное системное воздействие, что снижает риск побочных эффектов [27, 36, 49].

Снижает продолжительность выделения вирусов, уменьшая контагиозность больного [27, 36, 49].

Способствует снижению интенсивности и более быстрому исчезновению симптомов, таких как: заложенность носа, ринорея, чихание, кашель, гиперемия зева, а также снижению температуры тела и уменьшению выраженности интоксикации [27, 36, 49, 69, 70].

Снижение риска развития осложнений. Применение у детей многократно снижает риск развития осложнений ОРВИ, таких как бронхиты, синуситы, пневмонии [14, 16, 27, 36].

Литература

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Грипп у взрослых. 2022. Текст: электронный // Министерство здравоохранения Российской Федерации: официальный сайт. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/749_1 (дата обращения 23.07.2025).

2. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Острая респираторная вирусная инфекция. 2022. Текст: электронный // Министерство здравоохранения Российской Федерации: официальный сайт. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/25_2 (дата обращения 23.07.2025).

3. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) у взрослых. 2022. Текст: электронный // Министерство здравоохранения Российской Федерации: официальный сайт. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/724_1 (дата обращения 23.07.2025).

4. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 6 декабря 2021 г. N 1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок» (с изменениями и дополнениями) / Официальный интернет-портал правовой информации [Электронный ресурс]. — URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/view/0001202112200070> (дата обращения 23.07.2025).

5. СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» / Главный государственный санитарный врач Российской Федерации. — 28 января 2021 г. №4 [Электронный ресурс].- URL: <https://biotorg.com/info/462/3624/>.

6. Методические рекомендации. 3.1.0140-18. Профилактика инфекционных болезней. Неспецифическая профилактика гриппа и других острых респираторных инфекций: [утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 10.12.2018] [Электронный ресурс].- М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2018. — 1 электрон. опт. диск (CD-ROM). — URL: <https://docs.cntd.ru/document/552280593>.

7. Ровный В.Б. Грипп: клиника, диагностика, лечение и профилактика. Учебное пособие для врачей / В.Б. Ровный, В.В. Васильев, И.П. Федуняк. — СПб.: Издательство ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России, 2022. — 38 с.

8. Грипп и острые респираторные вирусные инфекции: современная рациональная этиотропная и патогенетическая терапия. Алгоритмы оказания медицинской помощи больным: метод. Рекомендации / В. В. Никифоров [и др.]. — М.: Спецкнига, 2018. — 20 с.

9. Ровный В.Б. Клиника, диагностика и лечение наиболее распространенных ОРВИ. Учебное пособие / В.Б. Ровный, И.И. Токин, Г.В. Каченя; под ред. Ю.В. Лобзина. — СПб: Типография ООО «Радуга», 2019. — 56 с.

10. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 19. — М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2025. — 248 с.

11. He, X. Recent advances in respiratory immunization: A focus on COVID-19 vaccines / X. He, X. Chen, H. Wang, G. Du, X. Sun // J Control Release. — 2023. — Vol. 355. — P. 655–674.

12. Kitchen, L. Role of U.S. military research programs in the development of U.S.-licensed vaccines for naturally occurring infectious diseases / L. Kitchen, D.W. Vaughn // Vaccine. — 2007. — Vol. 25. — № 41. — P. 7017–7030.

13. Hadjadj, J. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients / J. Hadjadj, N. Yatim, L. Barnabei, A. Corneau, J. Boussier, N. Smith, H. Péré, B. Charbit, V. Bondet, C. Chenevier-Gobeaux, P. Breillat, N. Carlier, R. Gauzit, C. Morbieu, F. Pène, N. Marin, N. Roche, T.A. Szwebel, S.H. Merklings, J.M. Treluyer, D. Veyer, L. Mouthon, C. Blanc, P.L. Tharaux, F. Rozenberg, A. Fischer, D. Duffy, F. Rieux-Laucat, S. Kernéis, B. Terrier // Science. — 2020. — Vol. 7. — № 369 (6504). — P. 718–724.

14. Mesic, A. Interferon-based agents for current and future viral respiratory infections: A scoping literature review of human studies / A. Mesic, E.K. Jackson, M. Lalika, D.M. Koelle, R.C. Patel // PLOS Glob Public Health. — 2022. — Vol. 6, № 2. — Article. e0000231.

15. Zhongji, M. Experimental Trial of Recombinant Human Interferon Alpha Nasal Drops to Prevent Coronavirus Disease 2019 in Medical Staff in an Epidemic Area / M. Zhongji, W. Tongyu, C. Li, C. Xinhe, L. Longti, Q. Xueqin, L. Hai, L. Jie // medRxiv. — 2020.

16. Miyachi, K. Relationship of systemic type I interferon activity with clinical phenotypes, disease activity, and damage accrual in systemic lupus erythematosus in treatment-naïve patients: a retrospective longitudinal analysis / K. Miyachi, T. Iwamoto, S. Kojima, T. Ida, J. Suzuki, T. Yamamoto, N. Mimura, T. Sugiyama, S. Tanaka, S. Furuta, K. Ikeda, K. Suzuki, T.B. Niewold, H. Nakajima // Arthritis Res Ther. — 2023. — Vol. 17. — № 25(1). — P. 26.

17. Schreiber, G. The Role of Type I Interferons in the Pathogenesis and Treatment of COVID-19 // Front Immunol. — 2020. — Vol. 30. — № 11. — P. 595739.

18. Bosio, E. Efficacy of low-dose oral use of type I interferon in cytomegalovirus infections in vivo / E. Bosio, M.W. Beilharz, M.W. Watson, C.M. Lawson // J Interferon Cytokine Res. — 1999. — Vol. 19. — №8. — P. 869–876.

19. Beilharz, M.W. Low-dose oral type I interferons reduce early virus replication of murine cytomegalovirus in vivo // M.W. Beilharz, W. McDonald, M.W. Watson, J. Heng, J. McGeachie, C.M. Lawson // J Interferon Cytokine Res. — 1997. — Vol. 17. — №. 10. — P. 625–630.

20. Song, K. Glycoengineering of interferon- β 1a improves its biophysical and pharmacokinetic properties // K. Song, I.S. Yoon, N.A. Kim, D.H. Kim, J. Lee, H.J. Lee, S. Lee, S. Choi, M.K. Choi, H.H. Kim, S.H. Jeong, W.S. Son, D.D. Kim, Y.K. Shin / *PLoS One*. — 2014. — Vol. 23. — № 9. — Article.e96967.

21. Rodriguez-Argente, F. Oromucosal immunomodulation as clinical spectrum mitigating factor in SARS-CoV-2 infection / F. Rodriguez-Argente, M. Alba-Domínguez, E. Ortiz-Muñoz, Á. Ortega-González // *Scand J Immunol*. — 2021. — Vol. 93. — № 1. — Article.e12972.

22. Brod, S.A. Ingested (oral) IFN-alpha represses TNF-alpha mRNA in relapsing-remitting multiple sclerosis / S.A. Brod, M. Nguyen, Z. Hood, G.L.J. Shipley // *J Interferon Cytokine Res*. — 2006. — Vol. 26. — № 3. — P. 150–155.

23. Beilharz, M.W. Oromucosal Administration of Interferon to Humans / M.W. Beilharz, M.J. Cummins, A.L. Bennett, J.M. Cummins // *Pharmaceuticals (Basel)*. — 2010. — Vol. 28. — № 3. — P. 323-344.

24. Hall, C.B. Interferon production in adults with respiratory syncytial viral infection C.B. Hall, R. G. Jr. Douglas, R. L. Simons // *Annals of Internal Medicine*. — 1981. — Vol. 94. — №1. — P. 53–55.

25. Van Den Eeckhout, B. Rethinking IL-1 Antagonism in Respiratory Viral Infections: A Role for IL-1 Signaling in the Development of Antiviral T Cell Immunity / B. Van Den Eeckhout, M. Ballegeer, J. De Clercq, E. Burg, X. Saelens, L. Vandekerckhove, S. Gerlo // *Int J Mol Sci*. — 2023. — Vol. 30. — № 24. — P. 15770.

26. Гриппферон® — новое средство в лечении и профилактике гриппа / В.Ф. Попов [и др.] // *Современные технологии диагностики и терапии инфекционных болезней: Сборник тезисов*. — СПб., 1999. — С. 241–242.

27. Гапонюк П.Я. Роль российского препарата Гриппферон® в лечении и профилактике гриппа и других ОРВИ / П.Я. Гапонюк, Е.М. Дорошенко // *Поликлиника*. — 2008. — №5. — С. 22–24.

28. Денисов Л.А. Открытие интерферона и его клиническое применение / Л.А. Денисов, И.В. Шолохов // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. — 2017. — №1. — С. 23–31.

29. Лечение ОРВИ и гриппа у беременных женщин и детей / Н.В. Болотова [и др.] // *Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии*. — 2007. — №1. — С. 30–33.

30. Краснов В.В. Эффективность рекомбинантного интерферона-альфа в лечении и профилактике ОРВИ // *Вопросы практической педиатрии*. — 2016. — Т.11, №4. — С. 44–52.

31. Профилактика аденовирусной инфекции в детских дошкольных учреждениях с помощью препарата рекомбинантного интерферона альфа 2b / Л.В. Осидак [и др.] // *Детские инфекции*. — 2016. — Т.15, № 2. — С. 9–14.

32. Ющук Н.Д. Использование интерферонов в профилактике и лечении респираторных вирусных инфекций у взрослых и детей / Н.Д. Ющук, О.С. Хадарцев // *Лечащий врач*. — 2018. — № 3. — С.67.

33. Экспериментальное изучение ингибирующей активности Гриппферон® в отношении некоторых актуальных вирусов, вызывающих поражение респираторного тракта / В.М. Гусева [и др.] // *Актуальные вирусные инфекции — теоретические и практические аспекты : мат. междунар. науч. конф.* — СПб., 2004.

34. Дерябин П.Г. К вопросу о коронавирусной инфекции и перспективах профилактики и лечения препаратами интерферона альфа-2b человеческого реком-

бинантного / П.Г. Дерябин, В.В. Зарубаев // Инфекционные болезни. — 2014. — Т.12, № 3. — С. 32—34.

35. Активность человеческого рекомбинантного интерферона альфа-2b *in vitro* в отношении вируса SARS-CoV-2 / С.Я. Логинова [и др.] // Вопросы вирусологии. — 2021. -Т. 66, № 2. — С. 123—128.

36. Осидак Л.В. Гриппферон®: методическое пособие для врачей / Л.В. Осидак, В.П. Дриневский, П.Я. Гапонюк. — СПб.: ГУ НИИ РАМН, 2008. — 60 с.

37. О возможности применения топической формы препарата рекомбинантного интерферона альфа-2b в профилактике острых респираторных вирусных инфекций в организованных коллективах / М.П. Костинов [и др.] // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. — 2024. — Т.23, №2. — С. 87—93. DOI:10.31631/2073-3046-2024-23-2-87-93.

38. Эффективность рекомбинантного интерферона альфа-2b при интраназальном применении для экстренной профилактики COVID-19 у медицинских работников / И.В. Фельдблюм [и др.] // Инфекционные болезни. — 2021. — Т.19, № 1. — С. 26—32. DOI: 10.20953/1729-9225-2021-1-26-32

39. Эффективность сочетанного применения средств специфической и неспецифической профилактики COVID-19 у сотрудников медицинской организации / И.В. Фельдблюм [и др.] // Инфекционные болезни: новости, мнения, обсуждение. — 2023. — Т. 12, № 3. — С. 55—60. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2023-12-3-55-60>

40. Хлынина Ю.О. Применение интерферона альфа-2b для профилактики новой коронавирусной инфекции у медицинских работников / Ю.О. Хлынина, А.А. Арова, А.Б. Невинский // Инфекционные болезни. — 2021. — Т.19, № 2. — С. 65—69.

41. Повышение эффективности реабилитационного потенциала в период пребывания в санатории / Н.А. Михайлова [и др.] // Тезисы докладов VIII Российского национального Конгресса «Человек и лекарство», М., 2001. — С. 248.

42. Показатели цитокинового статуса у детей с ОРВИ на фоне терапии интраназальными препаратами интерферона / О.И. Афанасьева [и др.] // Детские инфекции. — 2021. — Т.20, № 4. — С. 6—12.

43. Профилактика гриппа и острых вирусных инфекций у беременных и новорожденных / И.А. Панова [и др.] // Инфекционные болезни. — 2017. — № 1. — С. 32—41.

44. Рекомбинантный интерферон -2b (Гриппферон®) в терапии и профилактике ОРВИ / Л.В. Осидак [и др.] // Фарматека. — 2020. — Т. 27, № 1. — С. 80—91.

45. Замалева Р.С. Значение эмпирической терапии у женщин с ОРВИ в первом триместре беременности / Р.С. Замалева, Н.А. Черепанова, А.В. Фризина // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2024. — Т. 23, № 4. — С. 18—23. DOI: 10.20953/1726-1678-2024-4-18-23

46. Клинико-иммунологические особенности неонатального периода у новорожденных, матери которых перенесли ОРВИ и грипп в третьем триместре беременности / Н.В. Башмакова [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2017. — Т.16, № 3. — С. 14—23. DOI: 10.20953/1726-1678-2017-3-14-23

47. Кравченко Е.Н. Акушерские и перинатальные исходы у беременных в период эпидемии гриппа и острых респираторных вирусных инфекций. Эффективность профилактических мер / Е.Н. Кравченко, Л.В. Кукина // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2018. — Т. 17, № 4. — С. 92—96. DOI: 10.20953/1726-1678-2018-4-92-96

48. Особенности течения новой коронавирусной инфекции и эффективность использования интраназального интерферона альфа у беременных с COVID-19 и новорожденных с перинатальным контактом / А.В. Романовская [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2021. — Т. 20, № 6. - С. 65—71.

49. Васильева Т.П. Гриппферон®: от экспериментальных исследований до практического использования / Т.П. Васильева, А.С. Чумаков // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. — 2013. — № 2 (3). — С. 124—131.

50. Гапонюк, П.Я. «Гриппферон®, капли в нос»; неспецифическая профилактика и лечение ОРВИ и гриппа у детей / П.Я. Гапонюк, А.И. Щипанова // Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики у детей : Материалы 5-го Российского конгресса детских инфекционистов, Москва 4—6 декабря 2006 г. — Москва: Специальная литература, 2006.

51. Краснов В.В., Грипп и ОРВИ: использование рекомбинантного интерферона для лечения и профилактики у детей // Практика педиатра. — 2019. — С. 24—29.

52. Методические рекомендации. 3.1.0140-18. Профилактика инфекционных болезней. Неспецифическая профилактика гриппа и других острых респираторных инфекций: [утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 10.12.2018] [Электронный ресурс]. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2018. — 1 электрон. опт. диск (CD-ROM). — URL: <https://docs.cntd.ru/document/552280593>.

53. Шумилов В.И. Грипп и ОРВИ: неспецифическая профилактика с использованием генноинженерного -2-интерферона и его новых форм / В.И. Шумилов, В.А. Шевцов, С.П. Лобов // Лечащий врач. — 2000. — № 9. — С. 20.

54. Комбинированная медико-психологическая профилактика острых респираторных вирусных инфекций у часто болеющих детей с применением топических интерферонов / О.М. Филькина [и др.] // Эффективная фармакотерапия. — 2015. — №15. — С.12.

55. Гриппферон® с лоратадином: инструкция по применению лекарственного препарата [Электронный ресурс] // Государственный реестр лекарственных средств: офиц. сайт. — URL: (дата обращения: 23.07.2025).

56. Применение интраназального препарата интерферона альфа-2b в комплексном лечении детей с ожоговой травмой / Е.А. Галова [и др.] // Вопросы практической педиатрии. — 2023. — Т.18, № 2. — С. 37—44.

57. Крамарь Л.В. Часто болеющие дети: проблемы и пути решения / Л.В. Крамарь, Ю.О. Хлынина // Вестник ВолГМУ. — 2010. — №2 (34). — С. 9—13.

58. Гиниятова З.М. К вопросу психологических особенностей детей, часто болеющих респираторными заболеваниями / З.М. Гиниятова, К.Т. Габдуллина // Вопросы науки и образования. — 2019. — № 13 (60). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/k-voprosu-psihologicheskikh-osobennostey-detey-chasto-boleyuschih-respiratornymi-zabolevaniyami>.

59. Основные принципы профилактики острых респираторных инфекций у часто болеющих детей / Е.С. Эрман [и др.] // Педиатр. — 2011. — Т. 2, № 2. — С. 61—67.

60. Принципы этапного выхаживания недоношенных детей / под ред. Л.С. Намазовой-Барановой. — М.: ПедиатрЪ, 2013. — 238 с.

61. Таточенко В.К. Вакцинация недоношенных и маловесных детей // Педиатрическая фармакология. — 2013. — Т.10, № 4. — С. 30—36. DOI: 10.15690/pf.v10i4.752.

62. Особенности врожденного и адаптивного иммунитета недоношенных детей с тяжелым гипоксически-ишемическим поражением центральной нервной системы / Л.С. Устьянцева [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2017. — Т.62. — № 3. — С. 59—65. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-3-59-65.
63. Simon AK, Hollander GA, McMichael A. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. *Proc Biol Sci.* 2015;282(1821):20143085. DOI: 10.1098/rspb.2014.3085.
64. Об опыте клинического применения препарата Гриппферон®, капли назальные у недоношенных детей / Т.П. Васильева [и др.] // Информационнометодическое письмо ФГБУ ИвНИИМиД им. В.Н. Городкова Минздрава РФ. — Иваново, 2011. — 24 с.
65. Новая концепция профилактики острых респираторных инфекций / А.Г. Борисов [и др.] // Российский иммунологический журнал. — 2024. — Т. 27, № 4. — С. 1041—1048.
66. Осидак Л.В. Гриппферон® как средство лечения и профилактики гриппа / Л.В. Осидак, В.П. Дриневский, Е.В. Образцова // TERRA MEDICA NOVA. — 2009. — № 1. — С. 12—15.
67. Феклисова, Л.В. Клинико-лабораторная оценка использования препаратов интерферона у детей с острой респираторной патологией в лечебных и оздоровительных учреждениях / Л.В. Феклисова // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. — 2012. — № 1. — С. 71—75.
68. Гриппферон®: инструкция по применению лекарственного препарата [Электронный ресурс]//Государственный реестр лекарственных средств: офиц. сайт. — URL: (дата обращения: 06.10.2023).
69. Лечение ОРВИ и гриппа у беременных женщин и детей / П.Я. Гапонюк [и др.] // Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. - 2007.- №1.- С. 30-33.
70. Оценка эффективности профилактики и лечения гриппа у беременных в период пандемии 2009 года / Т.Е. Белокриницкая [и др.] // Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии.- 2010.- №3.- С.54-57.
71. Гриппферон® (капли назальные): инструкция по применению лекарственного препарата [Электронный ресурс] // Государственный реестр лекарственных средств: офиц. сайт. — URL: (дата обращения: 06.10.2023).
72. Гриппферон® (спрей назальный дозированный): инструкция по применению лекарственного препарата [Электронный ресурс] // Государственный реестр лекарственных средств: офиц. сайт. — URL: (дата обращения: 06.10.2023).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Острые респираторные вирусные инфекции — совокупность заболеваний различной этиологии со схожими клиническими симптомами и синдромами, что затрудняет раннюю клиническую диагностику и раннее же назначение этиотропной терапии. Несмотря на более чем столетнюю историю существования респираторных вирусов и возможность их изучения, не всегда доступны методы лабораторной диагностики и точной верификации этиологии ОРВИ. К тому же негативное отношение населения к специфической профилактике гриппа, COVID-19, РСВИ приводит к сохранению высокого уровня заболевае-

мости во всем мире. Таким образом, несвоевременная, далеко не ранняя (более 48 ч) клинико-лабораторная диагностика, несвоевременное назначение этиотропной терапии, ограниченной воздействием только на конкретный вирус (по сути только вирус гриппа — озельтамивир, занамивир и балоксавир марбоксил, вирус SARS-Cov-2 — молнупиравир, фавипиравир и др.), отсутствие специфического иммунитета может приводить к тяжелому течению инфекции с развитием осложнений и неблагоприятных исходов.

В таких реалиях дополнительно к специфической профилактике (вакцинации) необходимы препараты, не имеющие столь тонкую специфичность и обладающие способностью как не допустить поражение клеток респираторного тракта вирусами, так и остановить развитие болезни после проникновения респираторных вирусов в организм человека. Кроме того, эффективность лечения, безусловно, зависит от правильного и своевременного применения тех или иных препаратов, с учетом понимания патогенеза развития ОРВИ.

Так, в предэпидемический период, с учетом сезонности ОРВИ, безусловно, предпочтение отдается профилактическим прививкам от гриппа (максимальный охват населения) и новой коронавирусной инфекции (не болевшие/непривитые и группы риска тяжелого течения). Кроме того, возможно применение неспецифической профилактики с использованием препаратов ИФН, например, высокоактивный рекомбинантный ИФН α -2b (Гриппферон®). Во время подъема заболеваемости ОРВИ целесообразно использовать средства неспецифической профилактики, обладающие способностью предотвращать проникновение вируса в клетки и имеющие конкурентные отношения с вирусами за рецепторы клеток респираторного тракта (Гриппферон® и др. препараты ИФН). При контакте с больными ОРВИ и/или при появлении первых симптомов заболевания необходима клинико-лабораторная диагностика для выявления этиологии заболевания и скорейшего применения специфической противовирусной терапии. Если же это невозможно, то в первые часы и даже дни болезни возможно лечение неспецифическими препаратами и, в частности, препаратами ИФН, с учетом конкурентного взаимодействия с вирусами, способности вирусов подавлять противовирусный врожденный иммунитет за счет снижения ИФН.

Таким образом, для эффективного ведения больного с ОРВИ без этиологической верификации необходима своевременная, максимально ранняя клинико-лабораторная диагностика, специфическая профилактика и использование патогенетически обоснованной неспецифической терапии/профилактики препаратами интерферонов, что в совокупности будет способствовать благоприятному течению заболевания и снижать риски развития осложнений и неблагоприятных исходов.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ОРВИ И ГРИППА.....	4
ИНТЕРФЕРОНЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ ОРВИ.....	10
ОСНОВНЫЕ СИМПТОМЫ ОРВИ И ГРИППА.....	20
КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГРИППА И ОРВИ У ВЗРОСЛЫХ.....	25
КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГРИППА И ОРВИ У ДЕТЕЙ	32
ПРОФИЛАКТИКА И ТЕРАПИЯ ОРВИ.....	35
ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ И РАННЕЙ ТЕРАПИИ ОРВИ ИНТЕРФЕРОНОМ АЛЬФА-2В (ГРИППФЕРОН®).....	40
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	55

ДЛЯ ЗАМЕТОК