

Химиопрепараты в терапии гриппа и других респираторных вирусных инфекций у детей

В.П. ДРИНЕВСКИЙ, Л.В. ОСИДАК, В.К. НАЦИНА, О.И. АФАНАСЬЕВА, К.К. МИЛЬКИНТ, Г.В. ДАНИНИ, А.В. ИСПОЛАТОВА, И.Е. КОРЕНЯКО, Н.Н. КАРЕЛИНА, И.Г. МАРИНИЧ, В.К. БОЛДАСОВ

Научно-исследовательский институт гриппа РАМН, Санкт-Петербург

Chemotherapeutics in the Treatment of Grippe and Other Viral Respiratory Tract Infections in Children

V.P. DRINEVSKY, L.V. OSIDAK, V.K. NATSINA, O.I. AFANASYEVA, K.K. MILKINT, G.V. DANINI, A.V. ISPOLATOVA, I.E. KORENYAKO, N.N. KARELINA, I.G. MARINICH, V.K. BOLDASOV

Research Institute of Grippe, Russian Academy of Medical Sciences, St. Petersburg

В разные эпидемические сезоны в условиях стационара и поликлиники проведены клинико-лабораторные наблюдения по изучению лечебной эффективности ремантадина и арбидола при гриппе и микствирусных инфекциях у детей. При апробации ремантадина под наблюдением находилось 742 школьника и 60 детей 3—6 лет, у которых были зарегистрированы грипп типа А, В, А+В, грипп в сочетании с другими ОРВИ и ОРВИ негриппозной этиологии. Ремантадин получали 402 ребенка, а 400 — плацебо. Препарат назначался в разовой дозе 1,5 мг/кг массы тела 3 раза в день в течение 3 дней. Арбидол получали 158 детей в возрасте от 1 до 14 лет по поводу гриппа А, гриппа + ОРВИ и ОРВИ негриппозной этиологии. Препарат назначали в суточной дозе 10 мг/кг массы тела в 4 приема в течение 5 дней. Установлена терапевтическая эффективность обоих препаратов при всех типах гриппа и ОРВИ, наиболее выраженная при их раннем назначении. При этом сокращалась продолжительность лихорадки, других симптомов интоксикации и периода вирусывыделения. Препараты не вызвали побочных реакций у детей, не оказывали ингибирующего действия на показатели клеточного и гуморального иммунитета, а также на продукцию противовирусных антител. Динамика показателей клеточного иммунитета и макрофагов подтвердила наличие у арбидола иммуностимулирующего действия.

Ключевые слова: грипп, ОРВИ у детей, ремантадин, арбидол.

Therapeutic efficacy of remantadine and arbidole was studied in the clinical and laboratory observation of pediatric in- and outpatients with grippe and mixed viral infections in various seasonal epidemic. In the trial of remantadine 742 school children and 60 children at the age of 3 to 6 years with type A, B or A+B grippe, grippe in association with other acute viral respiratory tract infections or acute viral respiratory tract infections of nongrippe etiology were observed. 402 and 400 of them were given remantadine and placebo respectively. The drug was used in a single dose of 1.5 mg/kg body weight 3 times a day for 3 days. In the trial of arbidole 158 children at the age of 1 to 14 years with type A grippe, grippe+acute viral respiratory tract infection and acute viral respiratory tract infection of nongrippe etiology were observed. The arbidole daily dose of 10 mg/kg body weight was given in 4 portions for 5 days. Both the drugs were shown to be therapeutically efficient in all the grippe types and acute viral respiratory tract infections. The highest efficacy was observed when the use of the drugs was started at the early stages. With the use of the drugs the periods of fever, other intoxication signs and virus isolation decreased. No adverse reactions were recorded. The dynamics of the indices of the cellular immunity and macrophages confirmed the arbidole immunostimulating action.

Key words: grippe, acute viral respiratory tract infections in children, remantadine, arbidole.

Грипп и другие острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) по своей социальной значимости, огромному ущербу, наносимому здоровью населения и экономике страны, в настоящее время находятся на первом месте среди всех болезней человека [1]. Даже в межэпидемическое время грипп и ОРВИ составляют до 40% всех за-

болеваний, зарегистрированных в поликлинике, среди взрослого населения и более 60% среди детей [2, 3]. Вместе с тем для предупреждения этих заболеваний нет гарантированных специфических вакцин, а в их лечении используются, в основном, патогенетические и симптоматические средства, так как арсенал этиотропных противовирусных препаратов невелик.

В последние годы в нашей стране и за рубежом сформировалось и продолжает развиваться новое направление в лечении вирусных инфек-

© Коллектив авторов, 1998

Адрес для корреспонденции: 197376 Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, 15/17, НИИ гриппа РАМН.

ций — химиотерапия. Из всех синтетических препаратов, активных против вирусов гриппа, наиболее выраженный эффект экспериментально был выявлен у ремантадина [4, 5]. В дальнейшем в наблюдениях на волонтерах было установлено, что препарат влияет на процессы репродукции не только вирусов гриппа А, но и РС- и парагриппозных вирусов [6]. Введение ремантадина защищало беременных и новорожденных животных от заболевания гриппозной инфекцией [7]. Установлено также, что ремантадин, не влияя на репродукцию вирусов гриппа В, защищает животных от вирусного токсикоза, вызванного токсигенными штаммами вируса гриппа типа В [8].

В центре по химии лекарственных средств — Всероссийском научно-исследовательском химико-фармацевтическом институте (ЦХЛС-ВНИХФИ) в последние годы создан новый химиопрепарат “АРБИДОЛ” с широким вирусингибирующим действием на ранних стадиях репродукции вирусов (гриппа типов А, В, ОРВИ негриппозной этиологии и герпеса), иммуностимулирующим действием и обладающий интерферонпотенцирующими свойствами.

К началу наших исследований имелось значительное число работ, характеризующих безвредность, профилактическую и лечебную эффективность ремантадина и арбидола при гриппе у взрослых, в то же время у детей имелись лишь единичные наблюдения [9—11].

В связи с этим целью наших исследований являлось изучение безвредности и терапевтической эффективности ремантадина и арбидола при лечении гриппа у детей.

Материал и методы

Терапевтическая эффективность ремантадина изучена в контролируемых наблюдениях в разные эпидемические сезоны у 742 детей школьного возраста (в условиях стационара — 554 ребенка, поликлиники — 188 детей) и у 60 детей дошкольного возраста (3—6 лет). Использовался коммерческий препарат с содержанием 50 мг активного вещества в таблетке. В качестве плацебо использовались таблетки, по внешнему виду не отличавшиеся от ремантадина и состоящие из индифферентного наполнителя (контрольная группа). Во всех случаях препараты назначались на ранних сроках заболевания (1—2-й день болезни) в разовой дозе 1,5 мг/кг массы тела, 3 раза в день в течение 3 дней.

Лечебная эффективность арбидола изучена в эпидемиях 1994—1995 и 1995—1996 гг. у 158 детей (84 получали арбидол, 74 — плацебо) в возрасте от 1 года до 14 лет с диагнозом грипп или ОРВИ, клинические проявления которых были гриппоподобными. Лекарственная форма арбидола (таблетки по 0,025 г) разработана и приготовлена в ЦХЛС-ВНИХФИ. Препарат назначался в первые дни болезни из расчета 10 мг/кг массы тела в сутки в 4 приема в течение 5 дней. Одновременно все дети получали и симптоматические средства (микстуру от кашля, капли в нос, банки, горчичники, поливитамины), а при гипертермии — разовые на-

значения жаропонижающих препаратов.

Для получения объективных данных о результатах лечения в сравниваемые группы (опыт и контроль) включались дети со среднетяжелыми формами заболеваниями, идентичной симптоматикой и отсутствием осложнений в первые дни болезни.

Клинический диагноз заболевания подтверждали с помощью ряда лабораторных исследований в динамике: определение вирусного антигена в клетках эпителия слизистой оболочки носа методом иммунофлюоресценции (ИФ), нарастания титров антител в парных сыворотках крови в реакции связывания комплемента (РСК) и в реакции торможения гемагглютинации (РТГА), а также вирусыведения.

В условиях стационара всем детям в динамике заболевания проводили развернутый клинический анализ крови, а при необходимости — рентгенографию легких. У части детей изучались биохимические показатели, позволяющие оценить состояние печени и обменных процессов (содержание С-реактивного белка, белковых фракций, аланинаминотрансферазы, мочевины, нейраминовой и пировиноградной кислот, лактатдегидрогеназы и ее изоферментов). У 45 больных детей изучено влияние ремантадина и у 51 — арбидола на показатели клеточного и гуморального иммунитета.

Результаты и обсуждение

Наблюдения показали, что во все эпидемические сезоны у подавляющего большинства детей заболевание начиналось остро с преобладанием таких симптомов, как лихорадка, головная боль, адинамия, снижение аппетита. Другие симптомы интоксикации (рвота, головокружение, геморрагический и неврологический синдромы) отмечались во всех наблюдаемых группах в небольшом проценте случаев. Из катаральных симптомов наиболее частыми были сухой кашель и ринит. При смешанной инфекции, вызванной вирусом гриппа и другими возбудителями ОРВИ, на 1—2-й день болезни были выявлены те же клинические симптомы, что и при моноинфекции, однако катаральные симптомы были более продолжительными.

При оценке лечебной эффективности ремантадина из 554 детей школьного возраста, находившихся в стационаре, у 88 был диагностирован грипп А (H_3N_2), у 117 — грипп А (H_3N_2) + другие ОРВИ, у 68 — грипп А (H_1N_1), у 77 — грипп В, у 68 — грипп А + В, у 66 — грипп А + В + другие ОРВИ, у 62 — ОРВИ, а у 188 детей, лечившихся амбулаторно — грипп А (H_1N_1) (табл. 1).

При оценке лечебного действия препарата одним из наиболее объективных показателей является температурная реакция. На день начала лечения температура тела у большинства детей в разные эпидсезоны и независимо от типа возбудителя была в пределах $38—38,9^{\circ}C$ и регистрировалась с одинаковой частотой в сравниваемых группах. Начиная с первого дня от начала лечения и в последующие дни частота температурной реакции у всех детей, получавших реманта-

Таблица 1. Частота температурной реакции у детей с гриппом и другими ОРВИ при лечении ремантадином

Проведены наблюдения	Заболевание	Препараты	Число наблюдаемых детей	% больных с лихорадочной реакцией по дням от начала лечения				
				1-й день	2-й день	3-й день	4-й день	5-й день
В стационаре	Грипп А (H ₃ N ₂)	Ремантадин	44	45,4	13,6	9,1	2,3	0
		Плацебо	44	77,3*	43,2*	27,3*	18,2*	9,1
	Грипп А (H ₃ N ₂) + другие ОРВИ	Ремантадин	50	56,0	30,0	4,0	0	0
		Плацебо	67	80,5*	64,2*	29,8*	12,0	3,0
	Грипп А (H ₁ N ₁)	Ремантадин	42	66,7	28,6	9,5	0	0
		Плацебо	34	88,2*	64,7*	35,3*	23,5	5,9
	Грипп В	Ремантадин	42	64,3	40,5	14,3	2,3	0
		Плацебо	35	82,8	68,6*	48,6*	22,8*	8,6
	Грипп А + В	Ремантадин	32	68,7	25,0	9,4	0	0
		Плацебо	36	91,7*	50,0*	33,3*	16,7	5,6
	Грипп А + В + другие ОРВИ	Ремантадин	37	48,6	35,1	8,1	0	0
		Плацебо	29	82,7*	65,5*	34,5*	17,2	0
ОРВИ негриппозной этиологии	Ремантадин	29	51,7	27,6	6,9	3,4	0	
	Плацебо	33	87,8*	75,7*	54,5*	24,2*	9,1	
В поликлинике	Грипп А (H ₁ N ₁)	Ремантадин	98	66,3	38,7	12,2	1,0	0
		Плацебо	90	80,2*	65,6*	36,7*	20,0*	4,4

Примечание: * — различия показателей достоверны по отношению к соответствующей основной группе.

дин, отмечалась статистически достоверно реже, чем у детей контрольных групп (см. табл. 1).

При этом наиболее выраженный терапевтический эффект отмечен в группах детей с гриппом типа А. Вместе с тем и у детей с гриппом В уже со второго дня приема ремантадина частота лихорадки отмечалась статистически реже, чем в контроле и составляла 40,5 и 68,6%, 14,3 и 18,6% и 2,3 и 22,8% соответственно. У детей, больных гриппом А + В, А + В + ОРВИ, ОРВИ негриппозной этиологии, получавших ремантадин, как и при гриппе А, уже на следующий день от начала лечения лихорадочная реакция отмечалась достоверно реже, чем в контрольных группах, что подтверждает наличие у ремантадина антитоксического действия.

Имелись различия и в высоте температурной реакции. Так, уже на исходе первого дня от начала лечения у детей всех групп, получавших ремантадин, температурная реакция тела 38°C и выше отмечалась в 19—22% случаев, в то время как в контрольных группах — в 34—58% (p 0,05). Средняя продолжительность температурной реакции в основных группах составляла 2,4—3,1 дня, в контрольных — 3,4—3,9 дня (p 0,01). Обильное развитие других симптомов интоксика-

ции наступало также в более ранние сроки в группах детей, получавших ремантадин. Вместе с тем продолжительность катаральных симптомов практически была одинаковой в основных и контрольных группах и составляла в среднем 4,8—5,1 дня.

Проведен анализ лечебной эффективности ремантадина в зависимости от сроков его назначения от начала заболевания. Так, в условиях поликлиники 55 детей получили ремантадин с первого дня болезни, а 43 — со второго дня. Наблюдения показали, что у детей, получавших ремантадин с первого дня заболевания, отмечалось достоверное уменьшение частоты лихорадочной реакции по дням болезни в сравнении как с контролем, так и с группой детей, получавших ремантадин со второго дня заболевания (табл. 2). Ранний прием ремантадина способствовал более быстрому исчезновению и других симптомов интоксикации.

Частота осложнений, развивающихся на фоне грипповой инфекции, также была достоверно ниже во всех группах детей, получавших ремантадин, в сравнении с контролем (1,8—5,0% против 6—12,1% соответственно). Ни в одном случае не было выявлено каких-либо побочных

Таблица 1. Частота температурной реакции у детей с гриппом и другими ОРВИ при лечении ремантадином

Проведены наблюдения	Заболевание	Препараты	Число наблюдаемых детей	% больных с лихорадочной реакцией по дням от начала лечения				
				1-й день	2-й день	3-й день	4-й день	5-й день
В стационаре	Грипп А (H ₁ N ₂)	Ремантадин	44	45,4	13,6	9,1	2,3	0
		Плацебо	44	77,3*	43,2*	27,3*	18,2*	9,1
	Грипп А (H ₁ N ₂) + другие ОРВИ	Ремантадин	50	56,0	30,0	4,0	0	0
		Плацебо	67	80,5*	64,2*	29,8*	12,0	3,0
	Грипп А (H ₁ N ₁)	Ремантадин	42	66,7	28,6	9,5	0	0
		Плацебо	34	88,2*	64,7*	35,3*	23,5	5,9
	Грипп В	Ремантадин	42	64,3	40,5	14,3	2,3	0
		Плацебо	35	82,8	68,6*	48,6*	22,8*	8,6
	Грипп А + В	Ремантадин	32	68,7	25,0	9,4	0	0
		Плацебо	36	91,7*	50,0*	33,3*	16,7	5,6
	Грипп А + В + другие ОРВИ	Ремантадин	37	48,6	35,1	8,1	0	0
		Плацебо	29	82,7*	65,5*	34,5*	17,2	0
ОРВИ негриппозной этиологии	Ремантадин	29	51,7	27,6	6,9	3,4	0	
	Плацебо	33	87,8*	75,7*	54,5*	24,2*	9,1	
В поликлинике	Грипп А (H ₁ N ₁)	Ремантадин	98	66,3	38,7	12,2	1,0	0
		Плацебо	90	80,2*	65,6*	36,7*	20,0*	4,4

Примечание: * — различия показателей достоверны по отношению к соответствующей основной группе.

дин, отмечалась статистически достоверно реже, чем у детей контрольных групп (см. табл. 1).

При этом наиболее выраженный терапевтический эффект отмечен в группах детей с гриппом типа А. Вместе с тем и у детей с гриппом В уже со второго дня приема ремантадина частота лихорадки отмечалась статистически реже, чем в контроле и составляла 40,5 и 68,6%, 14,3 и 48,6% и 2,3 и 22,8% соответственно. У детей, больных гриппом А + В, А + В + ОРВИ, ОРВИ негриппозной этиологии, получавших ремантадин, как и при гриппе А, уже на следующий день от начала лечения лихорадочная реакция отмечалась достоверно реже, чем в контрольных группах, что подтверждает наличие у ремантадина антитоксического действия.

Имелись различия и в высоте температурной реакции. Так, уже на исходе первого дня от начала лечения у детей всех групп, получавших ремантадин, температурная реакция тела 38°C и выше отмечалась в 19—22% случаев, в то время как в контрольных группах — в 34—58% (р 0,05). Средняя продолжительность температурной реакции в основных группах составляла 2,4—3,1 дня, в контрольных — 3,4—3,9 дня (р 0,01). Обратное развитие других симптомов интоксика-

ции наступало также в более ранние сроки в группах детей, получавших ремантадин. Вместе с тем продолжительность катаральных симптомов практически была одинаковой в основных и контрольных группах и составляла в среднем 4,8—5,1 дня.

Проведен анализ лечебной эффективности ремантадина в зависимости от сроков его назначения от начала заболевания. Так, в условиях поликлиники 55 детей получили ремантадин с первого дня болезни, а 43 — со второго дня. Наблюдения показали, что у детей, получавших ремантадин с первого дня заболевания, отмечалось достоверное уменьшение частоты лихорадочной реакции по дням болезни в сравнении как с контролем, так и с группой детей, получавших ремантадин со второго дня заболевания (табл. 2). Ранний прием ремантадина способствовал более быстрому исчезновению и других симптомов интоксикации.

Частота осложнений, развивающихся на фоне грипповой инфекции, также была достоверно ниже во всех группах детей, получавших ремантадин, в сравнении с контролем (1,8—5,0% против 6—12,1% соответственно). Ни в одном случае не было выявлено каких-либо побочных

Таблица 2. Частота температурной реакции у детей с гриппом А (H₁N₁) в зависимости от сроков назначения ремантадина

Начало лечения	Препарат	Число детей	Частота (в %) гипертермии у детей по дням болезни					
			1-й день	2-й день	3-й день	4-й день	5-й день	6-й день
1-й день болезни	Ремантадин	55	100,0	70,8	40,0	14,5	1,8	0
	Плацебо	45	100,0	93,3*	71,1*	44,5*	31,1*	8,9
2-й день болезни	Ремантадин	43	100,0	100,0	60,4	37,2	9,3	0
	Плацебо	45	100,0	100,0	71,1	60,0*	28,9*	8,9

Примечание: * $p < 0,05$ по отношению к этому показателю в соответствующей основной группе.

Таблица 3. Концентрация иммуноглобулинов классов А, М, G в сыворотке крови детей в зависимости от вида терапии

Показатель, г/л	Ремантадин (n = 25)	Плацебо (n = 20)
IgA	$0,8 \pm 0,09$	$0,7 \pm 0,1$
IgM	$0,9 \pm 0,07$	$0,8 \pm 0,09$
	$1,06 \pm 0,06$	$1,09 \pm 0,08$
IgG	$1,12 \pm 0,08$	$1,1 \pm 0,07$
	$10,8 \pm 1,1$	$11,1 \pm 1,2$
	$11,6 \pm 0,9$	$11,2 \pm 1,25$

Примечание: в числителе — острый период заболевания, в знаменателе — реконвалесценция

клинических реакций у детей, принимавших ремантадин.

С учетом полученных клинико-лабораторных наблюдений о хорошей переносимости и безвредности ремантадина при лечении детей школьного возраста, мы изучили терапевтическое действие препарата на ограниченной группе (60 человек) детей 3—6 лет, госпитализированных в стационар с клиническим диагнозом гриппа на 1—2-й день заболевания. На фоне общепринятой симптоматической терапии 28 детей получали ремантадин в дозе 1,5 мг/кг массы тела 3 раза в день в течение 3 дней, а 32 — плацебо (контроль). Максимальная температура в 1-й день заболевания была равнозначной в основной и контрольной группах ($38,7 \pm 0,2^\circ\text{C}$ и $38,8 \pm 0,2^\circ\text{C}$ соответственно). По другой клинической симптоматике группы также были сопоставимы.

На исходе первого дня лечения лихорадка констатирована у 64,3% детей основной группы и у 87,5% — в контроле. В последующие дни этот показатель составил 25,0 и 59,4%, 7,1 и 34,4%, 0 и 21,8%, 0 и 9,4% соответственно. Средняя продолжительность температурной реакции составила соответственно 2,5 и 3,8 дня ($p < 0,01$). Такая же закономерность выявлена и в отношении других симптомов интоксикации. У детей

обеих групп также не было жалоб, связанных с приемом препаратов, диспептических или аллергических реакций.

В динамике гематологических показателей не выявлено особых различий во всех группах наблюдения в зависимости от приема препарата.

Биохимические показатели после окончания приема препаратов независимо от группы наблюдения имели тенденцию к нормализации, а у некоторых детей достигали нормы. Эти данные позволяют судить об отсутствии токсического действия ремантадина на функции органов и систем детского организма.

При изучении относительного и абсолютного содержания Т-лимфоцитов и их субпопуляций в динамике заболевания у 25 детей, получавших ремантадин, и у 20 детей, находившихся на симптоматическом лечении, отмечено снижение абсолютного и относительного числа Т-лимфоцитов и Т-супрессоров в острый период болезни в обеих группах. К 7—8 дню болезни активность клеточного иммунитета повышалась у всех детей.

В острый период заболевания также угнеталась и способность Т-лимфоцитов формировать бласты в присутствии ФГА. Индекс стимуляции в основной группе детей составил $14,7 \pm 2,1$, в контроле — $13,8 \pm 2,3$. В период реконвалесценции наблюдался положительный бластогенез в обеих сравниваемых группах, составляя соответственно $42,7 \pm 3,3$ и $37,8 \pm 4,3$. Серологическими исследованиями парных сывороток крови установлен достоверный прирост титров антител к вирусам как у детей, получавших ремантадин, так и в контрольных группах (от 85,7% до 90,8% соответственно), что свидетельствует об отсутствии иммунодепрессивного действия ремантадина. Подтверждением сказанного может служить тот факт, что содержание всех трех классов сывороточных иммуноглобулинов (А, М, G) не зависело от терапии и перед выпиской из стационара было нормальным и не отличалось у детей, получавших и не получавших ремантадин (табл. 3).

При ИФ-исследовании мазков-отпечатков со слизистой носа при гриппе типов А и В обнаружены различия как в количественном соотношении вирусных антигенов, так и в длительности их выделения (в сравнении с контролем). В первый день исследования число положительных результатов было одинаковым у всех детей независимо от терапии. На 3-й день лечения установлено, что у детей, получавших ремантадин, частота выявления антигенов вирусов гриппа А и В снизилась до 31,9 и 32,7% против 54,8 и 60,5% до начала лечения ($p < 0,001$). У детей контрольных групп число положительных находок оставалось практически на прежнем уровне (45,7—53,3%). После отмены ремантадина (5—7-й день болезни) антиген вируса гриппа А обнаружить не удавалось, вируса гриппа В — обнаруживали в 20,8%, а у детей контрольной группы он выделялся в 39,3% случаев.

При оценке лечебной активности арбидола под наблюдением находилось 90 детей дошкольного возраста (1—6 лет) и 68 школьников (7—14 лет). В этиологии заболеваний преобладал грипп типа А в виде моноинфекции — 75 (47,5%) детей, 46 из которых составили основную группу, 29 — контрольную, грипп А + другие ОРВИ — 58 (36,7%) детей, из них 28 — основную группу; ОРВИ негриппозной этиологии — 25 (15,8%) детей — 16 и 9 детей соответственно.

Проведенные наблюдения позволили отметить положительную динамику в течении заболевания у всех детей, получавших арбидол (табл. 4). Как видно из табл. 4, продолжительность всех основных клинических симптомов заболевания, включая и стенозирующий ларинготрахеит, была достоверно короче в группе детей, принимавших арбидол. В то же время продолжительность катаральных симптомов, особенно в легких, мало отличались в обеих группах наблюдаемых детей. Следует отметить, что раздельно проведенный анализ лечебной эффективности арбидола у детей в зависимости от этиологии (грипп, грипп + ОРВИ, ОРВИ негриппозной этиологии) подтвердил выраженную положительную динамику заболевания во всех группах детей, принимавших арбидол.

Как и при лечении ремантадином, выявлены достоверные различия и в частоте высокой лихорадки в наблюдаемых группах в зависимости от приема арбидола и сроков его назначения (1—2-й день). Установленное влияние ($p < 0,05$) арбидола на частоту развивающихся внутрибольничных инфекций (27,1% у детей основной и 52,1% — контрольной групп) подтверждает не только его лечебную, но и профилактическую эффективность. Частота развивающихся осложнений и продолжительность всего заболе-

Таблица 4. Продолжительность основных клинических симптомов у детей с гриппом и другими ОРВИ при лечении арбидолом

Клинические симптомы	Продолжительность симптомов в группах наблюдения ($M \pm m$)		
	основная (n = 84)	контрольная (n = 74)	P
Лихорадка	1,8±0,16	3,4±0,59	<0,05
Интоксикация	1,9±0,12	3,8±0,32	<0,05
Кашель	4,1±0,29	5,5±0,35	<0,05
Катаральные симптомы:			
в носоглотке	3,5±0,32	4,8±0,26	<0,05
в легких	5,4±0,35	6,1±0,30	>0,05
Стенозирующий ларинготрахеит	2,2±0,13	3,5±0,23	<0,05

Таблица 5. Влияние арбидола на фагоцитарную активность макрофагов у больных детей

Препарат	Ма-индекс	Ма-число
Арбидол (n = 25)	3,0±1,1	3,1±1,2
	5,9±1,7*	7,3±1,5*
Контроль (n = 22)	3,2±0,9	4,4±1,1
	3,3±1,0	4,1±1,3

Примечание: * — $p < 0,05$; в числителе — до лечения, в знаменателе — после лечения.

вания также была достоверно ниже у детей, получавших арбидол.

Не было выявлено каких-либо побочных реакций на прием препарата, дети принимали его охотно. Не выявлено также и особых различий в гематологических и биохимических показателях у детей в зависимости от терапии, что свидетельствует об отсутствии токсического действия арбидола на функцию их органов и систем.

Подтверждением того, что лечебная эффективность арбидола обусловлена не только вирусингибирующим действием, но и его иммуностимулирующими свойствами, могут быть результаты проведенных иммунологических исследований. Так, если показатель клеточного иммунитета (Е-РОК) в начале заболевания был снижен у всех детей, то после лечения тенденция к его нормализации была особенно выражена у детей, принимавших арбидол. Установлено также, что у детей, принимавших арбидол, наблюдался достоверный ($p < 0,05$) сдвиг Т-лимфоцитов в сторону Т-хелперов в сравнении с контрольной группой детей (57,1% против 33,3% соответственно). Выявлено и влияние изучаемого препарата на фагоцитарную активность макрофагов (табл. 5).

По данным ИФ-исследования мазков-отпечатков со слизистой носа показано, что прием арбидола способствовал сокращению периода обнаружения вирусных антигенов.

Таким образом, на основании клинико-лабораторных исследований нами установлена выраженная лечебная эффективность ремантадина и арбидола у детей школьного и дошкольного возраста при гриппе, вызванном разными серотипами вируса, а также при их сочетании друг с другом, с другими возбудителями ОРВИ и ОРВИ негриппозной этиологии. Прием препаратов способствовал уменьшению частоты лихорадочной реакции и развития осложнений, продолжительности лихорадки, других симпто-

мов интоксикации и всего заболевания в целом. Препараты в использованной дозе способствовали также сокращению периода обнаружения вирусных антигенов на слизистой носа, не оказывали токсического действия на органы и системы детского организма, а арбидол даже обладал иммуностимулирующим эффектом на Т-клеточное звено. Не выявлено ингибирующего влияния препаратов на показатели гуморального иммунитета, на продукцию противовирусных антител и их уровень в крови.

Все вышесказанное позволяет рекомендовать апробированные химиопрепараты к широкому применению в комплексе лечебных средств при гриппе и ОРВИ у детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шаханина И.Л., Болотовская Т.П., Осипова Л.А. Эпидемиол и инфекц болезни 1996; 1: 15—20.
2. Покровский В.И. Вестн РАМН 1994; 11: 3—6.
3. Смородицнев А.А. Грипп и его профил: Рук для врачей. Л 1984; 383.
4. Киселева И.В. Вopr вирусол 1981; 5: 541—543.
5. Бубович В.И., Рязанцева Г.М., Ницулен М.К. Acta Virol 1985; 29: 2: 104—110.
6. Болдасов В.К. Антивирусные вещества. 5 Междунар симп соц стран. Рига 1982; 100—101.
7. Гусева В.М., Калинина Н.А. Химиотер и химиопротил гриппа и ОРЗ: Сб науч тр. Л 1990; 134—135.
8. Лобанова Е.А. Там же; 133—134.
9. Hall C.B., Dolin R., Gala C.L. et al. Pediatrics 1987; 80: 2: 275—282.
10. Thompson J., Fleet N., Lawrence E. Et al. J Med Virol 1987; 21: 3: 249—255.
11. Беллева Л.А., Бурцева Е.И., Слепушкин А.М. и др. Вестн РАМН 1966; 8: 34—37.

Поступила 14.05.97

КАЛЕНДАРЬ МЕЖДУНАРОДНЫХ КОНГРЕССОВ И КОНФЕРЕНЦИЙ

9th EUROPEAN CONGRESS OF CLINICAL MICROBIOLOGY AND INFECTIOUS DISEASES. March 21-24, 1999, Berlin

THIRD SYMPOSIUM ON THE CONTROL OF SURGICAL INFECTIONS. April 14-16, 1999, Florence, Italy

XVII INTERNATIONAL CONGRESS OF CLINICAL CHEMISTRY. June 6-11, 1999, Florence, Italy

21st INTERNATIONAL CONGRESS OF CHEMOTHERAPY. July 4-7, 1999, Birmingham, United Kingdom

RESISTANCE TO ANTIMICROBIAL AGENTS. CONGRESS. October 20-23, 1999, Monte Carlo-Principality of Monaco. France

8th BICON BIENNIAL CONFERENCE ON ANTIINFECTIVE AGENTS AND CHEMOTHERAPY. March 12-15, 2000, Munich

3th EUROPEAN CONGRESS OF CHEMOTHERAPY. May 7-10, 2000, Madrid, Spain

10th EUROPEAN CONGRESS OF CLINICAL MICROBIOLOGY AND INFECTIOUS DISEASES. May 28-31, 2000, Stockholm, Sweden