

Т.А. Чеботарева¹, Л.Н. Мазанкова¹, В.В. Малиновская², В.В. Парфенов², И.И. Ульянова²¹ Российская медицинская академия последипломного образования, Москва² НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи РАМН, Москва

Клинико-иммунологическая эффективность местной интерферонотерапии при ОРВИ у детей

В СТАТЬЕ ИЗЛОЖЕНЫ РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ МАЗИ «ВИФЕРОН», СОДЕРЖАЩЕЙ ИНТЕРФЕРОН ЧЕЛОВЕЧЕСКИЙ РЕКОМБИНАНТНЫЙ α -2, У ДЕТЕЙ С ОРВИ. НА ОСНОВАНИИ АНАЛИЗА РЕЗУЛЬТАТОВ КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ, ВКЛЮЧАВШЕГО ОЦЕНКУ КУПИРОВАНИЯ ОСНОВНЫХ СИМПТОМОВ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ДИНАМИКИ ПАРАМЕТРОВ МЕСТНОГО ИММУНИТЕТА (ЛИЗОЦИМА, СЕКРЕТОРНОГО ИММУНОГЛОБУЛИНА А) И ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА, ДОКАЗАНА ВЫСОКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕСТНОЙ ИНТЕРФЕРОНОТЕРАПИИ ПРИ ОРВИ. ВЫЯВЛЕН ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ МАЗИ, СОДЕРЖАЩЕЙ ИНТЕРФЕРОН α -2, В ОТНОШЕНИИ СУПЕРИНФИЦИРОВАНИЯ ДРУГИМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ВИРУСАМИ, ЧТО ПОЗВОЛЯЕТ ОПТИМИЗИРОВАТЬ ПРОТИВОЭПИДЕМИЧЕСКИЙ РЕЖИМ В УСЛОВИЯХ СТАЦИОНАРА.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ОРВИ, ДЕТИ, МЕСТНАЯ ИНТЕРФЕРОНОТЕРАПИЯ, ИНТЕРФЕРОН α -2.

Контактная информация:

Чеботарева Татьяна Александровна,
кандидат медицинских наук,
доцент кафедры детских инфекционных
болезней Российской медицинской
академии последипломного
образования
Адрес: 123995, Москва,
ул. Баррикадная, д. 2/1, корп. 1,
тел. (495) 949-17-22
Статья поступила 11.01.2007 г.,
принята к печати 01.08.2007 г.

Уровень заболеваемости гриппом и другими ОРВИ среди детей сохраняется высоким. Так, в 2005–2006 гг. по данным Федерального центра Госсанэпиднадзора РФ заболеваемость ОРВИ составила чуть менее 50 000 случаев на 100 тысяч детского населения, что составляет более 70% регистрируемой инфекционной патологии [1]. Кроме этого, у детей с ОРВИ высок риск возникновения тяжелых синдромов (синдром крупа, нейротоксикоз, бронхит и др.) и бактериальных осложнений, которые определяют тяжесть, длительность и исход заболевания.

В лечении ОРВИ все шире применяются препараты интерферона, обладающего антивирусным, антипролиферативным и иммуномодулирующим действием. Кроме того, интерферон оказывает не прямое антибактериальное действие за счет стимуляции фагоцитоза. В ряде исследований показано, что как антивирусные, так и антибактериальные свойства интерферона в полной мере проявляются и при системном и при местном его применении [2–4]. В ряде случаев местное применение препаратов интерферона более эффективно, чем системное, так как позволяет добиться активации мукоцилиарных факторов защиты при меньшем расходе препарата. Так, при интраназальном применении мази с интерфероном было отмечено благоприятное воздействие препарата на восстановление биоценоза слизистой носоглотки [3, 4].

**T.A. Chebotarova¹, L.N. Mazankova¹,
V.V. Malinovskaya², V.V. Parfionov², I.I. Ulianova²**

¹ Russian Medical Academy of the Postgraduate
Education, Moscow

² N.F. Gamaleya Research Institute of Epidemiology
and Microbiology, Russian Academy of Medical Sciences,
Moscow

Clinical and immunological efficacy of the local IF therapy during the acute respiratory viral infections among children

THE ARTICLE HIGHLIGHTS THE FINDINGS OF THE CLINICAL RESEARCH OF THE VIFERON OINTMENT THERAPEUTIC EFFICACY, CONTAINING HUMAN RECOMBINANT α -2 INTERFERON, AMONG CHILDREN, SUFFERING FROM THE ACUTE RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS. BASED ON THE ANALYSIS OF THE CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL EXAMINATION FINDINGS, WHICH INCLUDED THE EVALUATION FOR THE STOPPAGE OF THE MAIN DISEASE SYMPTOMS, LOCAL IMMUNITY PARAMETERS DYNAMICS (LYSOZYME, A SECRETORY IMMUNOGLOBULIN) AND CYTOKINE STATUS, THEY PROVED HIGH EFFICACY OF THE LOCAL IF THERAPY DURING THE ACUTE RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS. THE RESEARCHERS UNCOVERED THE PREVENTIVE EFFECTS OF THE OINTMENT, CONTAINING α -2 INTERFERON, IN RESPECT OF THE SUPERINFECTION BY OTHER RESPIRATORY VIRUSES, WHICH WOULD ALLOW ONE TO OPTIMIZE THE ANTIEPIDEMIC REGIME IN THE IN-PATIENT CONDITIONS.

KEY WORDS: ACUTE RESPIRATORY VIRAL INFECTION, CHILDREN, LOCAL IF THERAPY, INTERFERON α -2.

Интерферон человеческий рекомбинантный α -2 в составе мази эффективно используется для лечения детей и взрослых с вирусными поражениями кожи и слизистых [5, 6]. В литературе есть сведения о профилактическом эффекте интерфероновой мази в отношении ОРВИ при адаптации детей к организованным коллективам в период эпидемического подъема заболеваемости гриппом и другими ОРВИ [7]. Однако, эффективность мази в острый период ОРВИ не изучена, что указывает на целесообразность клинического изучения местной лекарственной формы интерферона.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Настоящее исследование проводилось на базе Тушинской детской городской больницы г. Москвы. Для оценки клинической эффективности мази «Виферон» (Ферон, Россия), содержащей интерферон человеческий рекомбинантный α -2, обследовано 100 детей с ОРВИ различной этиологии в возрасте от 1 года до 14 лет.

Пациенты поступали в стационар в первые 2 сут болезни с жалобами на плохое самочувствие и головную боль у старших детей; беспокойство, нарушение ритма сна, бледность, отказ от еды у детей младшего возраста. У всех больных отмечалась фебрильная лихорадка и респираторный синдром (заложенность носа до выраженного ринита, кашель, хрипы в легких). У 62,1% больных отмечали признаки крупы I–II степени. В целом преобладали среднетяжелые формы ОРВИ (87,9%). Болезнь осложнилась пневмонией у 3,0% больных, отитом — у 1,5%.

Дети основной группы ($n = 50$) в дополнение к базисной терапии получали интерфероновую мазь, контрольной группы ($n = 50$) — мазь-плацебо. Интерфероновую мазь назначали интраназально 3 раза в день в суточной дозе 1 г (40 000 МЕ) пятидневным курсом. С аналогичной периодичностью назначалось плацебо.

Выявление вируса, вызвавшего ОРВИ, проводилось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Обработку проб смывов со слизистой носа проводили с использованием наборов пробоподготовки «Проба-НК» (ДНК-Технология, Россия). Амплификацию и детекцию вирусной

ДНК проводили с использованием интеркалирующего красителя SYBR-green на амплификаторе для проведения ПЦР в реальном времени (ICycler IQ, Bio-Rad, США). Наряду с клинической оценкой пациентам проводилось иммунологическое исследование смывов со слизистой оболочки носа. Исследование интерферонового (ИФН α и γ) и цитокинового (ИЛ 1, ФНО, ИЛ 8) статуса проводилось в 1–2-й и 5–6-й день болезни методом ИФА (индуцированная продукция). Определение секреторного иммуноглобулина А (IgA) в назальных смывах в динамике болезни осуществлялось в реакции радиальной иммунодиффузии. Уровень лизоцима оценивали методом турбонифелометрии.

Лабораторные и иммунологические исследования выполнялись специалистами ГУ НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи РАМН и НИИЭМ им. Г.Н. Габричевского. Результаты обработаны методами вариационной статистики с использованием статистической программы «Биостат».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Причиной ОРВИ у обследованных больных в 20% случаев был РС-вирус, в 18,3% — аденовирус, в 16,7% — риновирус, у 10% — вирус парагриппа, в 1,7% — вирус гриппа В, и в таком же количестве коронавирус. Вирус гриппа А идентифицировался только в микстинфекции, которая составила с учетом всех тестированных вирусов 10% случаев. У 21,7% больных этиология заболевания осталась нерасшифрованной (рис).

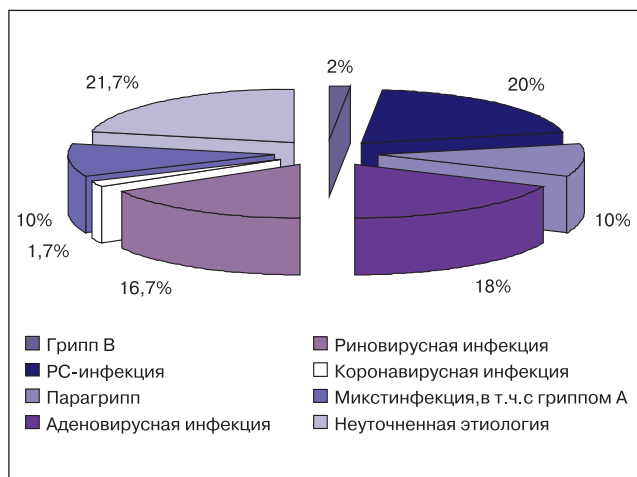
При использовании интерфероновой мази в остром периоде ОРВИ установлено быстрое купирование лихорадки уже на 3–4-й день болезни. Вместе с тем, изменения длительности лихорадки при неосложненном ОРВИ обнаружено не было.

Синдром интоксикации у получавших интерфероновую мазь также купировался быстрее: через 1–2 сут от начала лечения его проявления отсутствовали у 66,7% наблюдаемых, а в группе плацебо — у 54,4% ($p > 0,05$); общая продолжительность синдрома интоксикации составила соответственно $2,3 \pm 0,6$ и $3,3 \pm 0,7$ дня ($p > 0,05$). Существенных различий этих показателей в возрастных группах не отмечено. Вместе с тем, значимым оказалось различие в сроках восстановления двигательной активности у детей старше 7 лет ($1,7 \pm 0,4$ дня на фоне терапии интерфероновой мазью, $2,8 \pm 0,4$ в группе, получавших плацебо, $p < 0,05$).

Влияние интерфероновой мази на течение респираторного синдрома выражалось в сокращении длительности насморка (средняя продолжительность $3,5 \pm 0,2$ дня в сравнении с $4,4 \pm 0,5$ днями в группе плацебо, $p < 0,05$). У детей с длительно сохранявшимся ринитом на фоне интерферонотерапии его выраженность (отек, слизистое отделяемое) была достоверно меньше. Особо следует отметить, что среди получавших интерфероновую мазь число детей, у которых проявления ринита устранялись через 1–3 сут от начала лечения, было существенно больше, чем в контрольной группе — 59,7 и 38,4% соответственно ($p < 0,05$).

Значимого влияния на продолжительность кашля не отмечено, также как и на длительность синдрома крупы.

Рис. Виды ОРВИ у обследованных больных



Улучшение общего состояния, являющееся отражением динамики совокупности синдромов и обозначаемое в истории болезни как «удовлетворительное» происходило достоверно быстрее у детей при назначении интерфероновой мази (в среднем, через $2,7 \pm 0,4$ дня и $4,3 \pm 0,5$ в группе плацебо, $p < 0,05$).

Важным преимуществом лечения интерфероновой мазью явился профилактический эффект в отношении вторичного бактериального инфицирования: в группе получавших мазь осложнения регистрировались у 23,7% больных, в группе плацебо у 45,0% ($p < 0,05$). Трансформация острого ринита в гнойный вариант заболевания была отмечена у 7,9% больных пролеченных мазью и у 20% из группы плацебо.

Не выявлено различий между вариантами проводимой терапии в частоте развития вирусной суперинфекции.

За время пребывания детей в стационаре, как в основной, так и в контрольной группах, с одинаковой частотой регистрировались признаки новой вирусной инфекции (ОРВИ, вирусная диарея) до купирования эпизода основного заболевания (8–11% детей). Вместе с тем, у детей, получавших интерфероновую мазь, суперинфекция чаще была обусловлена вирусами, тропными к эпителию кишечника.

Оценка противовирусного эффекта интерфероновой мази проводилась на основании данных ПЦР-диагностики. Отмечено достоверное положительное влияние терапии мазью на элиминацию вируса, вызвавшего заболевание, из назальных смывов (табл. 1). У половины пациентов, получавших мазь, вирус не обнаруживался уже на 5–6-й день болезни, тогда как в группе плацебо элиминация вируса была отмечена только у каждого

Таблица 1. Влияние местной терапии интерфероном на элиминацию вирусов из назальных смывов

Группа обследованных	Частота случаев элиминации вируса на 5–6-й день болезни		Всего
	дети 1–7 лет	дети 7–14 лет	
Основная (интерфероновая мазь)	23,0%	27,0%	50,0%
Контрольная (плацебо)	16,2%	17,1%	33,3%
p	> 0,05	> 0,05	< 0,05

ГЕРПЕС И ЦИТОМЕГАЛИЯ

ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ В, С, D

ХЛАМИДИОЗ, МИКОПЛАЗМОЗ
УРЕАПЛАЗМОЗ

УРОГЕНИТАЛЬНЫЕ И
БРОНХОЛЕГОЧНЫЕ ИНФЕКЦИИ

ПИЕЛОНЕФРИТ,
ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

ДИСБАКТЕРИОЗ

ЭНДОМЕТРИОЗ И
ВУЛЬВОВАГИНИТ

МЕНИНГИТЫ

КАНДИДОЗ

ГРИПП И ОРВИ

СУППОЗИТОРИИ И МАЗЬ ВИФЕРОН®

ИНТЕРФЕРОН ЧЕЛОВЕЧЕСКИЙ РЕКОМБИНАНТНЫЙ АЛЬФА-2

- Препарат разрешен к применению у беременных женщин и новорожденных детей
- Не вызывает побочных эффектов, имеет минимум противопоказаний и хорошо совместим с другими лекарствами
- Эффективность подтверждена ведущими клиницистами

Производитель ООО «ФЕРОН»

123098, Москва, ул. Гамалеи, 18, корп. А
ГУ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи РАМН
Тел./факс: 193-3060, 193-4332, 193-5558 (коды г. Москвы: 495, 499)
E-mail: viferon@rol.ru www.viferon.su www.interferon.su



третьего больного ($p < 0,05$). В ряде случаев проводилось парное вирусологическое исследование назальных смывов и сыворотки крови, позволившее расшифровать этиологию регистрируемых суперинфекций. Несмотря на их одинаковую частоту отмечено достоверное преобладание в группе плацебо суперинфицирования респираторными вирусами (100% в сравнении с 57% случаев в основной группе).

Клиническая эффективность местной интерферонотерапии коррелировала с изменениями цитокинового статуса слизистой оболочки полости носа. Индуцированная продукция ИФН α увеличивалась у пациентов, получавших интерфероновую мазь, в 2 раза и достоверно отличалась в периоде реконвалесценции от аналогичного показателя у детей, получавших плацебо ($9,8 \pm 1,4$ и $4,9 \pm 0,6$ мкг/мл соответственно, $p < 0,05$). В динамике ОРВИ у детей, получавших интерфероновую мазь, не изменялась концентрация ИЛ 8 в назальных смывах, тогда как на фоне плацебо она достоверно увеличивалась (с $386,4 \pm 49,0$ до $640,9 \pm 122,6$ мкг/мл, $p < 0,05$). Кроме этого у детей, получавших интерфероновую мазь, в динамике болезни увеличивалась концентрация секреторного IgA, которая

оказалась достоверно более высокой в периоде реконвалесценции по сравнению с детьми, получавшими плацебо. Влияния местной интерферонотерапии на концентрацию ИФН γ , ИЛ 1 β , ФНО α и лизоцима в назальных смывах не выявлено (табл. 2).

Таким образом, в результате проведенного исследования было установлено, что при включении мази «Виферон», содержащей интерферон человеческий рекомбинантный α -2, в комплекс лечебных мероприятий у больных ОРВИ или гриппом, отмечается сокращение длительности и выраженности симптомов интоксикации и респираторного синдрома. На фоне интерферонотерапии было отмечено снижение частоты осложнений, связанных с вторичным бактериальным инфицированием и суперинфицированием респираторными вирусами. Интерфероновая мазь способствует активной элиминации вирусов со слизистой оболочки полости носа в ранние сроки болезни, что происходит при существенном повышении локальной концентрации ИФН α и секреторного IgA и, напротив, снижении концентрации провоспалительного цитокина ИЛ 8.

Таблица 2. Концентрация цитокинов и секреторного IgA в назальных смывах детей до и после лечения

Показатели	Группа больных	1–2-й день, мкг/мл	5–6-й день, мкг/мл	p
ИЛ 1 β	Основная (интерфероновая мазь), n = 78 Контрольная (плацебо), n = 18	$40,8 \pm 17,9$	$49,2 \pm 35,0$ $67,5 \pm 32,1$	$> 0,05$ $> 0,05$
ФНО α	Основная (интерфероновая мазь) Контрольная (плацебо)	$30,9 \pm 17,7$	$9,17 \pm 3,17$ $17,7 \pm 8,2$	$> 0,05$ $> 0,05$
ИЛ 8	Основная (интерфероновая мазь) Контрольная (плацебо)	$386,4 \pm 49,1$	$477,5 \pm 81,5$ $640,9 \pm 122,6$	$> 0,05$ $< 0,05$
Секреторный IgA	Основная (интерфероновая мазь) Контрольная (плацебо)	$90,3 \pm 4,4$	$108,3 \pm 7,6$ $89,1 \pm 6,1$ n = 18	$< 0,05$ $> 0,05$
Лизоцим	Основная (интерфероновая мазь) Контрольная (плацебо)	$5,5 \pm 0,6$	$5,1 \pm 0,9$ $6,8 \pm 1,2$	$> 0,05$ $> 0,05$

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Инфекционная заболеваемость в РФ за 2006 год // Детские инфекции. — 2007. — Т. 6, №1. — 17 с.
2. Малиновская В.В., Парфенов В.В., Макарова З.С. и др. Новая лекарственная форма виферона (человеческий рекомбинантный интерферон альфа-2b) для наружного применения // Фарматека. — 2004. — № 4. — С. 48–50.
3. Ершов Ф.И., Григорян С.С., Орлова Т.Г. и др. Противовирусная терапия ОРВИ у детей // Детские инфекции. — 2006. — № 3. — С. 56–61.
4. Jefferson T.O., Tyerell D. Antivirals for the common cold. — Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 3. — Published by John Wiley&Sons Ltd., 2005.
5. Носоченко Г.Ф., Кусов В.В., Парфенов В.В. и др. Опыт лечения больных рецидивирующим герпесом мазью «Виферон» // Рос. журн. кожных и венерич. Болезней. — 2000. — № 1. — С. 35–38.
6. Тамразова О.Б., Мазанкова Л.Н., Корсунская И.М., Павлова Л.А. Герпетическая экзема у детей. Учебное пособие. — М., 2006. — 7 с.
7. Макарова З.С., Доскин В.А., Малиновская В.В. Эффективность применения мази «Виферон» при реабилитации часто болеющих детей // Лечащий врач. — № 1. — 2006. — С. 86–87.