Л.В. Феклисова[1], А.В. Горелов[2], В.П. Дриневский[3], А.А. Плоскирева[2], Е.В. Целипанова[1], Е.Ю. Швец[2], Е.В. Каннер[2], Ю.Н. Линькова[4], Е.В. Черняева[4]

[1] Детское инфекционное отделение ГУЗ «Детская городская клиническая больница Святого Владимира», Москва
[2] Отдел инфекционной патологии ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва
[3] Отделение острых респираторных вирусных инфекций у детей ФГБУ «НИИ гриппа» Минздравсоцразвития России, Санкт-Петербург
[4] ЗАО «БИОКАД», Московская область

Роль препаратов интерферона в терапии ОРВИ у детей грудного и раннего детского возраста (результаты многоцентрового сравнительного рандомизированного клинического исследования)

Контактная информация:
Феклисова Людмила Владимировна, доктор медицинских наук, профессор курса детских инфекционных болезней ФУВ МОНИКИ, главный детский инфекционист Минздрава Московской области
Адрес: 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, ГУ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, отделение детских инфекций, **тел.:** (499) 268-22-00
Статья поступила: 19.05.2011 г., **принята к печати:** 05.09.2011 г.

В статье проанализированы результаты сравнительного клинического исследования препаратов рекомбинантного человеческого интерферона альфа-2b в лекарственной форме суппозиториев при их применении в терапии ОРВИ у пациентов грудного и раннего детского возраста. В соответствии с критериями отбора в исследование было включено 100 детей, находившихся на стационарном лечении, в возрасте от 6 мес до 3 лет с клинически установленным диагнозом ОРВИ. Сформировано 2 группы исследования: основная, пациенты которой в течение 5 дней получали суппозитории, содержащие таурин и интерферон альфа (125 000 МЕ), и группа сравнения, у больных которой использовались суппозитории с интерфероном (150 000 МЕ). Больные обеих групп подлежали врачебному наблюдению в течение 5 дней с оценкой эффективности лечения на 6-й день терапии. Элиминирующая активность исследуемых препаратов определялась с помощью стандартных лабораторных методик (ПИФ или ПЦР соскоба из носоглотки). В ходе исследования установлена высокая эффективность и широкий профиль безопасности обоих исследуемых препаратов. Не зарегистрировано случаев нежелательных явлений, имеющих установленную связь с исследуемыми препаратами.
Ключевые слова: *грипп, ОРВИ, рекомбинантный человеческий интерферон альфа-2b, таурин, суппозитории, дети.*

L.V. Feklisova[1], A.V. Gorelov[2], V.P. Drinevskiy[3], A.A. Ploskireva[2], E.V. Tselipanova[1], E.J. Shvets[2], E.V. Kanner[2], J.N. Linkova[4], E.V. Chernyaeva[4]

[1] Children's infectious diseases department GOOSE «Children's City Clinical Hospital of Saint Vladimir», Moscow
[2] Department of Infectious Pathology FBUN «Central Research Institute of Epidemiology» Rospotrebnadzor, Moscow
[3] Department of the acute respiratory viral infections in children FGBU «Research Institute of Influenza», Health Ministry and social development of Russia, St. Petersburg
[4] CC «Biocad», Moscow region

The role of interferon preparations in the treatment of acute viral respiratory infections in infants, babies and toddlers (results of a multicenter comparative randomized clinical trial)

The paper analyzes the results of a comparative clinical trial of drugs recombinant human interferon alpha-2b in the dosage form of suppositories for their use in the treatment of ARVI in infants, babies and toddlers age. In accordance to the selection criteria 100 children who were hospitalized, aged from 6 months to 3 years with clinically diagnosed ARVI were included in the study. Two study groups were formed: basic, which patients within 5 days received suppositories containing taurine and interferon alpha (125,000 IU), and the comparison group, where patients received suppositories with interferon (150,000 IU). The patients of both groups were subjects of medical observation for 5 days with an estimate of the effectiveness of treatment on the 6th day of therapy. The eliminating activity of the exploring drugs was determined using standard laboratory techniques (PCR or DFA scrapings from the nasopharynx). The study established the high effectiveness and wide safety profile of both drugs. No cases of the adverse events that have established link with the study medications.
Key words: *influenza, ARVI, recombinant human interferon alpha-2b, taurine, suppositories, children.*

ВВЕДЕНИЕ

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) представляют собой обширную и этиологически гетерогенную группу заболеваний, протекающих с преимущественным поражением дыхательных путей. На сегодняшний день насчитывается более 200 различных вирусов, заражение которыми происходит воздушно-капельным путем и сопровождается типичными для ОРВИ симптомами: лихорадкой, интоксикацией, заложенностью носа, ринореей, болями в горле, гиперемией глотки и небных миндалин, кашлем и т. п. [1]. Именно ОРВИ являются основной причиной обращаемости больных за амбулаторной и стационарной медицинской помощью в России, что не только обусловливает высокую нагрузку на участковых врачей в эпидемический период, но и наносит ощутимый экономический ущерб [2].

В последнее десятилетие стало очевидно, что грипп и другие ОРВИ представляют собой реальную угрозу для общества: в 2002 г. препандемия коронавирусной инфекции и ассоциированной с ней атипичной пневмонии унесла более 2000 жизней; в 2003 г. появились сообщения о новой опасной эпизоотии — так называемом птичьем гриппе А (H5N1), летальность при котором достигала более 50%; и, наконец, зарегистрированная в 2009 г. пандемия свиного гриппа А (H1N1), возникновение которой стало причиной настоящей паники среди населения [3, 4].

Отдельную проблему в современной медицине составляет лечение ОРВИ и гриппа у пожилых людей, ослабленных больных, беременных женщин, детей грудного и раннего детского возраста. Ввиду высокой восприимчивости к инфекционным заболеваниям, несостоятельности иммунной системы и относительно малого арсенала лекарственных средств терапия у перечисленных групп пациентов должна проводиться с особой осторожностью, а используемые препараты — обладать установленной эффективностью и широким профилем безопасности. Несмотря на развитую общемировую систему профилактики гриппа, значительная часть пациентов в России отказывается от ежегодной вакцинации, что особенно часто наблюдается в педиатрической практике.

Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, при появлении первых симптомов респираторной инфекции у детей младше 2 лет и беременных женщин необходимо незамедлительное назначение противовирусных средств. Однако, ввиду большого числа возбудителей ОРВИ, незначительных отличий в клинической картине и невозможности своевременной этиологической диагностики, проведение специфической этиотропной терапии зачастую становится невозможным. Описанную проблему может решить использование современных иммуномодулирующих средств с установленной противовирусной активностью. Ярким примером такого терапевтического подхода служат средства на основе человеческого интерферона α, выпускаемые в различных лекарственных формах (суппозитории, лиофилизат для приготовления раствора, интраназальный спрей и др.).

Роль интерферона альфа в защите от вирусных инфекций на сегодняшний день хорошо изучена. Известно, что данный цитокин независимо от вида вируса способен ингибировать практически любую стадию его жизненного цикла, начиная от внедрения в клетку, процессов репродукции, созревания и сборки и заканчивая высвобождением нового поколения вирусных частиц. Одним из механизмов противовирусного действия интерферона альфа является его способность активировать серинтреониновую протеинкиназу R (PKR), которая путем фосфорилирования альфа-субъединицы фактора eIRF α (eucariotic initiation factor 2 alpha) быстро ингибирует транскрипцию. С другой стороны, интерферон альфа вызывает индукцию 2'5'-олигоаденилатсинтетаз, которые представляют собой семейство ферментов, расщепляющих вирусную РНК. И наконец, третий механизм противовирусной активности интерферона альфа связан с активацией Mx белков, которые препятствуют транскрипции вирусных белков и другим стадиям жизненного цикла. Противовирусное действие интерферона альфа также обусловлено его способностью к стимуляции мощного CD8+ Т-клеточного ответа, активации естественных киллеров и повышению продукции интерферона γ [5]. Согласно мнению В. В. Ивановой, быстрая реконвалесценция и меньшее число осложнений у больных ОРВИ наблюдаются, прежде всего, при повышенном содержании активированных Т лимфоцитов, высокой функциональной активности естественных киллеров, достаточном уровне интерферона, а также повышении концентрации секреторного иммуноглобулина А и лизоцима в секрете верхних дыхательных путей [6].

История применения интерферона в профилактике и лечении ОРВИ и гриппа берет свое начало с конца 60-х годов прошлого века: именно тогда были опубликованы положительные результаты первого крупномасштабного советского исследования эффективности местного интраназального применения лейкоцитарного человеческого интерферона, участниками которого стали более 14 тыс. человек. Дальнейшие достижения молекулярной биологии позволили создать более безопасное и концентрированное по активности лекарственное средство на основе интерферона альфа, полученного генно-инженерным путем. Более широкий профиль безопасности рекомбинантного человеческого интерферона альфа обусловлен отсутствием необходимости использования донорской крови, а соответственно, более высокой степенью очистки от белковых фракций и других примесей, а также отсутствием риска вирусной контаминации.

Долгое время считалось, что использование интерферона альфа в низких дозах при лечении различных инфекционно-воспалительных заболеваний является прерогативой отечественной медицины, а эффективность данного терапевтического подхода не обладает достаточной степенью доказательности. Тем не менее, на сегодняшний день в США на этапе регистрации находится неинъекционный препарат интерферона альфа в дозе 500 МЕ, выпускаемый в лекарственной форме пастилок для рассасывания — Veldona (Amarillo Biosciences). Пока препарат рекомендован лишь для лечения ВПЧ-ассоциированного папилломатоза ротовой полости (как орфанный препарат), однако в настоящее время он проходит ряд клинических испытаний III фазы, в том числе у детей, больных гриппом, что позволяет прогнозировать скорое появление на западном фармацевтическом рынке нового эффективного лекарственного средства, применение которого будет целесообразно при различной инфекционной патологии [7–10].

Наиболее современным российским препаратом рекомбинантного человеческого интерферона альфа-2b является Генферон Лайт (номер регистрационного удостоверения — ЛСР-005614/09, дата регистрации — 13.07.2009), который производится отечественной биотехнологической компанией «БИОКАД». В состав препарата также входит аминокислота таурин, оказывающая существенное положительное воздействие при любых воспалительных процессах, независимо от этиологии и локализации.

Являясь сильным антиоксидантом, таурин препятствует накоплению свободных радикалов в патологическом очаге и играет роль антигипоксанта. Помимо этого, таурин оптимизирует течение метаболических процессов, что позволяет использовать его при различных дистрофических заболеваниях, в том числе хронической сердечной недостаточности и сахарном диабете.

В 2009 г. на базе ФГУН «ЦНИИ эпидемиологии», ГУЗ «Детская городская клиническая больница Святого Владимира» и МНИИ ЭМ им. Г.Н. Габричевского было проведено первое клиническое исследование эффективности и безопасности препарата рекомбинантного человеческого интерферона альфа в сочетании с таурином в лекарственной форме суппозиториев у больных ОРВИ в возрасте от 2 до 7 лет. Результаты свидетельствуют о высокой эффективности исследуемого препарата и его положительном влиянии на выраженность характерных для ОРВИ воспалительных изменений. Применение препарата не сопровождалось развитием каких-либо нежелательных явлений, что послужило основанием для выводов о его безопасности в данной возрастной группе [11–13].

С целью дальнейшего изучения фармакологического действия и характеристик безопасности в течение 2010–2011 гг. нами было проведено многоцентровое открытое сравнительное рандомизированное проспективное клиническое исследование эффективности и безопасности лекарственного средства Генферон Лайт (ЗАО «БИОКАД», Россия) и препарата сравнения в суппозиториях* в терапии ОРВИ у детей грудного и раннего детского возраста. Исследование осуществлялось на базе 3 исследовательских центров: ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, ГУЗ г. Москвы «Детская городская клиническая больница Святого Владимира», ФГБУ «НИИ гриппа» Минздравсоцразвития РФ. Основаниями для проведения исследования стали:

- Разрешение Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития Минздравсоцразвития РФ № 87 от 4 марта 2010 г.;
- Выписка из протокола № 55 заседания Комитета по этике от 27 января 2010 г.;
- Разрешение Минздравсоцразвития РФ о продлении срока проведения клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения № 265752-31-1 от 3 декабря 2010 г.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Согласно протоколу клинического исследования, необходимый размер выборки составил 100 человек.

К участию допускались дети в возрасте от 6 до 36 мес (включительно) с диагнозом ОРВИ, установленным на основании клинических данных, продолжительность катаральных явлений у которых на момент включения не превышала 48 ч.

Все включенные в исследование больные относились к группе часто болеющих детей, т.е. за последние 6 мес они перенесли 3 и более эпизодов ОРВИ. Критерии невключения: установленная ВИЧ-инфекция или любой иной подтвержденный иммунодефицит; наличие любых сопутствующих заболеваний, которые, по мнению исследователя, могли оказывать влияние на течение ОРВИ и оценку результатов лечения; гиперчувствительность к интерферону, а также другим компонентам исследуемых препаратов; необходимость применения глюкокортикостероидов, использование иммуномодулирующей терапии в течение одного предшествовавшего включению в исследование месяца; одновременное участие в других клинических исследованиях. До включения в исследование врач проводил подробную беседу с родителями (законными представителями ребенка) с детальным объяснением процедур исследования, его целей и задач, а также потенциальных рисков, после чего в случае принятия положительного решения родители подписывали информированное согласие.

С целью оценки эффективности и безопасности проводимого лечения было обследовано 100 больных в возрасте от 6 до 36 мес включительно. По результатам рандомизации пациенты были распределены на две группы — основную и группу сравнения. В основную группу включено 58 пациентов (34 мальчика, 24 девочки), в группу сравнения — 42 (26 мальчиков, 16 девочек). Средний возраст больных основной группы — 18,6 ± 7,7 мес, группы сравнения — 19 ± 9,7 мес. Длительность симптомов ОРВИ у всех пациентов на момент включения не превышала 48 ч.

Пациенты основной группы получали новый суппозиторный препарат, содержащий таурин и интерферон альфа-2b в дозе 125 000 МЕ, ректально 2 раза в сут в течение 5 дней 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. У пациентов группы сравнения применялись суппозитории, содержащие 150 000 МЕ рекомбинантного человеческого интерферона α-2b (рчИФН α-2b), ректально 2 раза в сутки в течение 5 дней (также в сочетании с симптоматическим лечением и антибактериальной терапией при наличии соответствующих показаний).

В рамках настоящего исследования дети подлежали врачебному наблюдению в течение 6 дней после включения (все это время дети находились в условиях стационара). До начала лечения и на 6-й день у всех больных определялось наличие респираторных вирусов (антигены/генетический материал вируса гриппа А, вируса гриппа В, аденовирусов, респираторно-синцитиального вируса, вирусов парагриппа 1, 2 и 3-го типов, риновируса, метапневмовируса и бокавируса) в соскобах из носовых ходов с помощью методов прямой иммунофлуоресценции (ПИФ) или полимеразной цепной реакции (ПЦР), а также клинического анализа крови. На 14-й день осуществлялось повторное медицинское обследование, включавшее тщательный общий осмотр, оценку состояния верхних дыхательных путей, также регистрировались случаи развития осложнений и нежелательных явлений.

На протяжении всего периода лечения (5 дней), а также на 6 и 14-й дни врач заполнял мультипараметрическую таблицу: сведения о выраженности основных симптомов ОРВИ (лихорадки, катаральных изменений со стороны респираторного тракта), потребности больных в дополнительных лекарственных средствах. На 30-й день врач устанавливал телефонный контакт с родителями пациента с целью выявления повторных эпизодов ОРВИ или случаев возникновения иных заболеваний.

* Здесь и далее: в состав препарата сравнения входил рекомбинантный человеческий интерферон α-2b в дозе 150 000 МЕ.

К критериям эффективности терапии ОРВИ относилось исчезновение симптомов, элиминация возбудителя по данным ПИФ или ПЦР, а также отсутствие осложнений. Отдельно нами были проанализированы сроки купирования клинических симптомов ОРВИ в группах (на основании оценки в баллах по данным мультипараметрической таблицы).

Обязательному анализу подлежали все случаи нежелательных явлений, наблюдаемые у больных, вне зависимости от наличия/отсутствия связи с исследуемой терапией. Тщательная оценка безопасности осуществлялась у всех больных, получивших хотя бы одно введение исследуемого препарата или препарата сравнения.

При интерпретации результатов использовались стандартные методы сравнительного анализа и описательной статистики. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая характеристика больных при включении в исследование

Клиническая картина ОРВИ была представлена классическими симптомами: интоксикацией (вялость, снижение аппетита, капризность, сонливость, лихорадка), катаральными изменениями со стороны носо- и ротоглотки (ринит, фарингит, тонзиллит и т.п.); более чем в 70% случаев в обеих исследуемых группах выявлялись объективные признаки вовлечения в патологический процесс трахеобронхиального дерева (жесткое дыхание, хрипы при аускультации).

У 6% больных лихорадочный синдром сопровождался судорогами.

У 7% — диагностирован атопический дерматит, по поводу которого все пациенты получали пероральные антигистаминные препараты.

Анализ клинической картины ОРВИ у больных с верифицированной этиологией заболевания позволил заключить, что грипп, парагрипп, адено-, риновирусная, респираторно-синцитиальная инфекции в целом сохраняли свои характерные клинические черты.

Сравнительная оценка клинических признаков ОРВИ не обнаружила достоверных различий по частоте встречаемости тех или иных симптомов исследования на момент включения у пациентов обеих групп, что говорит о их равнозначности.

Сроки купирования отдельных симптомов ОРВИ в группах

Лихорадка. На момент включения в исследование лихорадочный синдром в целом наблюдался в 85% наблюдений. Средние значения температуры тела в исследуемых группах не имели достоверных различий и составили 37,9 ± 0,9 °С — в основной группе и 37,8 ± 0,8 °С — в группе сравнения (рис. 1). Длительность лихорадочного синдрома в основной группе составила в среднем 2,79 ± 1,4 дней; у пациентов, получавших суппозитории с интерфероном альфа-2b в дозе 150 000 МЕ, — 2,7 ± 1,5 дней ($p > 0,05$). На 6-й день исследования, по окончании приема исследуемых препаратов, лихорадка сохранялась у 5 (8,6%) пациентов основной группы и у 3 (7,1%) — группы сравнения ($p > 0,05$).

На фоне приема обоих исследуемых препаратов ни у одного ребенка не зарегистрировано случаев развития типичных и ожидаемых для интерферона побочных явлений: утяжеления лихорадки или эпизодов резкого подъема температуры тела, связанных с проводимой терапией (так называемого гриппоподобного синдрома).

Как показали результаты статистического анализа, частота купирования лихорадки и сроки нормализации температуры в исследуемых группах не имели достоверных отличий, характеризовались одновекторной направленностью и одинаковой динамикой.

Ринит. Заложенность носа на момент включения пациентов регистрировалась в несколько большем проценте случаев в основной группе (84,5 и 81%, соответственно) и с одинаковой выраженностью симптома — 2 балла (медиана и интерквартильный размах — 1–2), что соответствовало умеренной выраженности (рис. 2). При динамическом наблюдении за частотой купирования заложенности носа в группах выявлено, что после 3-го дня терапии симптом имел тенденцию к быстрому купированию в группе пациентов, получавших суппозитории, содержащие интерферон альфа-2b в сочетании с таурином, а к моменту окончания терапии исследуемыми препаратами (6-й день) заложенность носа у больных основной группы регистрировалась в два раза реже, чем в группе сравнения (14,3 и 32,4% случаев, соответственно; $p < 0,05$).

При поступлении в стационар ринорея слизистого характера, в общей сложности, наблюдалась у 90% детей (94,8% больных основной группы и 83,3% — группы сравнения; $p > 0,05$). Выраженность этого симптома

Рис. 1. Динамика купирования лихорадки в группах

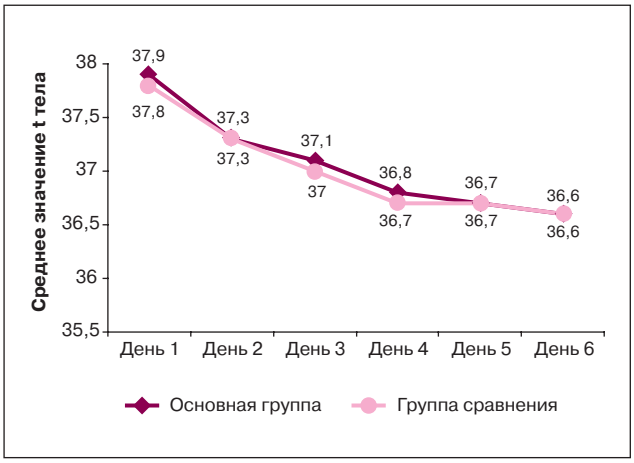
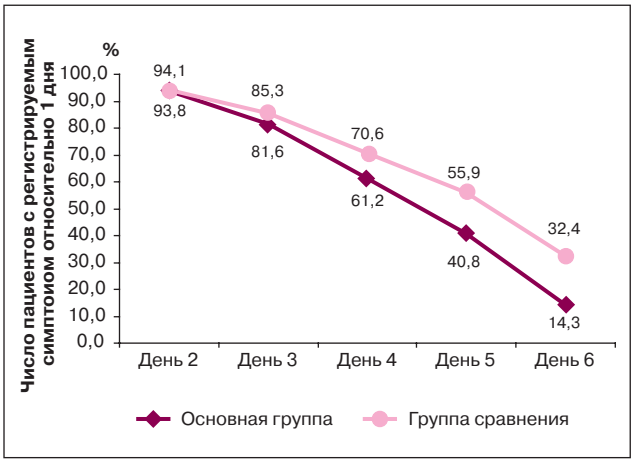


Рис. 2. Динамика купирования заложенности носа



в большинстве случаев оценивалась исследователем как средняя — 2 (1–2) балла. К моменту завершения терапии исследуемыми препаратами у подавляющего большинства пациентов ринорея отсутствовала, у 34 (1/3) больных наблюдались остаточные явления в виде скудного слизистого отделяемого (медиана количества баллов в группах — 0 (0–1) баллов как по выраженности симптома, так и по характеру отделяемого из носа). К 6-му дню этот симптом наблюдался у 32,7% больных основной группы и 45,7% — группы сравнения ($p > 0,05$).

Катаральные изменения в ротоглотке. Увеличение миндалин наблюдалось у 59 (59%) пациентов, медиана количества баллов в обеих группах составила 2 (1–3), что соответствовало умеренной выраженности симптома. В основной группе в 1-й день исследования отечность миндалин регистрировалась у 32 больных (55,2% общего количества пациентов в группе) и у 27 детей группы сравнения (64,3% общего количества пациентов в группе).

К моменту окончания терапии исследуемыми препаратами минимальные проявления отечности миндалин регистрировались у 28,1% пациентов основной группы и у 29,6% — группы сравнения ($p > 0,05$). В целом, на данном сроке медиана количества баллов выраженности симптома среди всех пациентов составила 0 (0–1), без статистически достоверных различий между группами.

Гиперемия задней стенки глотки являлась наиболее встречающимся клиническим симптомом ОРВИ и регистрировалась в 98,3% наблюдений в основной группе и в 100% — в группе сравнения в 1-й день. На момент включения пациентов в исследование выраженность симптома в среднем оценивалась в 2 (1–3) балла у пациентов основной группы, и в 2 (2–3) балла — у пациентов группы сравнения ($p > 0,05$).

К 6-му дню от начала лечения данный симптом купировался примерно у половины больных как в основной, так и группе сравнения; у остальных детей к данному сроку наблюдения отмечалась слабовыраженная гиперемия слизистых, что соответствовало среднему баллу 1 (0–1) и 0,5 (0–1), соответственно ($p > 0,05$).

Потребность в назначении дополнительных лекарственных средств

Потребность в проведении дополнительной терапии после включения в исследование испытывали 56 (93,1%) пациентов основной группы и 40 (95,2%) больных группы сравнения. Более чем в половине случаев в исследуемых группах назначались антибактериальные препараты (рис. 3).

В большинстве наблюдений необходимость назначения дополнительного лечения сохранялась до момента окончания исследуемой терапии, при этом ежедневное наблюдение за больными позволило определить, что эту потребность испытывало равное количество больных в обеих группах: так, на 6-й день 60,3% больных основной группы нуждались в применении дополнительного лекарственного средства 2–3 раза в сут, а в группе сравнения — 61,9% пациентов ($p > 0,05$). Столь длительное сохранение потребности в дополнительном лечении объясняется, на наш взгляд, тем, что выборка была представлена группой часто и длительно болеющих детей, респираторные заболевания у которых характеризуются затяжным течением и нередким присоединением бактериальных осложнений.

Динамика снижения итогового балла выраженности симптомов ОРВИ

Для оценки общей динамики симптомов ОРВИ проанализированы показатели итогового балла, который представлял собой сумму баллов по каждому симптому, согласно данным мультипараметрической таблицы. До лечения в основной группе итоговый балл составил 10 (8–12), в группе сравнения — 10,5 (8–12), что не имело статистически значимых различий (критерий Манна–Уитни; $p > 0,05$) (рис. 4). Анализ изменения медианы итогового балла в исследуемых группах показал, что начиная с 3 суток терапии в группе детей, получавших суппозитории в сочетании интерферона альфа-2b с таурином, данный показатель был на один балл меньше, чем в группе сравнения, что, однако, не было статистически значимым. К 6-му дню от начала терапии медиана итогового балла в основной группе составила 2 (0–6), в группе сравнения — 3 (0–7) (критерий Манна–Уитни; $p > 0,05$).

Элиминация возбудителя

Иммунофлуоресцентное исследование или ПЦР-диагностика соскобов из глубоких отделов нижних носовых ходов для определения возбудителя ОРВИ выполнялись всем пациентам при включении их в исследование и на 6-й день от начала лечения. В целом, верификация вирусной природы возбудителя наблюдалась у 66 (66%) пациентов. В основной группе возбудитель ОРВИ выявлен в 69% случаев, из них вирус гриппа А обнаружен

Рис. 3. Потребность больных в проведении дополнительной терапии

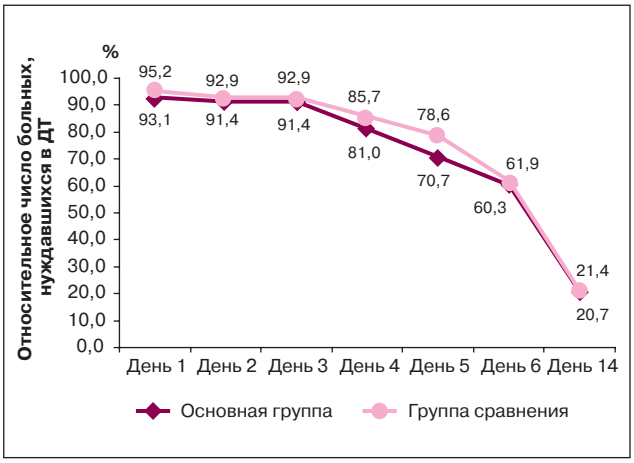
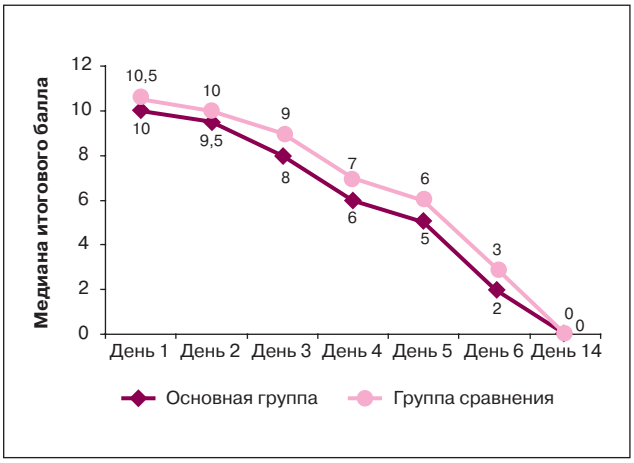


Рис. 4. Динамика изменений итогового балла



у 24,1% пациентов, вирус парагриппа — у 12,1%, аденовирус — у 10,3%, респираторно-синцитиальный вирус — у 10,3%, риновирус — у 3,4%, коронавирус — у 1,7%, бокавирус — у 3,4%; у 2 (3,4%) пациентов наблюдалось микст-инфицирование (вирус гриппа А + вирус гриппа В). Положительные результаты ПЦР/ПИФ соскобов из глубоких отделов нижних носовых ходов для определения возбудителя ОРВИ в группе сравнения получены в 61,9% случаев: вирус гриппа А обнаружен у 16,7% пациентов, вирус парагриппа — у 19%, аденовирус — у 2,4%, респираторно-синцитиальный вирус — у 7,1%, риновирус — у 4,8%; микст-инфицирование вирусом гриппа А и аденовирусом — у 2 детей (4,8%), а также по одному случаю (2,4%) — вирусами гриппа А и В, вирусами парагриппа и респираторно-синцитиальным, вирусом парагриппа и аденовирусом.

По окончании исследуемой терапии в основной группе пациентов элиминация возбудителей наблюдалась в 67,5% случаев, у одного ребенка к 6-му дню терапии отмечено суперинфицирование вирусом гриппа А на фоне элиминации вируса парагриппа, у двух пациентов выявлялись возбудители ОРВИ (грипп А — в одном случае и парагрипп — во втором), которые не были обнаружены при первом визите.

В группе сравнения элиминация возбудителей регистрировалась в 65,3% случаев, у одного пациента обнаружен аденовирус, не выявленный при первом исследовании.

Таким образом, можно заключить, что элиминация возбудителя в обеих группах наблюдалась с одинаковой частотой ($p > 0,05$).

Анализ изменений гемограммы

Развернутый анализ крови выполнялся всем больным, включенным в исследование.

Согласно полученным данным, перед началом исследуемой терапии у пациентов обеих групп наблюдались изменения, типичные для острого инфекционно-воспалительного процесса: относительный лейкоцитоз с преимущественным сдвигом лейкоцитарной формулы влево; снижение уровня гемоглобина, не достигавшее, однако, значений, характерных для анемии; повышение скорости оседания эритроцитов. При сравнительном статистическом анализе показателей гемограммы достоверных различий между группами не выявлено.

При динамическом наблюдении установлено, что на 6-й день после начала лечения у больных обеих групп определялась нормализация показателей анализа крови, при этом особого внимания заслуживает факт отсутствия аллергизирующей активности исследуемых препаратов (уровень эозинофилов у больных основной группы находился в пределах 1,2–3,2%, в группе сравнения — 0,9–3,1%).

Осложнения

В группе сравнения на 11-е сутки после окончания лечения у одного пациента развился средний катаральный отит, возникновение которого расценивалось исследователем как осложнение ОРВИ. Проявления среднего катарального отита купированы использованием местных лекарственных средств (феназон + лидокаина гидрохлорид). В основной группе осложнений заболевания не зафиксировано.

Повторные эпизоды ОРВИ

Согласно протоколу клинического исследования, все включенные пациенты подлежали врачебному наблюдению в течение 30 ± 2 дней.

С момента выписки из стационара повторные эпизоды ОРВИ в основной группе были зарегистрированы в 22,4% случаев, в группе сравнения — в 21,4% ($p > 0,05$). В абсолютном большинстве случаев заболевание протекало в форме ринита или ринофарингита и не требовало повторной госпитализации.

Безопасность исследуемой терапии

В ходе исследования установлено, что ректальное введение суппозиториев не вызывает у детей возникновения болезненных ощущений или других местных и общих патологических реакций. Не зарегистрировано ни одного случая развития нежелательных явлений, имеющих установленную связь с исследуемыми препаратами.

Более того, в данное клиническое исследование было включено 7 детей с различными по выраженности проявлениями атопического дерматита. После рандомизации шестеро из них вошли в основную группу и один — в группу сравнения. Применение исследуемой терапии ни в одном из случаев не повлекло за собой ухудшения в картине атопического дерматита.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Терапия любых инфекционных заболеваний у детей грудного и раннего детского возраста представляет собой отдельную проблему современной педиатрии: используемые в данной возрастной группе лекарственные средства должны обладать не только клинически установленной эффективностью, но и не оказывать никакого (даже потенциального) негативного влияния на организм ребенка. Именно поэтому на сегодняшний день для формирования объективного мнения об эффективности и безопасности любого препарата у детей младшей возрастной группы необходимо владеть данными контролируемых клинических исследований.

В нашей работе мы проводили сравнительную оценку эффектов нового суппозиторного препарата, содержащего интерферон альфа-2b в дозе 125 000 МЕ и таурин, и широко используемого и известного педиатрам нашей страны суппозиторного препарата интерферона альфа-2b (150 000 МЕ).

По результатам исследования установлено, что оба исследуемых препарата обладают эквивалентной элиминирующей активностью в отношении основных возбудителей ОРВИ; более того, у всех больных отмечалось быстрое и одинаковое по срокам купирование основных симптомов заболевания (лихорадки, клинических признаков ринофарингита, тонзиллита и т. д.).

Несмотря на то, что в исследование включались больные из группы часто и длительно болеющих детей, повторные эпизоды ОРВИ развивались в равном и относительно небольшом проценте случаев. Можно предположить, что для профилактики повторных респираторных заболеваний в данной нозологической группе следует использовать пролонгированные схемы назначения препаратов интерферона с целью создания своеобразного «депо» данного цитокина, однако, на наш взгляд, для формирования адекватных выводов подобные эффекты интерферона требуют дополнительного изучения.

Важным наблюдением, сделанным нами в рамках настоящего клинического исследования, следует считать отсутствие типичных для препаратов интерферона побочных эффектов: гриппоподобного синдрома и аллергизирующего действия обоих исследуемых препаратов (отсутствие повышения уровня эозинофилов на фоне терапии), в том числе у детей с отягощенным аллергоанамнезом (атопическим дерматитом). Относительно небольшая по сравнению с имеющимися аналогами доза интерферона альфа-2b, содержащаяся в препарате Генферон Лайт, является дополнительным положительным моментом при его использовании, так как позволяет снизить степень лекарственной нагрузки, что имеет особую важность в педиатрии.

Таким образом, данные проведенного нами клинического исследования позволяют заключить, что препарат рекомбинантного человеческого интерферона альфа в сочетании с таурином — новое средство терапии ОРВИ с неспецифическим противовирусным и иммуномодулирующим действием, обладающее равной эффективностью с известными препаратами интерферона и не уступающее им по профилю безопасности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Колобухина Л. В. Современные возможности лечения и профилактики гриппа // РМЖ. — 2005; 4: 203–205.
2. Онищенко Г. Г. Эпидемическая обстановка в Российской Федерации и основные направления деятельности по ее стабилизации. — М., 2002. — С. 24–25.
3. Смирнов В. С. Современные средства профилактики и лечения гриппа и ОРВИ. — СПб.: ФАРМиндекс, 2008. — 48 с.
4. Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003 // WHO. — 2008; 10: 31.
5. Кетлинский С. А., Симбирцев А. С. Цитокины. — СПб.: Издательство «Фолиант», 2008. — 551 с.
6. Ершов Ф. И., Романцов М. Г. Лекарственные средства, применяемые при вирусных заболеваниях. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 368 с.
7. Kilic H., Zeytin H. E., Korkmaz C. et al. Low-dose natural human interferon-alpha lozenges in the treatment of Behcet's syndrome // Rheumatology (Oxford). — 2009; 48 (11): 1388–1391.
8. Babiuch L., Mian M., Kaminska E. et al. An interim report on the effect of natural human interferon alpha (IFN-alpha) lozenges in patients seropositive for the human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) // Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz). — 1993; 41 (3–4): 213–219.
9. Balcerska A., Bohdan Z., Drozynska E. et al. Evaluation of the efficacy of natural human interferon alpha lozenges on the clinical course of childhood neoplasia and in chronic hepatitis B virus infection in patients who were successfully treated for pediatric malignancies // Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz). — 1993; 41 (3–4): 221–227.
10. Информация о статусе клинического исследования «Interferon alpha lozenges plus oseltamivir for influenza treatment». URL: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01146535?term=lozenges+interferon&rank=4
11. 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 // Инфекционные болезни. — 2009; 7 (3).
12. Зайцев А. А., Клочков О. И., Горелов А. В. Острые респираторные вирусные инфекции: перспективы противовирусной терапии // Вестник семейной медицины. — 2009; 5.
13. Горелов А. В., Феклисова Л. В., Грачева Н. М. и др. Иммунотропная терапия острых респираторных вирусных инфекций в педиатрической практике: опыт клинического применения препаратов интерферона альфа // Педиатрия. Consilium Medicum. — 2010; 1.