

Ф.С. Харламова¹, В.Ф. Учайкин¹, О.В. Кладова¹, Э.М. Сергеева², В.Г. Нестеренко²¹ ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздравсоцразвития РФ, Москва² ФГБУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» Минздравсоцразвития РФ, Москва

Клиническая и профилактическая эффективность индуктора интерферона при ОРВИ у детей младшего дошкольного возраста

Контактная информация:

Харламова Флора Семеновна, доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней педиатрического факультета ФГБУ «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ

Адрес: 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., 1/7, тел.: (499) 236-74-94

Статья поступила: 26.09.2011 г., принята к печати: 15.01.2012 г.

Стабильно высокий уровень заболеваемости острыми респираторными инфекциями (ОРИ) сохраняется в настоящее время среди всех возрастных групп населения. Среди них особую опасность представляет гриппозная инфекция, которая характеризуется тяжелым течением, особенно у детей, высоким риском развития осложнений в любые сроки от начала болезни, что выдвигает грипп в число наиболее актуальных проблем педиатрии. В статье продемонстрированы результаты исследования эффективности и безопасности отечественного противовирусного препарата с индуцирующим интерферонотропным действием у детей старше 3 лет.

Ключевые слова: острые респираторные инфекции, иммунная система, интерферонотроп, лечение, эффективность, безопасность, дети.

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) остаются одной из самых актуальных проблем здравоохранения во всем мире. В последнее время не только появляются впервые, но и возвращаются в циркуляцию новые варианты вирусов: вирус гриппа А (H5N1), вирус гриппа А пандемический Калифорния 0409-H1N1-new, метапневмовирус, бокавирус, коронавирусы (CoVNL63, CoVHKU1, CoV SARS), энтеровирус (EV71). Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в 2009 г. была объявлена VI фаза пандемии гриппа А Калифорния 0409-H1N1-new, причиной которой явился реассортант вирусов гриппа птиц, свиньи и человека. Новая гриппозная инфекция, при которой высокая смертность имеет место в основном среди групп риска (детей и пациентов, страдающих хроническими заболеваниями), зарегистрирована более чем в 140 странах мира. По данным ВОЗ,

в эпидсезоне 2011–2012 гг. в северном полушарии вирус пандемического гриппа А (H1N1)09 по-прежнему будет доминировать при одновременной циркуляции вирусов сезонного гриппа А (H1N1), А (H3N2) и В.

Сравнительный анализ эпидситуации по пандемическому гриппу А (H1N1) Калифорния 0409 и сезонному гриппу в 2009–2010 гг. показал, что наименее вовлеченными в эпидемический процесс по пандемическому гриппу были дети дошкольного и младшего возраста. Однако, если в этой возрастной категории при сезонном гриппе причиной тяжелого течения заболевания с одинаковой частотой были пневмония и бронхит, то при пандемическом гриппе тяжесть заболевания в 2/3 случаев была обусловлена пневмонией и преимущественно регистрировалась у детей с неосложненным преморбидным фоном [1].

F.S. Kharlamova¹, V.F. Utchaykin¹, O.V. Kladova¹, E.M. Sergeeva², V.G. Nesterenko²¹ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health and Social Development of Russian Federation, Moscow² N.F. Gamaleya Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology RAMS, Moscow

Clinical and preventive efficacy of interferon inductor in viral respiratory tract infections in children younger preschool age

The level of acute respiratory infections (ARI) morbidity is still high nowadays among all age groups. The certain danger has influenza infection, which is characterized by severe course, especially in children, high risk of complications, which can occur at different period of time after the onset of the disease, that is what makes influenza one of the most urgent challenges in pediatrics. The results of efficacy and safety evaluation of Russian immunomodulating drug with interferonogenesis induction action in children younger preschool age.

Key words: acute respiratory infections, immune system, interferonogenesis, treatment, efficacy, safety, children.

В детском возрасте высокая восприимчивость к гриппу и возбудителям ОРВИ обусловлена отсутствием иммунологической памяти предыдущих контактов с патогенами. Из-за незрелости иммунитета не происходит адекватного восстановления функциональных характеристик иммунной системы при повторяющихся ОРВИ, при этом выраженная недостаточность системы интерферонов (IFN) определяет тяжесть течения заболевания, его продолжительность и способствует развитию бронхолегочных и других осложнений.

В случаях массивного заражения, при сниженной сопротивляемости организма (что имеет место при физиологическом иммунодефиците у детей первых лет жизни или дефектности системы IFN и клеточного иммунитета), неблагоприятной экологической обстановке, стрессах развитие заболевания сопровождается подавлением системы IFN, чем обеспечивается высокая эффективность трансляции вирусных мРНК. Это можно продемонстрировать на примере гриппозной инфекции.

Неструктурный белок вируса гриппа NS1 блокирует сплайсинг пре-мРНК в инфицированных клетках и подавляет ядерный экспорт клеточных РНК в цитоплазму, что приводит к прекращению синтеза белков, необходимых для жизнедеятельности клеток. Кроме того, вирус гриппа обладает пусковыми механизмами апоптоза, центральным звеном которого являются митохондрии, превращающиеся в мишень другого вирус-специфического геномного белка PB1-F2 — фактора патогенности вируса гриппа А [2]. При эффективной репродукции вируса, в подавлении синтеза белка и системы IFN клеточная гибель наступает через 20–40 ч от начала репликации. Особое место среди респираторных вирусов в механизме подавления ранних цитокиновых реакций и IFN 1-го типа занимает РС-вирус. Этот вирус блокирует внутриклеточную передачу сигналов с рецепторов IFN1 и 2-го типов в систему транскрипционных активаторов STAT1, 2, что приводит к полной блокаде сигнала с рецепторов α/β -IFN и не подавляет трансдукцию сигнала с рецепторов γ -IFN [3].

Таким образом, патогенное вирусное воздействие осуществляется на сами интерфероны, их рецепторы, IFN-продуцирующие клетки (включая дендритные), пути передачи сигналов IFN внутри клеток, транскрипционные факторы, обеспечивающие активацию генов IFN и тех генов, которые кодируют белки, индуцируемые IFN, и обеспечивающие конкретные пути защиты клетки от вирусной инфекции.

Эпителиальные клетки легких слабо реагируют на вирусную инфекцию, продуцируя α/β -IFN, интерлейкины (IL) 1, 6 и фактор некроза опухоли (TNF) α на низком уровне в ответ на вирусное воздействие. Это может служить объяснением легочного тропизма вируса гриппа и других респираторных вирусов к эпителию респираторного тракта. При защитной слабости легочного эпителия компенсаторным механизмом защиты и продукции цитокинов служат макрофаги-моноциты дыхательных путей с наибольшей их потенцией у альвеолярных макрофагов. За продукцию IL 12 ответственны дендритные клетки, воздействующие через toll-рецепторы. Дендритные клетки в значительной степени определяют системный ответ организма на вирусную инфекцию и являются основным источником циркулирующего в крови IFN 1-го типа.

При ОРВИ или гриппе средней тяжести, по мере накопления вируса в тканях, в организме нарастает индукция IFN, и врожденный неспецифический иммунный ответ организма на клеточном уровне сдерживает репликацию вируса на ранней стадии, позволяя «выиграть» время

и в сжатые сроки активировать адаптивный иммунный ответ, необходимый для элиминации инфекции. В этом процессе имеется критический период. Диапазон между нарастанием титра вируса, цитотоксической активностью НК-клеток, неспецифической защитой и синтезом специфических антител цитотоксическими лимфоцитами очень узок. Именно в этот период решается судьба инфекционного процесса: произойдет ли быстрая элиминация вирусного агента или разовьются опасные для жизни осложнения. При бурном развитии инфекционного процесса отмечается эффект «запаздывания» неспецифического и специфического иммунного ответа при выраженном ингибировании ранних цитокиновых реакций высокопатогенными вирусами; это может происходить также на фоне исходного иммунодефицитного состояния [4].

Многочисленные исследования XX столетия были посвящены изучению причин ослабления иммунной системы у детей с рецидивирующими респираторными инфекциями. В результате было показано, что самыми частыми причинами депрессии иммунитета служат: дефицит иммуноглобулина (Ig) A; медленное восстановление численности Т лимфоцитов после перенесенной острой вирусной инфекции; снижение хемотаксиса нейтрофилов и макрофагов; изменения цитокинового статуса, выражающиеся в повышении концентрации IL 4, 8, 10 и снижении содержания IFN- γ , что обуславливает слабый ответ на вторжение в организм вируса [5].

Известно, что резистентность к инфекциям зависит от генетически детерминированной активности иммунокомпетентных клеток (ИКК) человека к выработке интерферона. Развитие инфекционного процесса при острых респираторных инфекциях (ОРИ) реализуется в случае имеющегося дефицита синтеза IFN и других цитокинов, являющихся гуморальными продуктами ИКК. Иммунная система детей характеризуется высокой пролиферативной активностью лимфоцитов с преобладанием фракции недифференцированных, «наивных» лимфоцитов, сниженной цитотоксической и IFN-продуцирующей активностью ИКК [3–6].

Показано, что у 76,7–90,0% обследованных пациентов с наличием фоновой патологии, в том числе у ЧБД, имеющих неблагоприятный аллергоанамнез и/или хронические очаги инфекций, имеет место снижение активности всех показателей IFN-статуса [6].

Одной из главных проблем лечения гриппа и других ОРВИ у детей является поиск оптимально эффективных и безопасных средств этиотропной, иммуномодулирующей терапии, комплаентной для ребенка.

Этиотропные препараты должны сочетать в себе свойства ингибитора вирусной репродукции и эффективного стимулятора иммунной защиты организма с целью устранения инертности специфического противовирусного иммунного ответа у детей.

Согласно разработанным критериям, препараты IFN и его индукторы при гриппе и других ОРИ показаны пациентам с умеренным уровнем сывороточного IFN α и γ , а также с исходно низкими показателями спонтанной продукции IFN α и γ , но с высоким индексом стимуляции IFN α и γ ИКК, что имеет место у детей в возрасте от 1 до 6 лет, а также у лиц с аллергопатологией в анамнезе [6].

В России накоплен определенный опыт иммунопрофилактики, предусматривающий применение различных препаратов с иммуностропной активностью, среди которых индукторы интерферона представляют собой

разнородное по составу семейство высоко- и низкомолекулярных синтетических и природных соединений, объединенных способностью вызывать в организме образование собственного (эндогенного) интерферона. Индукторы интерферона обладают антивирусными, иммуномодулирующими и другими характерными для интерферона эффектами. Образование эндогенного интерферона при этом является более физиологичным процессом, чем постоянное введение больших доз интерферона. В отличие от экзогенных препаратов рекомбинантных интерферонов, индукторы интерферона не приводят к образованию в организме пациента антител к интерферону [7].

Отечественный индуктор интерферона препарат Кагоцел (активное вещество — кагоцел) хорошо зарекомендовал себя в многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях у взрослых и детей.

В 2006 г. в НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского (Москва) противовирусная активность кагоцела была изучена в культуре клеток, зараженных высокопатогенным вирусом гриппа А (H5N1) [8]. Немного позднее в НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского (2007), в ГП ГНЦ «Институт иммунологии ФМБА» (2008–2009), в ГОУ ВПО РГМУ Росздрава на кафедре инфекционных болезней (2007–2009) были проведены исследования по изучению клинической и профилактической эффективности препарата у детей в возрасте старше 6 лет. В 2009 г. доказана его высокая эффективность при пандемическом гриппе А (H1N1)/Калифорния/04/09 [9, 11, 12].

Кроме того, в ходе указанных исследований было отмечено, что новый препарат не обладает токсичностью при применении в культуре клеток человека даже в очень высоких дозах [13].

Препарат представляет собой высокомолекулярное соединение, синтезированное на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы и низкомолекулярного природного полифенола, получаемого из растительного сырья (хлопчатник) путем химического синтеза.

Кагоцел вызывает синтез эндогенных IFN α и β в близких к физиологическим титрах с пиком активности через 24–48 ч, с последующей циркуляцией до 5 дней. Кагоцел — нерастворимый препарат, действующий на уровне тонкого кишечника, безопасный, нетоксичный, не вызывает побочных эффектов [14].

Препарат Кагоцел (Kagocel) (ООО «НИАРМЕДИК ПЛЮС», Россия; регистрационный номер Р № 002027/01-19.11.07) относится к противовирусным средствам, выпускается в таблетках, содержащих активное вещество кагоцел 12 мг. Основным механизмом его действия является способность индуцировать образование в организме человека так называемого позднего интерферона (смесь α - и β -IFN), обладающего высокой противовирусной активностью. Препарат вызывает продукцию IFN практически во всех популяциях клеток, принимающих участие в противовирусном ответе организма: Т и В лимфоцитах, макрофагах, гранулоцитах, фибробластах, эндотелиальных клетках. При приеме внутрь одной дозы противовирусного препарата титр интерферона в сыворотке крови достигает максимальных значений через 48 ч. Интерфероновый ответ организма на введение препарата характеризуется продолжительной (до 4–5 сут) циркуляцией интерферона в кровотоке. Препарат при назначении в терапевтических дозах не токсичен, не накапливается в организме. Он также не обладает мутагенными и тератогенными свойствами, не канцерогенен и не обладает эмбриотоксическим действием.

Перечисленные свойства явились обоснованием для возможного применения нового противовирусного средства у детей более раннего возраста, начиная с 2 лет.

Целью исследования стала оценка клинической и профилактической эффективности и безопасности отечественного индуктора интерферона в слепом сравнительном плацебоконтролируемом исследовании при гриппе и других острых респираторных вирусных инфекциях у детей в возрасте от 2 до 6 лет.

В исследование по изучению клинической эффективности было включено 60 детей в возрасте от 2 до 6 лет, у которых на момент госпитализации отмечались клинические признаки острой респираторной вирусной инфекции в форме стенозирующего ларинготрахеита со стенозом гортани 1-й степени (41) и 2-й степени (13); ларингита без признаков стеноза (у 6); у 4 детей в виде ларинготрахеобронхита, у 2 — с признаками бронхообструкции.

Из исследования исключались больные, участвовавшие в других клинических исследованиях в течение последних 4 нед до начала заболевания ОРВИ; больные с повышенной чувствительностью к любому из компонентов противовирусного средства; страдающие хроническими почечными, эндокринными, гематологическими, иммунными, неврологическими, психиатрическими, сердечно-сосудистыми заболеваниями или другими заболеваниями/состояниями, которые, по мнению врача, могли бы повлиять на результаты исследования; дети, получающие лечение какими-либо иммуномодуляторами в течение 28 дней, предшествующих первому дню исследования.

Пациенты были распределены по случайному признаку на 2 группы: 1 — испытуемая и 2 — группа сравнения, по 30 детей в каждой. Дети в группах были сопоставимы по возрасту, полу и клиническим проявлениям ОРВИ.

В 1-й группе девочек было 12, мальчиков — 18; стеноз гортани 1-й степени отмечался у 19 больных, из них у 3 в сочетании с бронхообструкцией; 2-я степень стеноза гортани — у 7 больных, у 4 отмечены только симптомы ларингита без признаков стеноза. Рецидивирующий круп — у 6.

Из сопутствующей патологии: отит (у 4), конъюнктивит (1), дисбактериоз (3), бронхиальная астма (1), гастроэнтерит (1).

Антибактериальная терапия проводилась у 11 больных в связи с бактериальными осложнениями (отитом и бронхитом).

Во 2-й группе девочек было 12, мальчиков — 18. Проявления стеноза гортани 1-й степени — у 22 больных, из них у 1 с признаками бронхообструкции; 2-я степень стеноза гортани — у 6; стенозирующий ларинготрахеобронхит — у 6; ларингит без признаков стеноза — у 2; рецидивирующий круп — у 4.

Из сопутствующей патологии: отит (4), конъюнктивит (1), дисбактериоз (3), реактивный панкреатит (2), кандидоз (1).

Антибактериальная терапия проводилась у 9 больных в связи с отитом и бронхитом вирусно-бактериальной этиологии.

Больные 1-й группы принимали кагоцел по 1 таблетке два раза в день в течение первых 2 дней, затем по 1 таблетке 1 раз в день в течение последующих 2 дней. Суммарная доза препарата на 1 пациента за 4 дня составляла 72 мг (6 таблеток).

Больные 2-й группы получали плацебо по такой же схеме в течение 4 дней.

Все пациенты обеих групп получали симптоматическое лечение в полном объеме (ингаляции, миксту-

ра от кашля, капли в нос, жаропонижающие средства) за исключением противовирусных препаратов и иммуномодуляторов. При бактериальных осложнениях (отиты, бронхиты) назначались антибиотики широкого спектра действия (цефалоспорины или макролиды).

Учет основных клинических симптомов в соответствии с индивидуальной картой больного проводился до приема препарата (0 день), затем ежедневно в течение 5 дней и при необходимости на 7 и 9-й дни лечения. У всех участников исследования в 1-й день (до лечения) и на 5-й (после лечения) проводились общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови.

Вирусологические исследования проводились у всех больных при включении в исследование до назначения терапии, т.е. в первый день (методом полимеразной цепной реакции, ПЦР).

Клиническая эффективность препарата оценивалась на основании частоты и длительности основных симптомов болезни и динамики лабораторных исследований, при этом учитывались сроки нормализации температуры тела и исчезновение симптомов токсикоза (интоксика-

ции); сроки обратного развития катаральных симптомов, сухого кашля и начала продукции мокроты; ларингита, стеноза гортани и бронхита; возникновение осложнений в процессе лечения.

В показателях безопасности учитывались вероятность нежелательных явлений, изменение количества эритроцитов и нейтрофилов периферической крови, повышение уровня печеночных ферментов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕДЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ОБСУЖДЕНИЕ

Этиология заболевания была расшифрована методом ПЦР у 59 (98,3%) больных, среди них выявлены: парагрипп — у 4 (6,6%), грипп В — у 20 (33,3%), грипп А (H3N2) — у 5 (8,3%); грипп А (H1N1) — у 8 (13,3%); грипп А (H1N1 Калифорния 0409 — пандемический) — у 5 (8,3%); аденовирусная инфекция — у 13 (21,6%), респираторно-синцитиальная (РС) инфекция — у 8 (13,3%); бокавирусная инфекция — у 7 (11,6%); метапневмовирусная — у 11 (18,3%); риновирусная — у 5 (8,3%); микст-инфекция — у 26 (43,3%) обследованных и моноинфекция — у 33 (55%) (табл. 1, 2; рис. 1, 2).

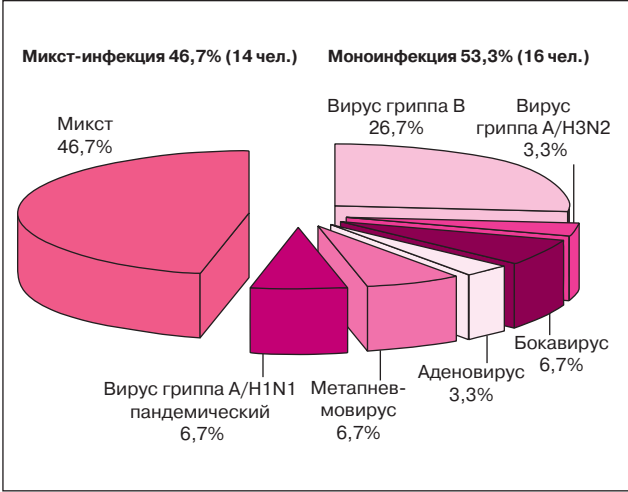
Таблица 1. Возбудители моноинфекции, выявленные у детей в возрасте от 2 до 6 лет

Этиология	Всего больных (n = 33)	Группа кагоцела (n = 16)	Группа плацебо (n = 17)
Грипп В	16	8	8
Бокавирус	3	2	1
Метапневмовирус	4	2	2
РС-вирус	1	–	1
Аденовирус	2	1	1
Грипп А (H3N2)	1	1	–
Грипп А (H1N1)	1	–	1
Грипп А (H1N1 Калифор. 0409-пандемический)	5	2	3

Таблица 2. Варианты сочетаний микст-инфекций у детей в возрасте от 2 до 6 лет

Этиология	Всего больных (n = 26)	Группа кагоцела (n = 14)	Группа плацебо (n = 12)
Бокавирус + РС-вирус	1	1	–
Аденовирус + метапневмовирус	1	1	–
Вирусы гриппа А (H3N2) + В	1	–	1
Метапневмовирус + РС-вирус	3	2	1
Аденовирус + риновирус	1	1	–
Вирус гриппа А (H3N2) + аденовирус	1	–	1
Аденовирус + РС-вирус	3	1	2
Аденовирус + бокавирус	1	1	–
Вирус гриппа А (H1N1) + аденовирус	2	1	1
Вирусы гриппа А (H1N1) + В	1	1	–
Вирусы гриппа А (H1N1) + А (H3N2)	2	1	1
Вирус гриппа В + парагрипп	1	1	–
Вирус гриппа В + Метапневмовирус	1	–	1
Вирус гриппа А (H1N1) + парагрипп	1	1	–
Аденовирус + парагрипп	1	1	–
Метапневмовирус + риновирус	2	1	1
Вирус гриппа А (H1N1) + аденовирус + парагрипп	1	–	1
Бокавирус + риновирус	2	–	2

Рис. 1. Этиологическая структура ОРВИ у детей в возрасте от 2 до 6 лет, получавших Кагоцел (n = 30)



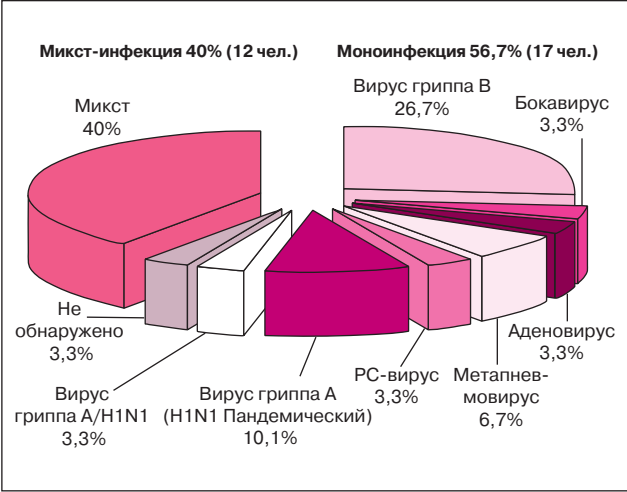
Характерной особенностью клинических проявлений при гриппе, в том числе пандемическом, были более продолжительные симптомы интоксикации и лихорадки, а также присоединение острого среднего отита; при метапневмо- и бокавирусной инфекциях (в моно- и микст-вариантах) в основном тотально поражались верхние и нижние дыхательные пути с явлениями ларинго- и бронхообструкции. Проявления конъюнктивита и ринита были характерны при моно- и микст-вариантах аденовирусной инфекции.

В группе детей, получавших противовирусное средство, на фоне симптоматической терапии у 19 (63,3%) признаки интоксикации и лихорадки купировались к 4-му дню лечения, при этом продолжительность лихорадки в этой группе составила в среднем $1,7 \pm 0,4$ дня, а интоксикации — $1,3 \pm 0,4$ дня. В контрольной группе, получавшей плацебо, у 17 (56,7%) больных симптомы интоксикации сохранялись до 5-го дня терапии при средней их продолжительности до $2,75 \pm 0,2$, а лихорадки — до $2,8 \pm 0,3$ дней (табл. 3).

Продолжительность катаральных явлений достоверно была короче в основной группе по сравнению с группой плацебо, что в среднем составило $4,2 \pm 0,2$ против $5,9 \pm 0,3$ дней ($p \leq 0,001$), соответственно (см. табл. 3).

Достоверно различались темпы исчезновения сухого кашля и появления продукции мокроты, симптомы ларингита, стеноза гортани исчезали быстрее у детей 1-й группы.

Рис. 2. Этиологическая структура ОРВИ у детей в возрасте от 2 до 6 лет, получавших Плацебо (n = 29)



У больных на фоне приема противовирусного препарата сухой кашель исчезал достоверно быстрее в сравнении с больными, получавшими плацебо ($4,4 \pm 0,3$ против $5,4 \pm 0,3$ дней; $p < 0,001$; см. табл. 3).

Симптомы ларингита исчезали достоверно быстрее у детей, получавших кагоцел, в среднем, спустя $3,2 \pm 0,1$ дня, в сравнении с детьми, получавшими плацебо, у которых таковые купировались, в среднем, к $5,2 \pm 0,2$ дню ($p < 0,001$, см. табл. 3).

Симптомы стеноза гортани у детей, получавших кагоцел, купировались ко 2 дню терапии у 100% больных, при средней продолжительности $1,8 \pm 0,4$ дня, а у детей, получавших плацебо, на 2 день симптомы стеноза гортани сохранялись у 20%, при средней продолжительности $2,4 \pm 0,2$ дня (см. табл. 3).

На фоне терапии кагоцелом количество койко-дней, проведенных детьми в стационаре, достоверно сокращалось и составило в среднем $4,7 \pm 0,3$ против $6,3 \pm 0,3$ дней ($p < 0,001$) группы плацебо (см. табл. 3).

Прослеживалось влияние исследуемого препарата в сравнении с действием плацебо у детей, получавших в комплексной терапии антибиотики на фоне отита и бронхита. Результаты исследований, представленные в табл. 4, свидетельствуют о достоверном укорочении сроков применения антибиотиков на фоне приема отечественного индуктора интерферона в сравнении с таковыми у детей группы плацебо.

Таблица 3. Продолжительность симптомов ОРВИ на фоне лечения кагоцелом и плацебо у детей от 2 до 6 лет (n = 40)

Симптомы	Длительность в днях (M ± m)	
	кагоцел + симптоматическая терапия (n = 19)	плацебо + симптоматическая терапия (n = 21)
Лихорадка	1,7 ± 0,4*	2,8 ± 0,3
Интоксикация	1,3 ± 0,4	2,75 ± 0,2
Катаральные явления	4,2 ± 0,2**	5,9 ± 0,3
Сухой кашель	4,4 ± 0,3**	5,4 ± 0,3
Ларингит	3,2 ± 0,1**	5,2 ± 0,2
Стеноз гортани	1,8 ± 0,4	2,4 ± 0,2
Койко-дни	4,7 ± 0,3**	6,3 ± 0,3

Примечание. Различия достоверны: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$.

Таблица 4. Продолжительность симптомов ОРВИ у детей от 2 до 6 лет на фоне антибиотикотерапии ($n = 20$)

Симптомы	Длительность в днях ($M \pm m$)	
	кагоцел + антибиотикотерапия ($n = 11$)	плацебо + антибиотикотерапия ($n = 9$)
Лихорадка	$2,9 \pm 0,6^*$	$4,3 \pm 0,3$
Интоксикация	$3,8 \pm 0,3$	$5 \pm 0,7$
Катаральные явления	$5,7 \pm 0,4^*$	$6,9 \pm 0,5$
Сухой кашель	$5,7 \pm 0,3^*$	$6,8 \pm 0,4$
Ларингит	$3,0 \pm 0,2^{**}$	$4,8 \pm 0,3$
Стеноз гортани	$2,4 \pm 0,1^{**}$	$3,2 \pm 0,2$
Койко-дни	$6,1 \pm 0,3^*$	$7,3 \pm 0,4$

Примечание. Различия достоверны: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$.

Не выявлено достоверной зависимости темпа купирования основных клинических симптомов гриппа и ОРВИ от этиологии заболевания (моно- или микст-инфекции) на фоне терапии противовирусным препаратом.

В процессе лечения у всех больных отмечена хорошая переносимость препарата, не зафиксированы побочные реакции, что подтверждалось отсутствием отрицательной динамики в состоянии больных и показателях периферической крови, биохимии крови и общего анализа мочи в процессе наблюдения.

Таким образом, на примере клинической оценки эффективности противовирусного препарата нам удалось показать степень его воздействия на инфекционный процесс при различных этиологических вариантах ОРВИ у детей, начиная с 2-летнего возраста, и, что важно отметить, протекающих с особым синдромом ларингообструкции, указывающем на исходную иммунопатологию, сопровождающуюся дефицитом интерферонообразования и цитокинов, со сдвигом в Т клеточном иммунитете в сторону Th2 типа ответа, а также дефицитом в системе мононуклеарных фагоцитов [15].

С целью оценки профилактической эффективности и безопасности нового отечественного индуктора интерферона нами проведено еще одно исследование (слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое), в которое были включены 100 детей в возрасте от 3 до 6 лет: кагоцел получали 50 пациентов (основная группа) и плацебо — 50 (группа сравнения).

У детей в возрасте старше 3 лет для профилактики гриппа и ОРВИ в период, предшествующий росту заболеваемости, кагоцел назначали по 1 таблетке 1 раз в день первые 2 дня, 5 дней перерыв (7-дневный цикл), затем цикл повторяется. Длительность профилактического курса составила 4 недели.

В группе детей, получавших исследуемый препарат, было 30 (60%) детей в возрасте от 3 до 5 лет, 20 (40%) — в возрасте 5–6 лет. В группе детей, получавших плацебо, — 33 (66%) ребенка в возрасте от 3 до 5 лет, 17 (34%) — в возрасте 5–6 лет.

Досрочного выбытия пациентов из исследования в обеих группах не было.

Все дети, включенные в исследование, страдали рецидивирующими бактериальными и вирусными инфекциями верхних дыхательных путей (не менее 6 раз за предыдущий год), но на момент включения в исследование не имели симптомов ОРВИ.

В основной группе у детей наблюдалась следующая сопутствующая патология: у 10 — хронический тонзил-

лит, у 7 — атопический дерматит, у 9 — аденоидит, у 5 — инфекция мочевыводящих путей, у 1 — рецидивирующий обструктивный бронхит, у 1 — ангиоматоз гортани, у 1 — Эпштейн-Барр вирусная инфекция, у 1 — реактивный панкреатит, у 3 — дисбактериоз кишечника, у 1 — гастродуоденит, у 8 — пищевая аллергия, у 3 — дискинезия желчевыводящих путей, у 2 — бронхиальная астма.

В группе сравнения из сопутствующей патологии у 11 был хронический тонзиллит, у 5 — атопический дерматит, у 9 — аденоидит, у 3 — инфекция мочевыводящих путей, у 7 — рецидивирующий бронхит, у 8 — рецидивирующий круп, у 5 — дискинезия желчевыводящих путей, у 2 — хронический гастрит, у 1 — реактивный панкреатит, у 1 — гастродуоденит, у 2 — дисбактериоз, у 5 — пищевая аллергия, у 2 — гипертензионно-гидроцефальный синдром.

В основной группе за время профилактического 4-недельного приема препарата болели ОРВИ 9 детей (18%), все неоднократно. Из них легкая форма заболевания была у 6 (66,7%), среднетяжелая — у 3 (33,3%), протекавшая с осложнениями: вирусно-бактериальный конъюнктивит — у 1, бронхит — у 1, острый средний отит — у 1, по поводу которых больные получали антибактериальную терапию (табл. 5).

В группе сравнения за время 4-недельного приема препарата ОРВИ регистрировалась у 21 (42%) ребенка, из них по 1 эпизоду у 17 (34%) и у 4 (8%) — в виде двух и более эпизодов болезни. Всего зарегистрировано 25 случаев болезни, из них 10 — осложненных бактериальной инфекцией.

Легкая форма ОРВИ была в 15 (60%) случаях болезни, а среднетяжелая — в 10 (40%). У 10 детей с ОРВИ, осложненных бактериальной инфекцией (бронхит + аденоидит — у 3, тонзиллофарингит — у 3, отит + аденоидит — у 4), проводилась терапия антибиотиками широкого спектра действия.

Все пациенты, независимо от группы наблюдения, при заболевании ОРВИ получали симптоматическое лечение в полном объеме (микстура от кашля, капли в нос, жаропонижающие средства и др.) за исключением иммуномодуляторов.

Клиническая эффективность препарата оценивалась на основании отсутствия или уменьшения числа и длительности повторных инфекций дыхательных путей, определения индекса $I = P2/P1$ и коэффициента $E = (P2 - P1):P2 \times 100$ профилактической эффективности кагоцела, где $P1$ — частота заболеваемости в группе детей, получавших исследуемый препарат, а $P2$ — частота заболеваемости в группе сравнения. При этом учитывались:

Таблица 5. Показатели эффективности исследуемого препарата при профилактике гриппа и других ОРВИ у детей в возрасте от 3 до 6 лет за время 4-недельного курса приема препарата

Показатели	Основная группа, n = 50	Группа сравнения, n = 50
Возраст детей		
3–5 лет	30	33
5–6 лет	20	17
Частота события (болезни)	9*	21
Частота случаев болезни	9*	25
Количество детей, болевших ОРВИ:		
однократно	9	21
повторно	9*	17
	–	4
Индекс эффективности	$I = P2:P1$ $I = 25:9 = 2,77$	
Коэффициент эффективности	$E = (P2 - P1) : P2 \times 100$ $E = (25 - 9) : 25 \times 100 = 64\%$	
Степень тяжести течения ОРВИ:		
легкая	6	15
среднетяжелая	3	10
Количество осложнений	3	10
Осложнения ОРВИ:		
вирусно-бактериальный конъюнктивит	1	–
бронхит острый	1	+ аденоидит у 3
средний отит	1	+ аденоидит у 4
тонзиллофарингит	–	3

Примечание. * — различия достоверны ($p < 0,001$).

- 1) частота заболевания гриппом или ОРВИ;
- 2) степень тяжести ОРВИ (сроки нормализации температуры и исчезновение симптомов интоксикации, сроки обратного развития катаральных симптомов, возникновение осложнений в процессе лечения);
- 3) частота и длительность использования антибиотиков для лечения осложнений.

Результаты исследований свидетельствуют о том, что при проведении 4-недельного профилактического курса приема препарата, количество болеющих ОРВИ регистрировалось в 2,3 раза меньше, а по частоте эпизодов — в 2,8 раза реже, в сравнении с такими же показателями в группе детей, получавших плацебо. Индекс эффективности приема противовирусного препарата составил 2,8, а коэффициент эффективности — 64% (см. табл. 5).

В течение последующих 4 месяцев наблюдения за детьми в основной группе болели ОРВИ 38 (76%) человек, из них 25 (50%) однократно, а 13 (26%) — повторно. Всего зарегистрировано 55 случаев болезни. Из них легкая форма была у 46 (83,6%), среднетяжелая — у 9 (16,3%), протекавшие со следующими осложнениями: аденоидит — у 1, бронхит — у 4, острый средний отит — у 2, ларинготрахеит — у 1, тонзиллофарингит — у 1, по поводу которых больные получали антибактериальную терапию (табл. 6).

В группе сравнения ОРВИ регистрировалась у 49 (98%) детей, из них по 1 эпизоду у 6 (12%) детей и у 43 (86%) в виде 2 и более эпизодов болезни. Всего 132 случая болезни (из них 18, осложненных бактериальной инфекцией).

Легкая форма была в 114 (86,3%) случаях болезни, а среднетяжелая — в 18 (13,6%). У 18 детей с ОРВИ,

осложненных бактериальной инфекцией (бронхит+ аденоидит — у 8, тонзиллофарингит — у 2, отит + аденоидит — у 7, ларинготрахеит — у 1), проводилась терапия антибиотиками широкого спектра действия (см. табл. 6).

Как показали результаты наблюдения за детьми в течение 4-х последующих месяцев после окончания профилактического курса приема кагоцела, количество болеющих ОРВИ регистрировалось в 1,3 раза меньше, а по частоте эпизодов — в 2,4 раза реже, в сравнении с таковыми показателями в группе контроля. Индекс эффективности кагоцела составил — 2,4, а коэффициент эффективности — 58% (см. табл. 6).

Число детей, заболевших ОРВИ в легкой форме, в основной группе было в 2,5 раза меньше, а количество среднетяжелых форм болезни — в 2 раза меньше, чем в группе сравнения.

При применении кагоцела не было зарегистрировано ни одного случая побочных эффектов и нежелательных явлений. Препарат хорошо переносился детьми.

Таким образом, в результате проведенных исследований установлено, что применение препарата Кагоцел для профилактики гриппа и других острых респираторных инфекций у детей в возрасте от 3 до 6 лет с часто рецидивирующими бактериальными и вирусными инфекциями верхних дыхательных путей (не менее 6 раз за предыдущий год) было эффективным.

ВЫВОДЫ

1. На фоне терапии кагоцелом у детей, начиная с 2-летнего возраста, при ОРВИ и гриппе, независимо от этиологии и клинических проявлений болезни, достоверно сокращаются продолжительность симптомов интоксикации, лихорадки, катаральных явлений

Таблица 6. Показатели эффективности кагоцела при профилактике гриппа и других ОРВИ у детей в возрасте от 3 до 6 лет через 4 месяца

Показатели	Основная группа, n = 50	Группа сравнения, n = 50
Частота события (болезни)	38*	49
Частота случаев болезни	55*	132
Количество детей, болевших ОРВИ:		
однократно	38	49
повторно	25*	6
	13*	43
Индекс эффективности	I = P2:P1 I = 132:55 = 2,4	
Коэффициент эффективности	E = (P2–P1): P2×100 E = (132–55):132×100 = 58%	
Степень тяжести течения ОРВИ:		
легкая	46*	114
среднетяжелая	9*	18
Количество осложнений	9	18
Осложнения ОРВИ:		
аденоидит	1	–
бронхит острый	4	+ аденоидит у 8
средний отит	2	+ аденоидит у 7
затяжной ларинготрахеит	1	1
тонзиллофарингит	1	2

Примечание. * — различия достоверны ($p < 0,001$).

- в носо-ротоглотке и основных симптомов стенозирующего ларинготрахеита (бронхита).
2. Ни в одном случае применения данного индуктора интерферона не было зарегистрировано побочных эффектов указанной терапии у детей.
 3. Препарат хорошо переносится детьми, начиная с 3-летнего возраста, сокращает сроки антибиотикотерапии, пребывания в стационаре и может быть рекомендован для применения в педиатрической практике для лечения гриппа и ОРВИ у детей с 3-летнего возраста.

4. Препарат рекомендуется для профилактики гриппа и других острых респираторных заболеваний независимо от их этиологии у детей с 3-летнего возраста.
5. Прием препарата с профилактической целью способствует значительному снижению заболеваемости ОРВИ у часто болеющих детей.
6. Полученные данные позволяют рекомендовать включение данного препарата в программы иммунореабилитации и профилактики ОРВИ у часто болеющих детей, начиная с возраста 3 лет.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дондурей Е.А., Осидак Л.В., Гончар В.В. и др. Пандемический и сезонный грипп АН1N1 у госпитализированных детей. *Детские инфекции*. 2011; 10 (2): 14–21.
2. Garsia-Sastre A., Egorov A., Matassov D. et al. Influenzae A virus lacking the NS1 gene replicates in interferon-deficient systems. *Virology*. 1998; 252 (2): 324–330.
3. Ramaswamy M., Shi Lei, Monick M.M. et al. Specific inhibition of type 1 interferon signal transduction by respiratory syncytial virus. *Am J Resp Cell Mol Biol*. 2004; 30: 893–900.
4. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). М.: ГЭОТАР-Медиа. 2005. 368 с.
5. Намазова Л.С. с соавт. Часто болеющие дети мегаполисов: лечение и профилактика острых респираторных инфекций. *Педиатрическая фармакология*. 2006; 1.
6. Образцова Е.В., Осидак Л.В., Головачева Е.Г. Препараты интерферона и его индукторы при гриппе и ОРВИ у детей. *Детские инфекции*. 2010; 9 (1): 35–40.
7. Ершов Ф.И. Индукторы интерферона — новое поколение иммуномодуляторов. *Terra Medica*. 1998; 2: 2–7.
8. Дерябин П.Г. Инактивирующее действие препарата Кагоцел на инфекционные свойства высокопатогенного штамма вируса гриппа А птиц (H5N1). Отчет ГУ НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН. Москва. 2006.
9. Киселев О.И. Изучение вирусингибирующей активности Кагоцела в комбинации с арбидолом в отношении пандемических изолятов вируса гриппа А (H1N1)sw. Отчет НИР НИИ гриппа СЗО РАМНСПб. 2009.
10. Харламова Ф.С., Учайкин В.Ф., Бевза С.Л. и др. Клиническая эффективность Кагоцела при ОРВИ со стенозирующим ларинготрахеитом у детей. *Детские инфекции*. 2008; 4: 28–35.
11. Харламова Ф.С., Кладова О.В., Сергеева Э.М. и др. Клиническая эффективность препарата Кагоцел при гриппе и ОРВИ у детей от 3 до 6 лет. *Детские инфекции*. 2010; 9 (4): 34–41.
12. Временные методические рекомендации Минздравсоцразвития РФ «Схемы лечения и профилактики гриппа, вызванного высокопатогенным вирусом типа А/H1N1 для взрослых» № 24-О/10/1-4053 от 30.06.2009.
13. Ершов Ф.И., Сайткулов А.М., Тазулахова Э.Б., Асламов Х.А. Растительные вещества — активные индукторы интерферона в культуре клеток. Сб.: *Интерферон-89*. Москва. 1989: 37–42.
14. Сазонов Н.В. Отчет об изучении общетоксического действия Кагоцела на неполовозрелых крыс. ЦХЛСВНИХФИ. Москва. 2002.
15. Кладова О.В. Иммунопатогенез, клиника и лечение рецидивирующего крупа у детей. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Москва. 2003. 55 с.