Ped1(2010).qxd 3/5/10 17:47 Page 72

Иммунотропная терапия острых респираторных вирусных инфекций в педиатрической практике: опыт клинического применения препаратов интерферона-α

А.В.Горелов[1], Л.В.Феклисова[3], Н.М.Грачева[2], Е.В.Каннер[1], О.О.Погорелова[1], Е.Е.Целипанова[3], Ю.Ф.Ше[4], Е.В.Черняева[4]
[1]ФГУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора,
[2]ФГУН Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н.Габричевского Роспотребнадзора,
[3]ГУ МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского,
[4]Биотехнологическая компания ЗАО «Биокард»

Современная статистика по заболеваемости и смертности от инфекционных болезней до сих пор остается крайне неутешительной и не имеет предпосылок к положительной динамике, при этом острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) занимают лидирующие позиции в структуре общей инфекционной заболеваемости у детей. По разным данным, детская смертность от инфекций в России остается одной из самых высоких в мире. Однако и в относительно благополучных странах эпидемическая ситуация вызывает настороженность. Так, сезонные эпидемии гриппа в США ежегодно приводят к 226 тыс. госпитализаций и 36 тыс. смертей, а детская смертность от гриппа за последние 3 года возросла в 5 раз [14].

ОРВИ – это этиологически гетерогенная группа заболеваний, протекающих на фоне интоксикационного синдрома различной степени тяжести и характеризующихся преимущественным поражением органов дыхания. В настоящее время известно более 300 видов различных серотипов возбудителей ОРВИ, среди которых наиболее часто встречаются вирусы гриппа А и В, парагриппа, адено-, корона-, рео- и риновирусы и респираторно-синцитиальный вирус [6]. В значительном числе случаев под маской ОРВИ могут протекать заболевания энтеровирусной (ЕСНО, Коксаки) этиологии, Эпштейна-Барр и цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции, а также ряд бактериальных заболеваний, вызванных пневмококками, менингококками, гемофильной палочкой, моракселлой, пневмотропными биотипами стафилококков и др. [11].

Организм ребенка в силу имеющихся анатомо-физиологических особенностей не обладает достаточным уровнем резистентности к возбудителям инфекционных заболеваний [2, 9]. Высокая частота внутриутробного инфицирования и в целом отягощенный акушерско-гинекологический анамнез у матери, ятрогенные влияния (необоснованное введение γ-глобулина, игнорирование профилактики рахита, длительное применение кортикостероидов), неблагоприятная экологическая обстановка (воздействие диоксинов и фенолов атмосферного воздуха и др.), большое число врожденных пороков развития и генетических заболеваний, сопровождающихся относительным или абсолютным иммунодефицитом, отсутствие приверженности родителей к профилактике и другие факторы формируют определенную предрасположенность детского организма к реализации инфекционной патологии [8, 11].

Иммунитет ребенка имеет ряд характерных особенностей, которые определяют ход его противоинфекционной защиты, выражающихся в относительной незрелости макрофагально-фагоцитарного звена, склонности к незавершенному фагоцитозу, сниженной продукции интерлейкинов и интерферонов, низкой цитотоксической активности CD8+-лимфоцитов и естественных киллеров. Кроме того, в раннем детском возрасте ослаблены процессы активации системы комплемента, синтез антител имеет отсроченный характер, снижена концентрация отдельных классов иммуноглобулинов (особенно IgA) [3]. Перечисленные факторы обусловливают склонность детей раннего и младшего возраста к частым простудным заболеваниям, развитию генерализованных форм инфекционного процесса, легкому возникновению осложнений.

В условиях возрастающей агрессивности инфекционных патогенов, увеличения числа резистентных микроорганизмов, появления новых высокопатогенных вирусных штаммов становится очевидной необходимость поиска новых эффективных и безопасных средств этиопатогенетической терапии ОРВИ у детей. В современной педиатрической практике широкое распространение получили препараты рекомбинантного человеческого интерферона (рчИФН)-α-2b, наиболее часто используемой формой которых являются суппозитории для ректального применения [8]. Несмотря на достаточный опыт успешного клинического использования данных лекарственных средств в педиатрии, у ряда врачей отношение к препаратам ИФН-α остается настороженным в связи с бытующим мнением об их неэффективности и недостаточной безопасности.

Нами было проведено открытое сравнительное проспективное исследование терапевтических эффектов суппозиторных форм препаратов рчИФН-α-2b в комплексной терапии ОРВИ у детей. Первоочередной задачей данного испытания явилось изучение терапевтической эффективности и безопасности препарата Генферон® Лайт (ЗАО «Биокад», Россия), а также его сравнение с препаратом ИФН-α-2b в суппозиториях, содержащим витамины Е и С, в лечении данной группы инфекционно-воспалительных процессов.

Материалы и методы

Исследование осуществлено на базе 3 исследовательских центров: ФГУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора (детское клиническое отделе-

Ped1(2010).qxd 3/5/10 17:47 Page 73

ние, зав. – проф., докт. мед. наук А.В.Горелов), ГУ МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского (детское инфекционное отделение, рук. – проф., докт. мед. наук Л.В.Феклисова) и ФГУН Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н.Габричевского Роспотребнадзора (клинический отдел, рук. – проф., докт. мед. наук Н.М.Грачева).

В исследование было включено 100 детей в возрасте от 2 до 7 лет с установленным диагнозом ОРВИ, продолжительность симптомов у которых не превышала 48 ч. Все больные, включенные в исследование, получали лечение в условиях стационара.

На скрининговом визите оценивалось соответствие пациента критериям включения/невключения, производился сбор анамнеза, полный физикальный осмотр, общий анализ крови, иммунофлюоресцентное исследование (ПИФ) соскобов из нижних носовых ходов на вирусные антигены. Родители больного ребенка подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Равнозначные по возрасту и клиническому диагнозу пациенты были распределены на две группы – основную и сравнения. Первую группу (основную) составили 50 детей с диагнозом ОРВИ, которые получали препарат Генферон® Лайт (125 000 МЕ) параллельно симптоматической терапии. Симптоматическая терапия включала обильное теплое питье, аскорбиновую кислоту в возрастной дозировке, деконгестанты, жаропонижающие препараты (по показаниям). Антибактериальная терапия проводилась только при наличии симптомов смешанной бактериально-вирусной инфекции. Вторую группу (сравнения) составили 50 больных детей с ОРВИ, у которых применялся препарат сравнения в суппозиториях, содержащий 150 000 МЕ рчИФН-α-2b, а также витамины Е и С, ректально 2 раза в сутки в течение 5 дней (также в сочетании с симптоматическим лечением и антибактериальной терапией при наличии соответствующих показаний).

Врачебный осмотр производился ежедневно (в течение 5 дней), его результаты регистрировались в мультипараметрической таблице (МПТ). Степень выраженности симптома оценивалась в баллах (от 0 до 3), что в дальнейшем позволило оценить динамику регресса каждого патологического признака в отдельности.

На 6-й день, по окончании курса лечения, проводили: регистрацию жалоб, тщательное физикальное обследование, общий анализ крови, ПИФ соскобов из нижних носовых ходов. Для определения итогового балла врач подсчитывал сумму баллов по каждому симптому в отдельности и вносил полученные данные в МПТ, регистрировал все случаи развития побочных реакций, наблюдавшихся в процессе применения препарата, а также оценивал приверженность больного к соблюдению терапии.

Через 30 дней после начала лечения врач по телефону опрашивал родителей о случаях болезни ребенка в период, прошедший с момента окончания приема исследуемого препарата.

Безопасность и переносимость исследуемых препаратов оценивали на основании анализа частоты возникновения неблагоприятных явлений у всех больных, получивших хотя бы одну дозу Генферона® Лайт или препарата сравнения.

Эффективность терапии оценивали согласно полученным данным о частоте элиминации возбудителя, регрессе клинических проявлений ОРВИ, наличии осложнений и повторных обращений к врачу, причиной которых служили повторные эпизоды респираторной инфекции. Регрессом симптома считали достижение 0 баллов по МПТ (т.е. полное его отсутствие).

При интерпретации результатов использовали стандартные методы сравнительного анализа и описательной статистики. В зависимости от характера распределения признака применяли параметрический или непараметрический анализ (t-критерий Стьюдента, а также критерии Манна–Уитни и Вилкоксона соответственно). Частотные показатели интерпретировали на основании точного критерия Фишера (ϕ-критерий). Статистически значимыми считались различия при $p<0,05$.

Характеристика исследуемых препаратов

В исследовании оценивали эффективность ректального применения суппозиториев Генферон® Лайт в дозировке 125 000 МЕ и препарата сравнения в суппозиториях*.

Генферон® Лайт – комплексный иммуномодулирующий препарат российской биотехнологической компании «Биокад». В состав данного лекарственного средства входит рчИФН-α-2b 125 000 МЕ и таурин 0,005 г.

ИФН-α-2b является важным звеном врожденного иммунитета и обладает широким спектром иммунотропной активности: его действие в первую очередь направлено на амплификацию клеточно-опосредованных реакций, киллерного потенциала иммунной системы за счет активации CD8+-Т-лимфоцитов и естественных киллеров, стимуляцию макрофагально-фагоцитарных реакций, а также усиление процессов пролиферации В-лимфоцитов и синтеза антител. Противовирусное действие ИФН-α-2b обеспечивается каскадом ферментативных реакций, нарушающих процессы репликации вирусного генома [5, 12]. ИФН-α-2b также способен оказывать опосредованное антибактериальное действие, обусловленное, с одной стороны, потенцированием терапевтического эффекта противомикробных средств, а с другой – повышением продукции оксида азота (NO) и усилением NO-зависимой бактерицидности [10, 13]. Таурин – это серосодержащая аминокислота, метаболит цистеина. Таурин оказывает выраженное антиоксидантное, репаративное, регенераторное, противовоспалительное и антиастеническое действие. Препятствует развитию оксидантного стресса в условиях повышенного содержания активных форм кислорода. Важным терапевтическим свойством таурина является его нейропротективная способность, выражающаяся в первую очередь улучшением метаболических процессов в головном мозге и опосредованным снижением судорожной активности, что оказывается особенно важным в терапии острых инфекционных процессов у детей с отягощенным неврологическим анамнезом или эпизодами фебрильных судорог. Эффективность и безопасность использования таурина подтверждены результатами клинических испытаний и многолетним опытом успешного применения в кардиологии, эндокринологии, офтальмологии и дерматологии, а также в составе смесей для искусственного вскармливания и растворов для парентерального питания [4, 13, 15–17]. Исследователями установлено, что именно благодаря введению таурина в состав препарата Генферон® Лайт удалось добиться не только стабилизации молекулы ИФН, но и повысить его терапевтический потенциал, чем объясняется возможность эффективного использования более низких концентраций данного цитокина [3, 7].

Препарат сравнения в суппозиториях, используемый в рамках данного исследования, – это комплексное иммунотропное лекарственное средство, представленное в форме суппозиториев для ректального применения, активными компонентами которого яв-

* Здесь и далее: в состав препарата сравнения входил рчИФН-α-2b в дозе 150 000 МЕ, а также витамины Е и С.

Ped1(2010).qxd 3/5/10 17:47 Page 74

Таблица 1. Клиническая характеристика больных на скрининговом визите

Симптомы ОРВИ	Генферон® Лайт (n=50)		Препарат сравнения в суппозиториях (n=50)	
	абс.	%	абс.	%
Общие симптомы (вялость, снижение аппетита, головные боли, сонливость)	38	76	36	72
Патология верхних дыхательных путей (ринит, заложенность носа)	33	66	35	70
Патология нижних дыхательных путей (жесткое дыхание, хрипы в легких)	45	90	38	76
Гиперемия ротоглотки	48	96	47	94
Лихорадка	41	82	39	78
Увеличение лимфатических узлов	20	40	22	44
Увеличение миндалин	35	70	42	72
Фебрильные судороги	1	2	0	0
Конъюнктивит	3	6	3	6
Отит	6	12	4	8
Периостит	1	2	0	0
Кандидоз слизистой оболочки рта	0	0	1	2
Пневмония	1	2	0	0
Ларинготрахеит	4	8	2	4
Круп I–II степени	7	14	3	6
Острый гайморит	2	4	1	2
Аденоидит	1	2	0	0
Умеренная гепатомегалия	1	2	1	2
Инфекция мочевыводящих путей	1	2	0	0

Таблица 2. Динамика регресса лихорадки

Показатель	Генферон® Лайт (n=50)			Препарат сравнения в суппозиториях (n=50)		
	1-й день	6-й день	*p*	1-й день	6-й день	*p*
Температура тела, °С (M±SD)	37,8 (SD=0,9)	36,5 (SD=0,14)	>0,05	37,7 (SD=0,95)	36,5 (SD=0,15)	>0,05

ляются рчИФН-α-2b 150 000 МЕ, α-токоферола ацетат 0,055 г и кислота аскорбиновая 0,015 г.

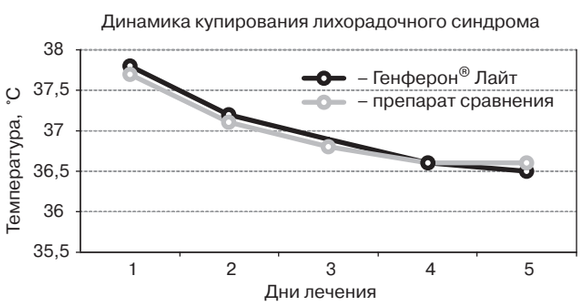
α-Токоферола ацетат (витамин Е) и аскорбиновая кислота (витамин С) представляют собой высокоактивные антиоксидантные средства, оказывающие выраженное мембраностабилизирующее, регенераторное и противовоспалительное действие.

Результаты и обсуждение

Клиническая характеристика больных

Для оценки эффективности изучаемых схем лечения были обследованы 100 детей (69 мальчиков и 31 девочка) с установленным диагнозом ОРВИ, у которых продолжительность симптомов до начала терапии не превышала 48 ч. Возраст участников составил от 2 до 6 лет (медиана 3 года).

Рис. 1. Динамика снижения температуры тела при применении суппозиториев Генферона® Лайт и препарата сравнения в суппозиториях.



При первичном обследовании клиническая характеристика больных обеих групп не имела существенных различий. У большинства пациентов обеих групп зарегистрирован интоксикационный синдром (слабость, вялость, отсутствие аппетита, головная боль и т.п.) различной степени выраженности. Симптомы поражения носоглотки диагностированы более чем у 70% больных, при этом у двоих (4%) детей основной группы и 1 (2%) группы сравнения установлен диагноз острого гайморита, острым аденоидитом страдал 1 (2%) ребенок основной группы.

Лихорадочный синдром наблюдали у 80 детей, при этом средняя температура тела у детей обеих групп не различалась: 37,8°С (SD=0,9) в основной группе и 37,7°С (SD=0,9) в группе сравнения (t-критерий Стьюдента, $p>0,05$). У 1 ребенка основной группы ОРВИ протекала с эпизодом фебрильных судорог.

Воспалительные изменения в глотке наблюдали у большинства заболевших: гиперемия ротоглотки – у 96% основной группы и 94% больных группы сравнения, отечность миндалин – в 70 и 72% случаев соответственно.

Патологические изменения средних и нижних дыхательных путей отмечены в 90% наблюдений в основной группе и у 76% больных группы сравнения, при этом синдром крупа различной степени тяжести диагностирован в 14 и 6% соответственно, ларинготрахеит – в 8 и 4% наблюдений, у 1 ребенка из основной группы была диагностирована очаговая пневмония. Сравнительная характеристика патологического симптомокомплекса ОРВИ у обследованных детей представлена в табл. 1.

Динамика симптомов ОРВИ

При динамическом наблюдении за детьми обеих групп статистически достоверных различий в ско-

Рис. 2. Купирование заложенности носа при лечении препаратом Генферон® Лайт.

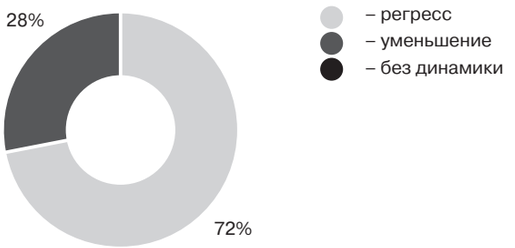


Рис. 3. Купирование заложенности носа у пациентов группы сравнения.

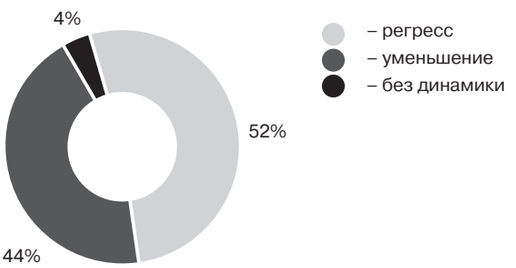
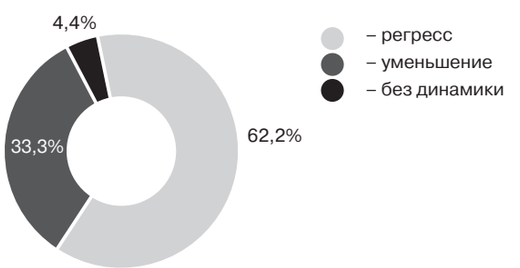


Рис. 4. Количество отделяемого из носа на 5-й день лечения препаратом Генферон® Лайт.



рости купирования лихорадочного синдрома не выявлено. У большинства больных температура тела нормализовалась уже на 3-й день лечения: средние показатели в основной группе составили 36,9°С, а в группе контроля – 36,8°С (p>0,05). После завершения лечения температура тела у всех детей основной группы не превышала нормальных значений, в то время как в группе сравнения субфебрилитет сохранялся у 1 больного (температура тела снизилась с 38,8°С до 37°С). Данные по динамике регресса лихорадки у пациентов обеих групп представлены в табл. 2 и на рис. 1.

Патологические изменения в носоглотке отмечены у 97 детей, при этом у 93 пациентов ОРВИ протекала на фоне умеренного ринита, в то время как у 3 детей был диагностирован острый гайморит и у 1 – острый аденоидит. В ходе лечебных мероприятий купирование заложенности носа достигнуто у 72% пациентов основной группы и 52% больных, получавших препарат сравнения, различия были статистически значи-

Ped1(2010).qxd 3/5/10 17:47 Page 76

Рис. 5. Выраженность ринореи на 5-й день лечения у пациентов группы сравнения.

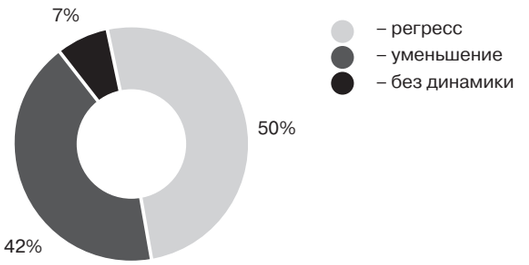


Рис. 6. Купирование явлений фарингита при лечении препаратом Генферон® Лайт.

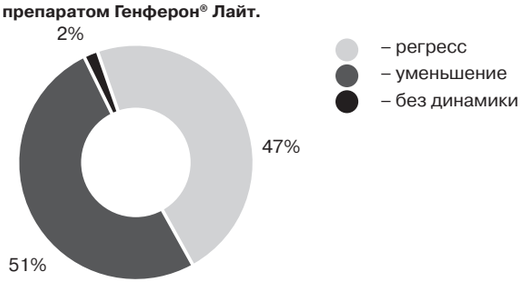


Рис. 7. Купирование явлений фарингита у пациентов группы сравнения.

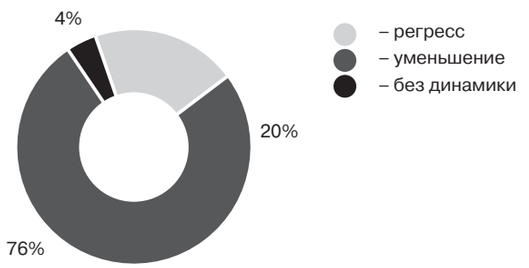
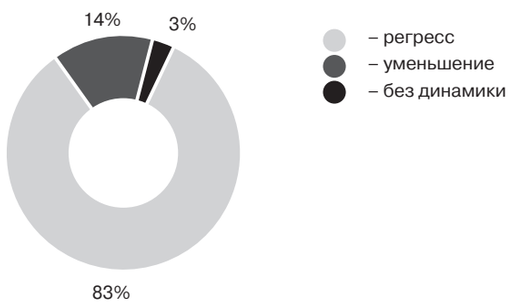


Рис. 8. Отечность миндалин у пациентов на 5-й день лечения препаратом Генферон® Лайт.



мыми (ф-критерий, p=0,04). Заложенность носа уменьшилась у 28 и 44% больных соответственно, отсутствие динамики зарегистрировано у 2 (4%) пациентов группы сравнения (рис. 2, 3). После проведения лечения ринорея прекратилась в основной группе у 28 (62,2%) пациентов, в контрольной группе у 19 (50%) больных (ф-критерий, p=0,18). Уменьшение симптома зарегистрировано у 15 (33,3%) и 16 (42%) больных соответственно. В обеих группах к концу лечения у нескольких пациентов сохранялось небольшое количество слизистого отделяемого из носа (рис. 4, 5): в основной группе у 2 (4,4%), в группе сравнения у 3 (6,6%) детей. Существенных различий между группами в сроках купирования патологических явлений в носоглотке не зарегистрировано.

Катаральные явления в ротоглотке диагностированы у большинства больных обеих групп: ярко выраженная гиперемия и зернистость задней стенки глотки определялась у 99 детей, покраснение и отечность небных миндалин – у 71 ребенка.

После проведения лечения в большинстве случаев была очевидна отчетливая положительная динамика. У пациентов, получавших Генферон® Лайт, симптомы фарингита полностью купировались в 47% случаев, уменьшились у 51% больных, у 1 (2%) ребенка сохранялась умеренно выраженная гиперемия ротоглотки. В группе сравнения регресса удалось достичь в 20% случаев, уменьшение воспалительных явлений в глотке отмечено у 76% больных и в 4% наблюдений изменений в состоянии выявлено не было. Различия в регрессе симптомов фарингита (рис. 6, 7) были статистически достоверными (ф-критерий, p=0,04).

У детей, получавших препарат Генферон® Лайт, по сравнению с пациентами группы сравнения была зарегистрирована статистически более высокая частота наступления регресса симптомов тонзиллита – в 83% и 50% случаев соответственно (ф-критерий, p<0,05). У больных обеих групп в одинаковом проценте (3%) случаев не было выявлено динамики выраженности симптомов тонзиллита (рис. 8, 9).

До начала лечения жалобы на продуктивный кашель предъявляли 52 пациента, при этом отмечен преимущественно слизистый, реже – слизисто-гнойный характер мокроты, количество отделяемого было умеренным. К 5-му дню от начала терапии продуктивный кашель был купирован у 52% больных основной группы и 41% пациентов группы сравнения (ф-критерий, p=0,25). У остальных больных (48 и 59% соответственно) после лечения сохранялся редкий кашель с выделением небольшого количества мокроты слизистого характера.

К моменту назначения препаратов ИФН потребность в проведении симптоматической терапии кратностью 2–3 раза в сутки испытывали 98 включенных в исследование детей. К 5-му дню лечения ее необходимость исчезла у 40% больных основной группы и 29% пациентов группы сравнения (статистических различий нет, ф-критерий, p=0,3). Потребность в применении лекарственных средств не более 1 раза в сутки сохранилась у 18 и 32% детей соответственно. Динамика купирования патологических проявлений ОРВИ представлена в табл. 3.

Таким образом, к моменту окончания лечения у большинства детей обеих групп отмечено исчезновение основных симптомов ОРВИ. У пациентов основной группы достоверно быстрее купированы явления фарингита и тонзиллита (гиперемия и зернистость задней стенки глотки, покраснение, отечность небных миндалин).

Сроки регресса симптомов ОРВИ

Анализ данных МПТ позволяет сделать вывод о том, что наиболее часто регресс патологических симптомов ОРВИ наступал в последние дни лечения. В отдельных случаях при сравнительной оценке сроков исчезновения признаков ОРВИ были выявлены статистически достоверные различия.

Так, на 4-й день лечения заложенность носа купирована у 16% больных основной группы и 12,5% пациен-

Ped1(2010).qxd 3/5/10 17:47 Page 77

Таблица 3. Динамика основных симптомов ОРВИ и потребности в проведении симптоматической терапии (в %) у детей основной группы (ОГ; n=50) и группы сравнения (ГС; n=50)

Симптом ОРВИ	До лечения		После лечения					
			регресс симптома		уменьшение симптома		без динамики	
	ОГ	ГС	ОГ	ГС	ОГ	ГС	ОГ	ГС
Заложенность носа	98	96	72*	52*	28	44	0	4
Отечность миндалин	70	72	83*	50*	14	47	3	3
Покраснение задней стенки глотки*	98	100	47*	20*	51	76	2	4
Количество отделяемого из носа	90	76	62,2	50	33,3	42	4,4	6,6
Наличие мокроты	50	70	52	41	48	59	0	0
Использование симптоматической терапии	100	96	40	29	18	32	42	39

*Различия между группами в частоте регресса симптома статистически достоверны (p<0,05).

тов группы сравнения, на 5-й день лечения – у 71 и 50% соответственно (ϕ-критерий, p=0,04). Динамика регресса данного симптома представлена на рис. 10.

Отечность миндалин купирована в основной группе на 2-й день лечения у 2 (6%) больных, на 3-й день у 1 (3%), на 4-й день у 7 (20%), на 5-й день у 17 (49%) пациентов. В группе сравнения – у 1 (3%) больного на 2-й день, у 5 (14%) на 3-й день, у 4 (11%) на 4-й день и у 8 (22%) больных на 5-й день. К моменту окончания терапии купирование данного симптома у пациентов основной группы отмечено достоверно чаще (ϕ-критерий, p<0,01). Динамика регресса отечности миндалин представлена на рис. 11.

Покраснение задней стенки глотки на 3-й день купировано у 3 (6%) пациентов основной группы и 1 (2%) ребенка группы сравнения, на 4-й день – у 3 (6%) пациентов, получавших Генферон® Лайт, на 5-й день – у 17 (34,7%) и 7 (14,6%) больных соответственно (рис. 12). Таким образом, к моменту окончания лечения регресс гиперемии ротоглотки в основной группе наступал достоверно чаще (ϕ-критерий, p<0,05).

Патологическое отделяемое из носа в основной группе не определялось к 4-му дню у 12% пациентов и на 5-й день терапии у 49% больных, в контрольной – у 16 и 31% соответственно (рис. 13). При сравнительной оценке частоты регресса данного симптома в группах установлено, что включение препарата Генферон® Лайт в состав комплексной терапии ОРВИ статистически чаще сопровождается купированием ринореи (ϕ-критерий, p<0,01).

Потребность в симптоматическом лечении в основной группе к моменту окончания лечения в целом исчезла у 40% пациентов, в контрольной – у 30% (см. рис. 14). Несмотря на то что к 5-му дню необходимость назначения симптоматической терапии в группах была одинаковой, у больных, получавших Генферон® Лайт, уже на 3-й день лечения потребность в дополнительных лекарственных средствах была достоверно ниже (ϕ-критерий, p=0,05).

Результаты количественной оценки выраженности симптомов ОРВИ

Для оценки общей динамики симптомов ОРВИ проанализированы результаты итогового балла, который представлял собой сумму баллов по каждому симптому в соответствии с данными МПТ.

Наглядно динамика итогового балла представлена на рис. 15. До лечения в группе детей, получавших Генферон® Лайт, итоговый балл (медиана и интерквартильный размах) составил 11 (10–14), что статистически не отличалось от показателей в группе сравнения – 10 (9–13) баллов (критерий Манна–Уитни, p=0,1), в то время как после лечения итоговый

Рис. 9. Отечность миндалин у пациентов группы сравнения на 5-й день лечения.

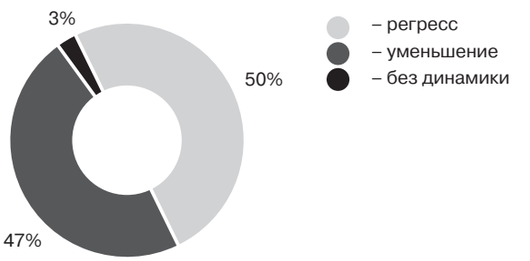


Рис. 10. Динамика купирования заложенности носа в исследуемых группах.

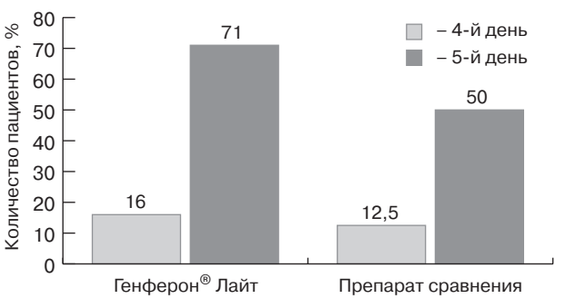
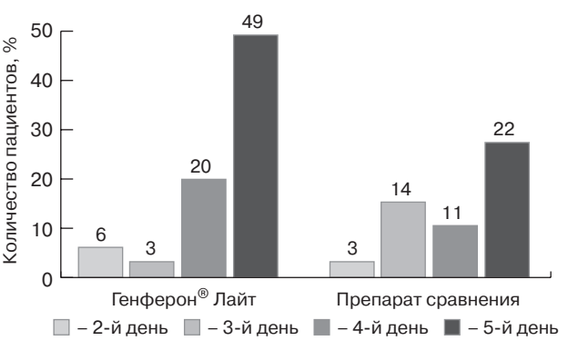


Рис. 11. Динамика регресса отечности миндалин.



Ped1(2010).qxd 3/5/10 17:47 Page 78

Рис. 12. Динамика регресса гиперемии ротоглотки.

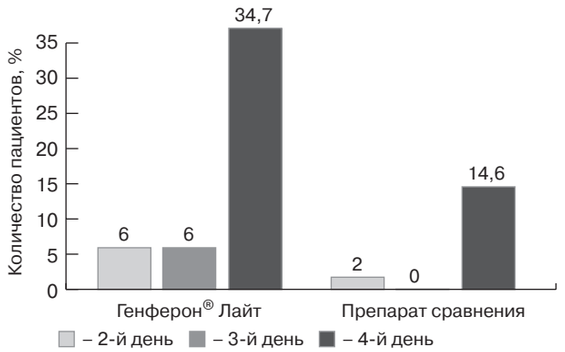


Рис. 13. Динамика купирования ринореи.

балл был статистически достоверно ниже в группе больных, получавших Генферон® Лайт, – 3 (1–5) и 4 (2–6) баллов соответственно (критерий Манна–Уитни, p=0,045).

Элиминация возбудителя

В основной группе возбудители ОРВИ до начала лечения были выявлены у 27 детей, из них у 24 – один вирус (вирус гриппа А, аденовирус, риновирус, РС-вирус, вирус парагриппа), у 2 детей определено сочетание РС-вируса и риновируса, у 1 – РС-вируса и аденовируса, у 1 – аденовируса и парагриппа. В контрольной группе вирусы выявлены у 28 больных, из них у 22 – 1 вид возбудителя (вирус гриппа А, аденовирус, риновирус, РС-вирус, вирус парагриппа) и у 6 – по 2 вида возбудителей (РС-вирус и парагрипп, РС-вирус и аденовирус, аденовирус и парагрипп). У остальных детей результаты ПИФ оказались отрицательными.

После окончания лечения в основной группе вирусные агенты не обнаружены у 23 (85%) из 27 больных. У 4 (15%) больных возбудители продолжали выявляться (у 1 больного – РС + аденовирус, у 1 – риновирус, у 3 – вирус парагриппа). В контрольной группе элиминация достигнута у 18 (64%) из 28 больных, у 10 (36%) вирус сохранялся.

Таким образом, элиминация возбудителя отмечалась в основной группе чаще (85% случаев), чем в группе сравнения (64%). Однако при статистическом анализе достоверных различий не выявлено (ϕ-критерий, p=0,07).

Динамика показателей гемограммы

В 1-й день лечения у 53 детей обеих групп в крови определено повышенное содержание лейкоцитов (64% пациентов основной группы и 42% больных группы сравнения), у 2 пациентов лейкоцитоз регистрировали на фоне снижения уровня гемоглобина. Средние показатели лейкоцитоза (медиана и интерквартильный размах) у больных основной группы составили $11{,}6\times10^9$/л (10,0–14,7) и $11{,}4\times10^9$/л (10,4–14,0) в группе сравнения. Скорость оседания эритроцитов была повышена у 18,7% пациентов группы Генферона® Лайт и в 28,6% наблюдений в контрольной группе.

К моменту окончания лечения (на 5-й день) патологические изменения в гемограмме исчезли в подавляющем большинстве случаев. Уровень лейкоцитов был нормализован у 81,2% больных, получавших Генферон® Лайт, и у 71,4% пациентов группы сравнения (статистических различий нет, ϕ-критерий, p=0,3), уменьшение степени лейкоцитоза зарегистрировано в 15,6 и 19% случаев соответственно. У 1 ребенка основной группы и 2 больных группы сравнения на 5-й день отмечено незначительное увеличение лейкоцитоза, которое, однако, не было связано с ухудшением соматического статуса.

Отдаленная оценка эффективности терапии

После выписки из стационара у большинства детей обеих групп (81 из 100) не наблюдали каких-либо симптомов перенесенного респираторного заболевания. Некоторые проявления ОРВИ (субфебрилитет, покашливание, небольшое количество отделяемого из носа) сохранялись у 8 (16%) больных основной группы и 7 (14%) больных группы сравнения.

Через 30 дней после начала лечения с целью выявления повторных эпизодов ОРВИ родители пациентов были опрошены по телефону. Повторные обращения по поводу симптомов острого респираторного заболевания в течение 30 дней с момента выписки были зафиксированы в основной группе у 8 (16%), в группе контроля – у 12 (24%) детей (ϕ-критерий, p=0,2). У 1 ребенка из основной группы повторное обращение к врачу было связано с ветряной оспой.

У 1 больного из основной группы, у которого на момент выписки сохранялись субфебрильная температура и катаральные явления в ротоглотке, возникло осложнение ОРВИ в виде отита, в связи с чем лечение было расценено как неэффективное. Отит был купирован в течение нескольких дней на фоне приема антибактериальных препаратов (цефазолин в возрастной дозировке в течение 5 дней). В то же время у 1 больного из группы сравнения на фоне ОРВИ развилась клиника острого обструктивного бронхита (при сохранении лихорадки и других симптомов токсико-инфекционного синдрома). Данное состояние было расценено как осложнение заболевания. Применение стандартной антибактериальной терапии (цефазолин в возрастной дозировке в течение 5 дней) позволило купировать явления бронхита, исходом явилось выздоровление. У остальных детей обеих групп осложненного течения ОРВИ не наблюдали.

Переносимость исследуемых препаратов

Все пациенты, включенные в исследование, получили полный курс лечения как Генфероном® Лайт, так и препаратом сравнения. Ректальное введение суппозитория не вызывало у детей возникновения болезненных ощущений или других местных и общих патологических явлений. Не зарегистрировано ни одного случая развития побочных реакций, связанных с приемом исследуемых препаратов, что свидетельствует о безопасности применения данных лекарственных средств в педиатрии.

Обсуждение

В проведенном исследовании мы оценивали эффективность и безопасность применения препарата Ген-

Ped1(2010).qxd 3/5/10 17:47 Page 79

ферон® Лайт в дозе 125 000 МЕ 2 раза в сутки в течение 5 дней в комплексной терапии ОРВИ у детей.

К моменту окончания терапии у абсолютного большинства детей, получавших Генферон® Лайт, не только не зарегистрировано каких-либо признаков респираторного заболевания, но и была достигнута элиминация вирусного агента. В тех случаях, когда на 5-й день лечения у больных сохранялись отдельные симптомы ОРВИ, степень их выраженности была значительно ниже первоначального уровня.

Применение Генферона® Лайт не сопровождалось возникновением каких-либо побочных явлений. Топическую интерферонотерапию одинаково хорошо переносили все больные, а ректальное введение не вызывало возникновения патологических изменений ни местно, ни в соматическом статусе пациентов, что обеспечило высокую комплаентность.

Важной задачей проведенного исследования также являлось сравнение препарата Генферон® Лайт с другим препаратом рчИФН-α-2b в суппозиториях, содержащим ИФН, аскорбиновую кислоту и витамин Е. Установлено, что включение суппозиторных форм препаратов рчИФН-α-2b в комплексную терапию респираторных инфекций у детей в одинаковой степени способствует улучшению общего состояния пациентов, купированию основных симптомов заболевания и элиминации этиологического агента.

В ряде случаев у пациентов основной группы и группы сравнения были зарегистрированы статистически достоверные различия в частоте исчезновения отдельных симптомов. Так, включение в стандартный терапевтический алгоритм препарата Генферон® Лайт способствовало купированию заложенности носа, катаральных явлений в ротоглотке и степени выраженности патологических изменений в совокупности у большего числа больных, чем использование активного препарата сравнения (φ-критерий, $p<0,05$).

При динамическом наблюдении за больными установлена некоторая закономерность в сроках исчезновения отдельных симптомов, в части случаев характеризовавшаяся наличием статистически достоверных различий. Так, к 5-му дню лечения у больных основной группы регресс катаральных явлений в ротоглотке, заложенности носа и ринореи наступал достоверно чаще (φ-критерий, $p<0,05$), кроме того, отечность миндалин у детей, получавших Генферон® Лайт, имела выраженную тенденцию к более быстрому исчезновению. Начиная с 3-го дня терапии пациенты основной группы реже нуждались в назначении дополнительных лекарственных средств (деконгестантов, сосудосуживающих и жаропонижающих средств). К моменту окончания терапии потребность в проведении симптоматической терапии у пациентов обеих групп исчезла приблизительно в половине случаев, у остальных пациентов ее кратность уменьшилась до 1 раза в сутки.

Анализ результатов проведенного исследования свидетельствует о положительном влиянии ИФН-терапии не только на субъективные данные и соматический статус, но и на лабораторные показатели. Так, у большинства детей, у которых до начала лечения был выявлен 1 возбудитель ОРВИ или несколько, после окончания терапии была зарегистрирована их полная элиминация, что позволило свести к минимуму частоту возникновения повторных эпизодов ОРВИ. Изменения в общем анализе крови, выражавшиеся в первые дни заболевания высоким содержанием лейкоцитов и снижением уровня гемоглобина, одинаково хорошо купировались у пациентов обеих групп. Лишь у 1 больного группы сравнения как до, так и после проведения лечения сохранялась анемия легкой степени.

Осложнения ОРВИ развились у 1 больного основной группы и 1 ребенка, получавшего активный препарат сравнения (острый отит и острый обструктивный бронхит, соответственно). Данные состояния протекали в среднетяжелой форме и купировались стандартной антибактериальной терапией.

Рис. 14. Уменьшение потребности в симптоматической терапии.

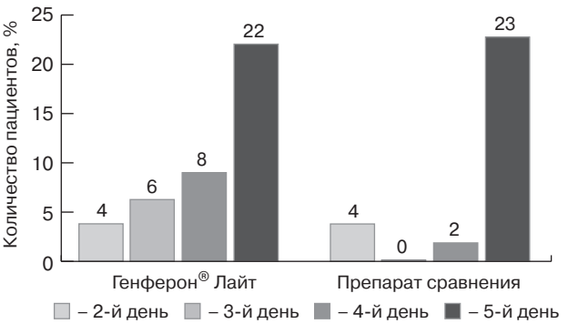
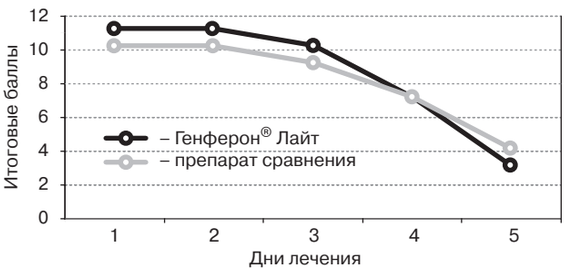


Рис. 15. Общая динамика симптомов ОРВИ (в баллах) в исследуемых группах.



Исследуемые препараты одинаково хорошо переносились пациентами обеих групп. Ни у одного больного не было зарегистрировано случаев развития побочных явлений.

Таким образом, можно заключить, что применение препаратов рчИФН-α-2b в суппозиториях способствует повышению эффективности лечебных мероприятий при ОРВИ у детей, хорошо переносится всеми больными и не вызывает развития нежелательных явлений.

Выводы

Анализ полученных нами данных свидетельствует о том, что исследуемые препараты являются эффективными средствами терапии ОРВИ у детей. Использование инновационных препаратов ИФН позволяет улучшить результаты лечения и расширить сферу терапевтического применения лекарственных средств этой группы.

Генферон® Лайт, являющийся представителем новой генерации топических препаратов ИФН-α, обладает выраженным иммуномодулирующим, противовирусным и противовоспалительным действием и по сравнению с применяемыми аналогами обладает достоверно более высокой эффективностью в купировании отдельных симптомов ОРВИ. Результаты динамического наблюдения свидетельствуют о том, что включение препарата Генферон® Лайт в состав комплексной терапии ОРВИ способствует более быстрому устранению основных проявлений заболевания.

Благодаря введению в состав Генферона® Лайт сульфаминокислоты таурина удалось достичь стабилизации и повышения биоактивности молекулы ИФН при ее попадании в биологические среды, что обусловли-

Ped1(2010).qxd 3/5/10 17:47 Page 80

вает возможность эффективного использования несколько более низких дозировок данного цитокина.

Лекарственная форма в виде суппозиториев обеспечивает простой и безболезненный способ применения ИФН, особенно ценный в педиатрической практике. Опыт клинического использования препарата Генферон® Лайт свидетельствует о безопасности данного лекарственного средства для детей.

Высокая эффективность и безопасность препарата, а также возможность снижения уровня медикаментозной нагрузки позволяют рекомендовать препарат Генферон® Лайт для лечения ОРВИ у детей разных возрастных групп.

Литература
1. Горелов А.В., Грачева Н.М., Феклисова Л.В., Погорелова О.О. «Результаты сравнительного исследования эффективности и безопасности препаратов интерферона-альфа в суппозиториях у детей, больных острыми респираторными вирусными инфекциями», Научно-практический журнал Российского общества инфекционистов «Инфекционные болезни», №3/2009.
2. Зайцева О.В., Щербакова М.Ю. Острые респираторные заболевания у детей: современные аспекты лечения и профилактики. Пособие для врачей. М., 2003.
3. Зайцев А.А., Клочков О.И., Горелов А.В. Острые респираторные вирусные инфекции: перспективы противовирусной терапии. Вестн. семейной мед. 2009; 5.
4. Кахновский И.М., Королева Т.В., Захарченко В.Н., Ларионов С.М. Таурин в лечении сахарного диабета. Клин. фармакол. и тер. 1997 том 6 №3.
5. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб.: Фолиант, 2008; с. 23–36.
6. Ключников С.О., Зайцева О.В., Османов И.М. и др. Острые респираторные заболевания у детей. Пособие для врачей. М., 2009.
7. Коколина В.Ф, Баринова А.М., Рубец Е.И., Антюхова О.В., Бычкова О.С «Использование препарата Генферон Лайт в лечении урогенитальных инфекций у подростков», ж. «Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии», №2/2009.
8. Малиновская В.В., Деленян Н.В., Ариненко Р.Ю., Мешкова Е.Н. Виферон. Руководство для врачей. М., 2001.
9. Самсыгина Г.А. и др. Инфекции респираторного тракта у детей раннего возраста. М., 2005.
10. Серебряная Н.Б. Возможности применения интерферона-альфа в терапии различных заболеваний. Актуал. пробл. мед. 2002; 4: 13–4.
11. Учайкин В.Ф. Руководство по инфекционным заболеваниям у детей. М.: ГЭОТАР Медицина, 1998.
12. Ярилин А.А. Основы иммунологии. М.: Медицина, 1999.
13. Guidotti LG, McClary H, Loudis JM, Chisari FV. Nitric Oxide Inhibits Hepatitis B Virus Replication in the Livers of Transgenic Mice. J Exper Med 2000; 191 (7): 1247–52.
14. Lyn Finelli et al. Influenza-Associated Pediatric Mortality in the United State: Increase of Staphylococcus aureus Coinfection. J Pediatrics 2008; 122: 805–11.
15. Marcinkiewich J. Taurine bromamine: a new therapeutic option in inflammatory skin diseases. Pol Arch Med Wewn 2009; 119 (10): 673–6.
16. Nakajima Y, Osuka K, Seki Y, Gupta RC, Hara M, Takayasu M, Wakabayashi T. Taurine reduces inflammatory responses after spinal cord injury. J Neurotrauma 2009.
17. Shiny K.S., Kumar S.H., Farvin K.H., Anandan R., Devadasah K. Protective effect of taurine on myocardial antioxidant status in isoprenaline-induced myocardial infarction in rats. J Pharm Pharmacol 2005; 57 (10): 1313–7.

Перспективы использования будесонида в детской респираторной медицине

И.К.Волков
Кафедра и клиника детских болезней ММА им. И.М.Сеченова

Респираторные заболевания являются самой частой патологией детского возраста. Наибольшие проблемы в диагностике и терапии представляют хронические заболевания органов дыхания, среди которых выделяется бронхиальная астма (БА) – самое частое хроническое заболевание легких. Противовоспалительная терапия играет ключевую роль в базисной терапии БА. Ингаляционные кортикостероиды (ИГКС) являются наиболее эффективными противовоспалительными препаратами для лечения в первую очередь среднетяжелых и тяжелых вариантов БА, поэтому рекомендуются как препараты первой линии для лечения астмы у детей и взрослых [1].

Интерес к применению этих препаратов возник в 1980-х годах, когда была разработана концепция патогенеза БА, в основе которого лежит хроническое аллергическое воспаление бронхов, сопровождающееся их гиперреактивностью [1]. Воспаление бронхов является главной отличительной чертой БА и характеризуется дисплазией и десквамацией эпителия, увеличением числа бокаловидных желез, миграцией воспалительных клеток и продукцией различных медиаторов. Воспалительный процесс затрагивает все структуры стенки бронха: эпителиальный покров, базальную мембрану, бронхоассоциированные лимфоидные узлы, сосуды, гладкие мышцы, причем каждая из указанных структур реагирует по-своему. Длительное аллергическое воспаление может приводить к структурным изменениям стенки дыхательных путей, гипертрофии гладких мышц, утолщению базальной мембраны, снижению эластичности сосудов, отложению коллагена, изменению соотношения эпителиальных и бокаловидных клеток в пользу последних. Описываемая морфологическая картина в значительной степени специфична для БА. Воспаление носит персистирующий характер и сохраняется в интервалах между обострениями [1–3].

Противовоспалительный эффект ИГКС связан с их ингибирующим действием на клетки воспаления и их медиаторы, включая продукцию цитокинов, вмешательство в метаболизм арахидоновой кислоты,