

«Кипферон, суппозитории» в лечении детей, больных острыми респираторными заболеваниями

Л.В.Феклисова¹, В.И.Шебекова¹, Е.Е.Целипанова, С.С.Афанасьев², В.А.Алешкин², Н.С.Матвеевская², О.Г.Ефимова, Н.А.Савицкая

¹Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф.Владимирского;

²Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н.Габричевского
Министерства здравоохранения РФ

В статье изложены результаты применения препарата «Кипферон, суппозитории» для ректального введения, содержащего комплексный иммуноглобулиновый препарат (КИП) и рекомбинантный альфа-2-интерферон, при лечении острых вирусно-бактериальных респираторных инфекций. У 30 детей, получавших препарат, сокращалась продолжительность клинических проявлений, особенно катаральных симптомов в ротоносоглотке, повышался уровень сывороточного ИФН, и интерферона (при тяжелой форме) и sIgA в слюне и появлялась тенденция к восстановлению микробиотоза слизистых оболочек.

Ключевые слова: дети, острые респираторные инфекции, лечение, Кипферон, суппозитории

«Kipferon, suppositories» in treatment of children suffering from acute respiratory diseases

L.V.Feklisova¹, V.I.Shebekova¹, E.E.Tselipanova, S.S.Afanasyev², V.A.Aleshkin², N.S.Matveyevskaya², O.G.Yefimova, N.A.Savitskaya

¹M.F.Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute;

²G.N.Gabrichovsky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology,
Ministry of Public Health of the Russian Federation

The article presents the results of using the preparation «Kipferon, suppositories» for rectal introduction, which contain a complex immunoglobulin preparation (CIP) and recombinant alpha-2-interferon, for treating acute viral-bacterial respiratory infections. In 30 children who received this preparation, the duration of clinical manifestations, especially catarrhal symptoms in the stomatorhinopharynx, decreased, the level of the serum interferon, and interferon (in severe forms) and sIgA in the saliva increased, and microbiocenosis of the mucous membranes tended to restore.

Key words: children, acute respiratory infections, treatment, Kipferon, suppositories

После первых сообщений об открытии интерферона (ИФН), и серии экспериментальных работ и клинических исследований были обнаружены его противовирусные свойства и преимущественное действие при заболеваниях с поражением органов дыхания [1]. Однако последующие работы показали отчетливый клинический эффект при использовании ИФН в группе часто болеющих детей (ЧБД), в том числе у больных с измененным иммунологическим статусом, заболевания у которых протекали с бактериальными осложнениями [2, 3]. Оказалось, что положительное действие оказывают интерфероновые препараты, не только введенные непосредственно на слизистые оболочки верхних дыхатель-

ных путей, но и парентерально и ректально, что свидетельствует об иммунорегулирующем влиянии ИФН на организм больного в целом. В представителе нового поколения комбинированных интерфероновых препаратов «Кипферон, суппозитории» сочетается действие рекомбинантного интерферона-2 с комплексным иммуноглобулиновым препаратом (КИП), что позволяет предполагать потенцирование их защитных свойств.

Целью работы является: клинико-лабораторная оценка эффективности применения «Кипферон, суппозитории» в комплексном лечении детей, больных острыми респираторными заболеваниями.

Для корреспонденции:

Феклисова Людмила Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением детских инфекционных болезней МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского

Адрес: 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2

Телефон: (095) 268-2226

Статья поступила 26.09.2003 г., принята к печати 22.12.2003 г.

Пациенты и методы

В детской клинической больнице Св. Владимира наблюдалось 60 больных, в возрасте от 3 до 14 лет, госпитализированных для лечения острой респираторной инфекции. Из них у 26 пациентов ОРВИ протекала без осложнений,

Таблица 1. Характеристика сравниваемых групп

Признаки	Основная группа, n = 30		Группа сравнения, n = 30	
	абс.	%	абс.	%
Возраст:				
3–7 лет	17	56,7	16	53,3
8–14 лет	13	43,3	14	46,7
Диагноз:				
ОРВИ	12	40	14	46,7
ОРВИ, круп I–II	10	33,3	8	26,7
ОРВИ, бронхит	8	26,7	8	26,7
Преморбидный фон:				
частые ОРВИ	3	10	4	13,3
пищевая и лекарственная аллергия	3	10	3	10
Тяжесть состояния:				
тяжелое	5	16,7	4	13,3
среднетяжелое	25	83,3	26	86,7
День болезни на момент госпитализации	2,8 ± 0,2		2,9 ± 0,24	

По всем сравниваемым признакам разница не достоверна ($p > 0,05$).

у 18 осложнялась крупом I–II степени, у 16 – бронхитом. Преобладала среднетяжелая форма болезни, установленная у 51 ребенка, тяжелая была у 9 детей. В анамнезе у 6 пациентов имелись сведения об аллергических реакциях на пищевые продукты или лекарственные препараты, 7 были отнесены к группе часто болеющих (ЧБД).

При поступлении (на 1–3 день болезни) всем больным назначалась общепринятая для отделения симптоматическая и патогенетическая терапия, включавшая (при необходимости) и антибиотики, преимущественно пенициллинового ряда, реже цефазолин. Методом случайной выборки больные были распределены на 2 равные группы, по 30 человек (основная группа) и не получавших (контрольная) препараты, сопоставимые по возрасту, отягощенности преморбидного статуса, тяжести заболевания и сроку госпитализации (табл. 1).

Больные основной группы наряду с общепринятой терапией получали «Кипферон, суппозитории» по 1 свече 2 раза в день в течение 5 суток. Препарат содержал 500 тыс. МЕ рекомбинантного человеческого интерферона-2b и 60 мг комплексного иммуноглобулинового препарата (КИП). Для оценки клинко-лабораторной эффективности применения препарата проводилось сравнение продолжительности симптомов интоксикации, местных проявлений и лабораторных показателей. Помимо общепринятых анализов периферической крови и мочи исследовались уровни сывороточного и секреторного (в слюне) интерферона, показатели иммуноглобулинов, микрофлора аспириата трахеи. Все исследования выполнены дважды – до и после применения «Кипферон, суппозитории» и в те же сроки у больных, не получавших препарата. Уровни классов иммуноглобулинов А, М, G в крови и слюне, sIgA в слюне определялись общепринятым методом, по Манчини; исследовался количественный и качественный состав флоры из аспириата трахеи; содержание интерферона определялось количественным методом с уточнением его защитного титра, предотвращавшего цитолитическое действие вируса в культуре клеток.

Результаты исследования и их обсуждение

Побочные реакции на введение препарата отсутствовали. Сопоставление клинических проявлений показало, что пре-

парат «Кипферон, суппозитории» оказывал положительный эффект, уменьшая продолжительность основных симптомов ОРВИ (табл. 2). Особенно отчетливо видно его влияние на обратную динамику местных проявлений ОРВИ, исчезнувших, в среднем, в 1,5 раза быстрее.

Однако обратное развитие симптомов стеноза гортани и признаков интоксикации (вялость, снижение аппетита), происходило в одни и те же сроки и в основной и в контрольной группах.

Продолжительность пребывания в стационаре в обеих группах была одинаковой ($p > 0,05$), с некоторым укорочением койкодня в основной группе ($7,1 \pm 0,37$ и $8,23 \pm 0,56$ соответственно).

Таким образом, применение препарата «Кипферон, суппозитории» в комплексной терапии ОРВИ у детей, положительно влияло на течение болезни, в особенности местных ее проявлений, хрипов в легких, сокращая продолжительность гинеремии ротоглотки, ринита, кашля на 1,5–2 дня. В меньшей степени было выражено действие препарата на продолжительность других симптомов заболевания.

Как уже было сказано, мы изучили влияние «Кипферон, суппозитории» на уровень сывороточного интерферона и секреторного ИФН в слюне у 60 больных. Как следует из табл. 3, средний уровень ИФН в крови до лечения в основной и группе сравнения был одинаковым и составил $48,73 \pm 9,78$ МЕ и $40,93 \pm 9,49$ МЕ, соответственно ($p > 0,05$). Кроме того, не выявлено достоверного различия по числу больных детей с первоначальным уровнем ИФН от 2-х до 20 МЕ/мл, 32–64 МЕ/мл и > 64 МЕ/мл ($p > 0,05$). Таким образом, до начала лечения показатели уровня ИФН в основной и контрольной группах были сопоставимы.

Сывороточный или эндогенный ИФН является объективным суммарным показателем смеси α -, β - и γ -ИФН. Дефицит ИФН рассматривается как одно из важных проявлений иммунодефицита [2]. При значительном индивидуальном разбросе у 90% здоровых людей титры циркулирующего ИФН не превышают фоновых значений. Диапазон разброса в 2–4 и более раз у здоровых лиц обусловлен общей индивидуальной иммунореактивностью. Установлена взаимосвязь между титрами ИФН и тяжестью и течением инфекционного процесса.

Таблица 2. Симптомы заболевания и их диагностика при применении «Кипферон, суппозитории» и без него

Симптомы	Основная группа, n = 30			Группа сравнения, n = 30			p
	абс.	%	длительность (дни)	абс.	%	длительность (дни)	
Лихорадка:							
37–38° С	19	63,3	1,77 ± 0,14	17	56,7	2,19 ± 0,21	< 0,05
38,1–39° С	7	23,3		9	30		
Интоксикация	19	63,3	1,2 ± 0,61	20	66,7	1,4 ± 0,31	< 0,05
Гиперемия ротоглотки	30	100	4,4 ± 0,15	30	100	6,3 ± 0,35	< 0,05
Ринит	30	100	4,06 ± 0,15	30	100	5,43 ± 0,33	< 0,05
Кашель	29	96,7	4,31 ± 0,23	27	90	6,33 ± 0,38	< 0,05
Хрипы в легких	12	40	3,58 ± 0,53	11	36,7	5,36 ± 0,53	< 0,05
Одышка	16	53,3	1,19 ± 0,10	9	30	1,22 ± 0,15	> 0,05
Купирование стеноза	10	33,3	1,2 ± 0,13	8	26,7	1,14 ± 0,17	> 0,05
Койкодень			7,10 ± 0,37			8,23 ± 0,56	> 0,05
Курс лечения препаратом, дни			5,23 ± 0,11			0	

p – уровень достоверности различий.

Таблица 3. Уровень интерферона в крови до лечения «Кипфероном, суппозитории» и после его отмены у больных обеих групп

Колебания уровня интерферона, МЕ/мл	До лечения		Группа сравнения,	
	Основная группа, n = 30		n = 30	
	абс.	%	абс.	%
От 2 до 20	11	36,7	17	56,7
От 32 до 64	14	46,7	10	33,3
Больше 64	5	16,7	3	10
Средний уровень	48,73 ± 9,78		40,93 ± 9,49	
Колебания уровня интерферона, МЕ/мл	После лечения		Группа сравнения,	
	Основная группа, n = 30		n = 30	
	абс.	%	абс.	%
Прирост:	16	53,3	11	36,6
в 2–4 раза	9	30	10	33,3
в 8–16 раз	4	13,3	1	3,3
в 20–32 раза	2	6,7	0	0
в 64 раза	1	3,3	0	0
Отсутствие колебаний уровня	5	16,7	7	23,3
Снижение:	9	30	12	40
в 2–4 раза	5	16,7	6	20
в 8–16 раз	2	6,7	3	10
в 32–64 раза	2	6,7	3	10
Средний уровень	70,13 ± 13,55		30,0 ± 4,08	

После пятидневного курса лечения препаратом «Кипферон, суппозитории» (табл. 3) средний уровень ИФН в крови пациентов значительно повысился и составил $70,13 \pm 13,55$ МЕ/мл против $48,73 \pm 9,78$ МЕ/мл в начале заболевания. В то же время в контрольной группе средний уровень ИФН напротив снизился до $30,0 \pm 4,83$ МЕ/мл, то есть стал более чем в 2 раза ниже, чем в основной группе. Повышение уровня ИФН в крови в процессе лечения препаратом отмечено у 16 (53,3%) детей, при высокой (до 64 раз) кратности его. В группе сравнения повышение уровня ИФН регистрировалось реже – у 11 (36,6%) пациентов ($p > 0,05$), а кратность повышения почти у всех – 10 (33,3%) составляла не более 2–4 раз. Снижение уровня ИФН крови выявлено у 30% (9 чел) детей основной группы и у 40% (12 чел) – группы контроля ($p > 0,05$).

Таким образом, у детей, получивших «Кипферон, суппозитории», при выписке из стационара средний уровень сыровороточного интерферона был в 2 раза выше, в 1,4 раза чаще встречались больные, у которых регистрировалось его повышение, и также в 1,4 раза выше была кратность его прироста, чем в контрольной группе.

При изучении уровня секреторного интерферона в слюне оказалось, что при поступлении в стационар он не имел достоверных различий (табл. 4) у пациентов, получавших и не получавших «Кипферон, суппозитории», и у большинства больных был в пределах 2–20 МЕ/мл, то есть группы и по этому параметру были сопоставимы.

Сравнительный анализ показателей уровня ИФН в слюне после лечения и без него выявил отсутствие видимой диагностики его в обеих группах, и общую тенденцию к снижению в течение болезни.

Раздельный анализ содержания ИФН в слюне в зависимости от тяжести процесса показал его низкий первоначальный уровень у тяжелых больных сравнительно с пациентами со среднетяжелой формой болезни. Повышение уровня ИФН в слюне наблюдалось только у детей с тяжелой формой, получавших «Кипферон, суппозитории». Повидимому, введение экзогенного ИФН не только повышает уровень сыровороточного ИФН, но и оказывает иммунорегулирующее

действие, улучшая показатели местной защиты, в частности, секреторного ИФН.

Двукратное исследование уровня иммуноглобулинов крови проводилось у 22 и слюны у 16 больных основной группы. В группе сравнения аналогичные исследования были сделаны соответственно 30 и 25 больным. Сравнительный анализ показал, что до лечения (в 1-е сутки госпитализации) средний уровень IgG, IgA и IgM был одинаковым в основной и контрольной группах. При этом у большинства детей обеих групп уровень IgG был в пределах возрастной нормы и лишь у части из них отмечалось незначительное его снижение. Снижение от уровня IgA в начале заболевания регистрировалось еще чаще. Уровень IgM соответствовал возрастной норме более чем у половины пациентов основной и контрольной групп, у остальных он был несколько снижен. Таким образом, уровни иммуноглобулинов крови до лечения в основной группе и группе сравнения были одинаковыми, с более отчетливой тенденцией к снижению в классах IgM и IgA.

После лечения достоверно заметных колебаний среднего уровня IgG, IgA и IgM, а также их динамики (повышения и/или снижения) и в основной и в контрольной группах не выявлено, отмечена лишь тенденция к повышению IgG в крови. Так, число больных с нормальным уровнем IgG в крови после лечения «Кипферон, суппозиториями» выросло в основной группе более значительно, чем в контрольной. Уровень IgA не изменился и на фоне лечения препаратом и в контрольной группе, а уровень IgM менялся незначительно.

Сопоставление первоначальных уровней IgG, IgA и IgM в слюне в основной и контрольной группах показало, что они были достоверно равными до лечения. При этом в основной группе в начале заболевания у большинства детей уровень IgG был в пределах возрастной нормы, у остальных лишь несколько снижен. Изменения уровней IgM, IgA и sIgA были аналогичными. В группе сравнения средний уровень IgG, IgA, IgA и sIgA в слюне в начале заболевания не отличался от такового в основной группе. В процессе лечения «Кипферон, суппозиториями» уровень иммуноглобулинов в слюне оставался практически без изменений, за исключением sIgA, достоверно повышавшегося у пациентов, получавших этот препарат и снижавшегося более быстрыми темпами у детей контрольной группы.

Известно, что роль «чистильщика» и иммуномодулятора слизистых оболочек выполняет sIgA, осуществляющий функции абсорбции аллергенов из слизи, удаления антигенов и повышения противовоспалительной активности. Прирост его содержания отражал позитивное влияние применения «Кипферон, суппозиторий».

Таблица 4. Исходный уровень интерферона слюны у больных, получавших и не получавших «Кипферон, суппозитории»

Колебания уровня интерферона, МЕ/мл	Основная группа, n = 30		Группа сравнения, n = 30	
	абс.	%	абс.	%
Прирост:	10	33,3	6	20
в 2–4 раза	5	16,7	3	10
в 8–16 раз	5	16,7	3	10
Отсутствие колебаний уровня	14	46,7	17	56,7
Снижение:	6	20	7	23,3
в 2–4 раза	4	13,3	7	23,3
в 8–40 раз	2	6,7	0	0
Средний уровень	7,4 ± 1,61		9,0 ± 2,79	

Микробиоценоз носоглотки у детей основной и контрольной групп при поступлении был идентичен по видовому составу и степени обсемененности. В обеих группах самым распространенным микроорганизмом являлся стрептококк, выделявшийся у всех детей (100%). Однако в монокультуре этот микроорганизм обнаруживался редко, обычно сочетаясь с грамположительными палочками и грамотрицательными кокками, в том числе с золотистым стафилококком. У единичных больных выделялись грамотрицательные палочки, нейссерии, энтеробактерии и другие аэробы.

В большинстве случаев в посеве мокроты имели место ассоциации 2–3-х, реже 4–5-ти микробов. При этом оказалось, что чем многочисленнее были микробные ассоциации, тем они были «агрессивнее». Уровень обсемененности в обеих группах превышал 200%. То есть обе группы были сопоставимы по видовому составу микрофлоры трахеи и уровню обсемененности. При сопоставлении результатов посевов аспиратов после лечения «Кипферон, суппозиториями» и в контроле выявлено, что видовой состав у детей основной группы оставался прежним с преобладанием стрептококка (100%) и грамположительной палочки (60%). Одновременно в 3 раза уменьшилось число больных, высевавших золотистый стафилококк. В контрольной группе возросло число несвойственных для данного биотопа микроорганизмов: кишечной палочки клебсиеллы, в единичных случаях появилось ранее отсутствовавшие гемолизирующая кишечная палочка и грибы рода Кандида. Частота выявления и обсемененность мокроты стрептококком (100%), грамположительными палочками (60%), золотистым стафилококком (50%) и грибами рода Кандида в этой группе не отличались от таковых показателей до лечения.

Уровень обсемененности в основной группе остался прежним, а в контрольной несколько повысился.

Следовательно, прием «Кипферон, суппозитории» оказывал положительное воздействие на микрофлору верхних дыхательных путей, снижая обсемененность золотистым

стафилококком и препятствуя появлению в аспирате трахеи несвойственных для данного биотопа микроорганизмов. Положительного влияния на выделение грибов рода Кандида обнаружено не было.

Позитивные сдвиги в микробиоценозе слизистых оболочек ротоносоглотки можно объяснить иммуномодулирующим влиянием интерферона, антимикробным нейтрализующим действием комплексного иммуноглобулинового препарата, а также синергическим усилением эффекта в комбинированном препарате – «Кипферон, суппозитории». Высокое содержание белка в препарате содействует стабилизации неустойчивого лабильного интерферона, обеспечивая продолжительность положительного влияния физико-химических, биологических факторов и секретов слизистых оболочек в очаге воспаления.

Таким образом, результаты сравнительного анализа клинико-лабораторных данных больных острыми респираторными заболеваниями, получавших и не получавших «Кипферон, суппозитории», свидетельствовали о положительном терапевтическом влиянии препарата, выражавшемся в сокращении сроков клинических проявлений, особенно продолжительности катаральных симптомов, повышении уровня сывороточного интерферона, улучшении микробиоценоза слизистых оболочек ротоглотки и показателей местного иммунитета: концентрации ИФН, содержания IgA в слюне у тяжелых больных.

Литература

1. Афанасьев С.С., Алешкин В.А., Феклисова Л.В. и др. Интерфероновые иммунобиологические препараты, перспективы их применения в лечении инфекционных больных. Вестник РАМН 2003. 44–8.
2. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии. М.: Медицина. 1996
3. Малиновская В.В., Ершов Ф.И. Итоги и перспективы применения препаратов интерферона в инфекционной педиатрической практике. Вестник АМН 1990: (7): 32–4.

ГУ «МОСКОВСКИЙ НИИ ЭПИДЕМИОЛОГИИ И МИКРОБИОЛОГИИ ИМ. Г.Н.ГАБРИЧЕВСКОГО МЗ РФ»

КИПФЕРОН®

СУППОЗИТОРИИ

ПРОТИВОВИРУСНЫМ

АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИМ

- ОСТРЫЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ
- АНГИНЫ
- ОСТРЫЕ КИШЕЧНЫЕ ИНФЕКЦИИ
- ХЛАМИДИОЗ



Препарат не имеет противопоказаний к применению и не вызывает побочных реакций.

Регистрационный номер Р № 00126/01-2000

ПРОИЗВОДСТВЕННОЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ПРЕДПРИЯТИЕ «АЛФАРМ» г. МОСКВА