

Улучшение антиоксидантного статуса при терапии гриппа и других ОРВИ у детей с отклонениями в состоянии здоровья с использованием новой схемы дозирования препарата рекомбинантного интерферона-альфа-2b с антиоксидантами

ЕРМАКОВА И. Н.¹, ШУВАЛОВ А. Н.², МАЛИНОВСКАЯ В. В.²

¹ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Тверь, Россия

²ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Проблема лечения и профилактики острых респираторных вирусных инфекций у детей с функциональными и морфофункциональными отклонениями в состоянии здоровья недостаточно изучена. **Цель:** изучить фармакологические свойства и влияние на антиоксидантный статус организма детей препарата рекомбинантного интерферона-альфа-2b с антиоксидантами (ВИФЕРОН®, суппозитории ректальные) при включении в комплексную терапию гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) у детей II–IV групп здоровья. **Материалы и методы:** под наблюдением находилось 66 детей II–IV групп здоровья с ОРВИ среднетяжелого течения в возрасте от 1 мес. до 18 лет, рандомизированных на две группы: группа 1 — дети, получавшие в комплексной терапии ВИФЕРОН®, суппозитории ректальные (новая модифицированная схема применения, дозировка согласно возрасту: 1 мес. — 3 года — по 500 000 МЕ 2 раза в день в течение 5 дней, далее по 150 000 МЕ 2 раза в день в течение 5 дней; 3–7 лет — по 500 000 МЕ 2 раза в день в течение 5 дней, далее 500 000 МЕ 1 раз в день утром и 150 000 МЕ 1 раз в день вечером в течение 5 дней; 7–18 лет — 1 000 000 МЕ 1 раз в день утром и 500 000 МЕ 1 раз в день вечером в течение 5 дней, далее по 500 000 МЕ 2 раза в день в течение 5 дней); группа 2 — дети, получавшие симптоматическую терапию и препарат плацебо. Терапия проводилась в течение 10 дней, наблюдение за пациентами — через 1, 3 и 6 мес. после окончания лечения. **Результаты:** препарат рекомбинантного интерферона-альфа-2b с антиоксидантами в комплексной терапии ОРВИ значительно снижает уровень малонового диальдегида (0,92 нмоль/мл по сравнению с плацебо — 1,10 нмоль/мл ($p = 0,026$)) и значительно повышает уровни антиоксидантного фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (ГП) в эритроцитах (8118,38 и 6973,43 Ед/л соответственно, $p = 0,003$) и антиоксиданта неферментного действия глутатиона — 1403,63 и 1291,04 мкмоль/л соответственно, $p = 0,005$. Также наблюдается значимое повышение уровней общей антиоксидантной активности (АОА) сыворотки (1,73 и 1,64 ммоль/л соответственно, $p = 0,017$) на фоне значимого сокращения срока выздоровления (5,38 и 8,06 дня соответственно, $p < 0,001$). **Заключение:** установлено, что включение препарата рекомбинантного интерферона-альфа-2b с антиоксидантами (ВИФЕРОН®, суппозитории ректальные) в модифицированной схеме дозирования в комплексную терапию ОРВИ среднетяжелого течения значительно повышает функционирование антиокислительной защитной системы организма и снижает содержание малонового диальдегида, конечного продукта перекисного окисления липидов (ПОЛ) мембран клеток, в сыворотке крови у детей II–IV групп здоровья, что способствует снижению количества повторных эпизодов ОРВИ и гриппа в период последующего наблюдения.

Ключевые слова: ВИФЕРОН®, острые респираторные вирусные инфекции, дети, иммунитет, интерферон, антиоксидантный статус

Improvement of antioxidant status in the treatment of influenza and other acute respiratory viral infections in children with disabilities using a new dosage regimen of recombinant interferon-alpha-2b with antioxidants

Ermakova I. N.¹, Shuvalov A. N.², Malinovskaya V. V.²

¹Tver State Medical University, Tver, Russian Federation

²National Research Center of Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F. Gamaleya, Moscow, Russian Federation

The problem of treatment and prevention of acute respiratory viral infections in children with functional and morphofunctional health conditions has not been sufficiently studied. **Objective:** to study the pharmacological properties of recombinant interferon-alpha-2b with antioxidants (VIFERON®, rectal suppositories) in the complex therapy of influenza and other acute respiratory viral infections (ARVI) in children of II–IV health groups. **Materials and methods:** 66 children of II–IV health groups with moderate acute respiratory viral infections aged from 1 month to 18 years, randomized into two groups: group 1 — children who received in complex therapy VIFERON®, rectal suppositories (new modified regimen, dosage according to age: 1 month — 3 years — 500,000 IU 2 times a day for 5 days, then 150,000 IU 2 times daily for 5 days; 3–7 years — 500,000 IU 2 times a day for 5 days, then 500,000 IU 1 time a day in the morning and 150,000 IU 1 time a day in the evening for 5 days; 7–18 years old — 1,000,000 IU 1 time a day in the morning and 500,000 IU 1 time a day in the evening for 5 days, then 500,000 IU 2 times a day for 5 days); group 2 — children who received symptomatic therapy and a placebo drug. The therapy was carried out for 10 days, and patients were monitored 1, 3, and 6 months after the end of treatment. **Results:** recombinant interferon-alpha-2b with antioxidants in the complex therapy of acute respiratory viral infections significantly reduces the level of malonic dialdehyde (0.92 nmol/ml compared with placebo — 1.10 nmol/ml ($p = 0.026$)) and significantly increases the levels of the antioxidant enzyme glucose-6-phosphate dehydrogenase (GP) in red blood cells (8118.38 and 6973.43 Units/l, respectively, $p = 0.003$) and non-enzymatic antioxidant glutathione — 1403.63 and 1291.04 mmol/l, respectively, $p = 0.005$. There was also a significant increase in serum total antioxidant activity (AOA) levels (1.73 and 1.64 mmol/L, respectively, $p = 0.017$) against the background of a significant reduction in recovery time (5.38 and 8.06 days, respectively, $p < 0.001$). **Conclusion:** the inclusion of recombinant interferon-alpha-2b with antioxidants (VIFERON®, rectal suppositories) in a modified dosage regimen in the complex therapy of moderate acute respiratory viral infections significantly increases the functioning of the antioxidant defense system and reduces the content of malonic dialdehyde, the end product of cell membrane degradation, in the blood serum of children of II–IV health groups in a

double-blind, placebo-controlled trial.

Keywords: VIFERON®, acute respiratory viral infections, children, immunity, interferon, antioxidant status

Для цитирования: Ермакова И.Н., Шувалов А.Н., Малиновская В.В. Улучшение антиоксидантного статуса при терапии гриппа и других ОРВИ у детей с отклонениями в состоянии здоровья с использованием новой схемы дозирования препарата рекомбинантного интерферона-альфа-2b с антиоксидантами. Детские инфекции. 2025; 24(1):11-17. doi.org/10.22627/2072-8107-2025-24-1-11-17

For citation: Ermakova I.N., Shuvalov A.N., Malinovskaya V.V. Rational therapy of influenza and other acute respiratory viral infections in children with disabilities using a new dosage regimen of recombinant interferon-alpha-2b with antioxidants. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2025; 24(1):11-17. doi.org/10.22627/2072-8107-2025-24-1-11-17

Информация об авторах:

Ермакова Ирина Николаевна (Ermakova I.), к.м.н., доцент кафедры поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» МЗ РФ; tver-laktionova@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0000-5904-7717>

Шувалов Александр Николаевич (Shuvalov A.), к.м.н., научный сотрудник лаборатории онтогенеза и коррекции системы интерферона ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» МЗ РФ; shuvalovan@viferon.su; <https://orcid.org/0000-0003-0972-9001>

Малиновская Валентина Васильевна (Malinovskaya V.V.), д.б.н., проф., главный научный сотрудник лаборатории онтогенеза и коррекции системы интерферона ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» МЗ РФ; <https://orcid.org/0000-0003-1856-8924>

В последнее десятилетие достигнуты значительные успехи в понимании патофизиологических изменений в организме на фоне острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ). Определено ведущее значение иммунной системы в формировании воспалительного ответа, и продолжает формироваться представление о влиянии фармакологических свойств лекарственных препаратов на воспалительный процесс при ОРВИ. Лекарственные препараты, используемые для лечения гриппа и других ОРВИ, делятся на две группы: влияющие на молекулярную мишень в структуре вируса и влияющие на систему иммунного ответа организма хозяина [1–3]. В процессе защитной реакции в ответ на вторжение вируса клеткой синтезируются биологически активные белки (интерфероны) I и III типа, которые секретируются во внеклеточную жидкость и через рецепторы действуют на другие клетки, препятствуют вирусному инфицированию клеток, изменяют свойства клеточной мембраны, предотвращают адгезию и проникновение вируса внутрь клетки и иницируют синтез ряда специфических ферментов, которые нарушают синтез вирусной РНК и белков вируса в клетке, стимулируют процесс презентации антигена иммунокомпетентным клеткам, модулируют активность киллеров, участвующих в противовирусном иммунитете, активно участвуют в формировании системных реакций (лихорадка, слабость, недомогание, головная боль), регулируют гемопоэз [2, 4].

На сегодняшний день препараты интерферона (ИФН) I типа рассматриваются как цитокины, которые являются первой линией защиты организма от вирусной инфекции. В инициации реакций адаптивного иммунитета задействованы, главным образом, плазматцитоидные дендритные клетки (pDCs) — один из основных источников интерферонов I типа (α , β) на ранних этапах развития иммунного ответа. По структуре и биологическим свойствам ИФН подразделяются на три вида: ИФН- α , ИФН- β и ИФН- γ . ИФН- α относится к ИФН I типа и вырабатывается клетками иммунной системы в ответ на инфекцию [4, 5]. Применение препаратов реком-

бинантных ИФН- α в терапии гриппа и других ОРВИ у детей определяется «физиологической целесообразностью», так как в возрасте до 18 лет имеется физиологически сниженная способность к продукции ИФН- α и ИФН- γ , что обуславливает повышенную восприимчивость пациентов детского возраста к различным вирусным инфекциям [4–6].

Рекомбинантный интерферон-альфа-2b с антиоксидантами обладает доказанным противовирусным и иммуномодулирующим действием. В ряде клинических исследований показано, что под влиянием препарата значимо увеличивалась способность иммунокомпетентных клеток к продукции ИФН- α и ИФН- γ in vitro, что может быть благоприятным прогнозом с точки зрения снижения заболеваемости детей ОРВИ в дальнейшем [7–8]. Метаанализ 17 исследований (Т.А. Руженцова с соавт., 2020) показал, что применение различных форм ИФН-альфа-2b в сочетании с антиоксидантами (ВИФЕРОН®) у детей с ОРВИ и гриппом позволяет достоверно сократить продолжительность катаральных явлений, ринореи, интоксикации, лихорадочного синдрома (класс и уровень доказательности IA), при этом нежелательных явлений, связанных с применением препарата, не зарегистрировано [9].

Имеющиеся возрастные особенности системы ИФН могут усугубляться при наличии у ребенка функциональных и морфофункциональных отклонений в состоянии здоровья. Установлено, что у детей, относящихся к II–IV группам здоровья, в случае заболевания ОРВИ еще более значимо нарушается функционирование системы ИФН [10], способствуя затяжному течению заболевания, формированию осложнений и рецидивированию ОРВИ, что диктует необходимость внедрения дифференцированного подхода к лечению респираторных инфекций у детей разных групп здоровья. С этой целью для детей с повышенным риском формирования осложнений и длительного течения ОРВИ (II–IV группы здоровья) был разработан новый модифицированный режим дозирования препарата ВИФЕРОН® по схеме (табл. 1).

Таблица 1. Схема терапии исследуемым препаратом в зависимости от возраста
Table 1. Treatment regimen depending on age

1 месяц — 3 года	Суппозитории ректальные по 500 000 МЕ 2 раза в день в течение 5 дней, далее по 150 000 МЕ 2 раза в день в течение 5 дней
3 года — 7 лет	Суппозитории ректальные по 500 000 МЕ 2 раза в день в течение 5 дней, далее 500 000 МЕ 1 раз в день утром и 150 000 МЕ 1 раз в день вечером в течение 5 дней
7 — 18 лет	Суппозитории ректальные 1 000 000 МЕ 1 раз в день утром и 500 000 МЕ 1 раз в день вечером в течение 5 дней, далее по 500 000 МЕ 2 раза в день в течение 5 дней

Проведенные ранее исследования показали клиническую эффективность и безопасность вышеуказанной схемы дозирования препарата ВИФЕРОН®, суппозитории ректальные, по сравнению с плацебо в лечении гриппа и других ОРВИ у детей II–IV группы здоровья [10–12], а также свидетельствуют об уменьшении вероятности возникновения бактериальных осложнений на фоне терапии препаратом [13].

Значимым фактором патогенеза воспаления на фоне ОРВИ среднетяжелого и тяжелого течения, определяющим повреждающие эффекты, является состояние антиоксидантного статуса, особенно у детей II–IV групп здоровья. Антиоксидантный потенциал детей с функциональными и морфофункциональными отклонениями в состоянии здоровья, больных ОРВИ среднетяжелого течения, часто оказывается недостаточным для компенсации развивающихся нарушений. Антиоксидантная система играет ключевую роль в защите тканей от воспалительного повреждения (супероксиддисмутаза, гемоксигеназа, каталаза, глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза), и снижение эффективности этой системы вызывает интенсификацию процессов свободнорадикального окисления и/или снижение резерва антиоксидантной защиты, результатом чего является значительное накопление активных форм кислорода, окисление жирных кислот, входящих в состав клеточных мембран и усиление ПОЛ. Важным фактором защиты от ПОЛ является большое количество жирорастворимых антиоксидантов, таких как витамины А и Е, которые включены в оболочки клеток [2, 6, 14].

Коррекция вирус-индуцированной и возрастной недостаточности функции ИФН I типа — рациональная стратегия лечения гриппа и других ОРВИ у детей II–IV группы здоровья [5–13]. В состав препарата ВИФЕРОН® входят рекомбинантный интерферон-альфа-2b и комплекс антиоксидантов (альфа-токоферола ацетат и аскорбиновая кислота), усиливающих эффективность ИФН, что позволяет снизить терапевтически эффективную концентрацию интерферона-альфа-2b, избежать проявления побочных эффектов парентеральных лекарственных форм интерферона и обеспечить возможность применения препаратов интерферона в педиатрической, в том числе неонатальной и акушерской практике [2–8]. В присутствии аскорбиновой кислоты и её соли и альфа-токоферола ацетата возрастает специфическая противовирусная активность интерферона, усиливается его иммуномодулирующее действие, что в итоге повышает эффективность собственного иммунного ответа организма на патогены.

Исходя из вышесказанного, дальнейшее изучение влияния новой схемы интерферонотерапии у детей II–IV групп здоровья, больных ОРВИ, на состояние антиоксидантного статуса и содержание конечного продукта ПОЛ мембран клеток — малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови является актуальной задачей.

Цель нашего исследования: изучить фармакологические свойства и влияние на антиоксидантный статус организма детей препарата рекомбинантного интерферона-альфа-2b с антиоксидантами по модифицированной схеме дозирования в комплексной терапии ОРВИ среднетяжелого течения у детей с функциональными и морфофункциональными отклонениями в состоянии здоровья.

Материалы и методы исследования

Анализируемые данные получены в рамках рандомизированного двойного слепого многоцентрового пла-

цебо-контролируемого исследования клинической эффективности и безопасности препарата ВИФЕРОН®, суппозитории ректальные, в терапии гриппа и других ОРВИ у детей, имеющих отклонения в состоянии здоровья. Исследование проводилось в 2013–2022 гг. в 13 исследовательских центрах, расположенных на территории Российской Федерации, в соответствии с законодательными нормативными требованиями и принципами, изложенными в Хельсинкской Декларации о надлежащей клинической практике. Всего в исследование были включены 284 пациента, из них 66 детей было набрано в ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава РФ.

Критериями включения в исследование явились: возраст детей от 1 мес. до 18 лет включительно; наличие функциональных и морфофункциональных отклонений в состоянии здоровья (II–IV группы здоровья); диагноз «Грипп» или «ОРВИ» средней степени тяжести, установленный на основании клинических данных; госпитализация в стационар не позднее 72 ч с момента заболевания; отсутствие указаний на применение иммуномодулирующих препаратов в течение последних 2 недель до начала исследования; информированное согласие на участие в исследовании, подписанное пациентом /законным представителем пациента.

Все 66 пациентов (35 мальчиков и 31 девочка), включенных в исследование, случайным методом (централизованно с помощью системы интерактивного голосового контакта) были рандомизированы на две группы: группа 1 (32 ребенка) получала симптоматическую терапию гриппа или ОРВИ и препарат ВИФЕРОН®, суппозитории ректальные, по схеме в зависимости от возраста (табл. 1). Пациенты группы 2 (34 ребенка) получали аналогичную симптоматическую терапию и препарат плацебо по той же схеме.

Продолжительность терапии составила 10 дней, продолжительность ежедневного клинического наблюдения за пациентами — 11 дней. Через 1 месяц проводился визит последующего наблюдения, а через 3 и 6 месяцев после начала исследования проводился сбор информации о пациенте путем телефонного контакта (учитывались новые эпизоды заболеваний, осложнения).

В качестве критериев эффективности оценивали динамику показателей антиоксидантного статуса пациента, а также срок клинического выздоровления и сокращение количества эпизодов гриппа и других ОРВИ в течение периода последующего наблюдения.

Критерии безопасности исследуемой терапии включали оценку частоты, характера и исходов нежелательных явлений (НЯ) и их связь с терапией, а также сравнительный анализ динамики лабораторных показателей в зависимости от проводимого лечения. В качестве вторичного критерия безопасности оценивались данные контроля выработки специфических нейтрализующих анти-альфа-интерфероновых антител у пациентов по окончании лечения препаратом исследования при условии, что пациент ранее в течение 6 или более месяцев, предшествующих исследованию, получал курс лечения препаратом ВИФЕРОН®, суппозитории ректальные.

Все пациенты находились на стационарном лечении в ДКГБ №1 г. Твери, клинической базе ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» МЗ РФ. В специально разработанных регистрационных картах фиксировались все симптомы заболевания, выраженность которых

оценивали в баллах с помощью мультипараметрической шкалы.

Для идентификации возбудителей гриппа и других ОРВИ исследовали материал из носоглотки методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Лабораторное обследование включало клинический анализ крови, общий анализ мочи в 1 и 11 дни наблюдения.

Для оценки фармакологических свойств препарата рекомбинантного интерферона-альфа-2b с антиоксидантами (ВИФЕРОН®, суппозитории ректальные) у пациентов обеих групп проводили углубленное исследование антиоксидантного статуса путем анализа следующих показателей: суммарной антиоксидантной активности сыворотки крови; содержания супероксиддисмутазы (СОД) в эритроцитах; содержания глутатионпероксидазы в эритроцитах; содержания конечного продукта ПОЛ — малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови; концентрации глутатиона в сыворотке крови. Данные исследования выполнялись дважды: до начала лечения и по окончании лечения, при выписке. В качестве критерия эффективности оценивали динамику восстановления показателей антиоксидантного статуса в основной группе и группе плацебо.

У 62 пациентов, из них 31 ребенок (96,9%) из 1-й группы наблюдения и 31 ребенок (91,2%) из 2-й группы наблюдения, принимавших препарат ВИФЕРОН® ранее (в течение 6 предшествующих исследованию месяцев или более), определяли концентрацию специфических нейтрализующих антител к интерферону-альфа-2b в крови методом иммуноферментного анализа до начала и после окончания лечения. Исследования проводились в лабораториях исследовательских центров и в лаборатории ООО «Научно-методический центр клинической лабораторной диагностики Ситилаб».

Статистический анализ данных проводили с помощью языка программирования R (версия 4.0.3), а также приложений MS Word 10 и MS Excel 10. Оценка нормальности распределения количественных показателей осуществлялась с помощью теста Шапиро-Уилка. Для сравнительного анализа количественных переменных, подчиняющихся нормальному распределению, использовали t-критерий Стьюдента при сравнении двух групп или дисперсионный анализ при сравнении трех и более групп с последующим попарным сравнением групп по критериям Тьюки. В случае отклонения от нормального распределения применяли U-критерий Манна-Уитни для двух групп или критерий Краскела-Уоллиса для трех и более групп с последующим попарным сравнением по критерию Вилкоксона, с поправкой на множественные сравнения по методу Бонферрони. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. Сравнительный анализ категориальных и качественных признаков проводили с применением критерия χ^2 . При неприменимости данного критерия использовали точный тест Фишера.

Результаты и их обсуждение

В исследование были включены 66 детей в возрасте от 1 мес. до 18 лет, имеющие отклонения в состоянии здоровья, часто и длительно болеющие; сопутствующие заболевания отмечены у всех пациентов. Пациенты в группах терапии были сопоставимы по полу, демографическим и антропометрическим показателям (возраст, вес, рост). Всего у 66 детей был зафиксирован 71 случай сопутствующих заболеваний: 35 — в 1-й группе и 36 — во 2-й. 47 (71,2%)

детей относились к категории часто и длительно болеющих, из них в группе 1 (ВИФЕРОН®) — 21 (65,6%) человек, в группе 2 (плацебо) — 26 (76,5%) человек. Отмечены гипертрофия аденоидов, бронхиальная астма, нарушения осанки, плоскостопие, различные отклонения в развитии ЦНС, малые аномалии развития сердца; реже нарушения со стороны ЖКТ (дисбактериоз кишечника, дискинезия желчевыводящих путей). Большинство отмеченных сопутствующих заболеваний находились вне стадии обострения и отдельной терапии не требовали; 11 детей с бронхиальной астмой получали профилактическую терапию (ингаляционные кортикостероиды). Аллергоанамнез отягощен у 6 (18,8%) пациентов 1-й группы (ВИФЕРОН®) и у 6 (17,6%) детей 2-й группы (плацебо). У обследованных отмечались аллергические реакции на бытовые аллергены (3 и 5 пациентов соответственно), лекарственные препараты (3 и 1 пациент соответственно), пищевые продукты (1 пациент из группы ВИФЕРОН®). В рамках исследования было разрешено применение глюкокортикостероидных препаратов в форме ингаляций в целях базисной профилактической терапии бронхиальной астмы и купирования ларингоспазма или бронхообструкции, развившихся в рамках настоящего эпизода гриппа или другой ОРВИ. Статистически значимых различий в наличии сопутствующих заболеваний ($p = 0,944$) и аллергического анамнеза в группах не выявлено.

Все обследованные пациенты на момент включения в исследование имели симптомы острой респираторной инфекции: ринорею, гиперемию ротоглотки и небных миндалин, кашель, симптомы интоксикации. Температура тела была повышена до субфебрильных значений у большинства пациентов, у 5 детей отмечали признаки гипертермии; кашель наблюдался у большинства пациентов; редко имела место дыхательная недостаточность. Выраженность симптомов острой респираторной инфекции оценивали с помощью мультипараметрической шкалы, при включении в исследование (визит 0) статистически значимого различия суммарного балла выраженности симптомов ОРВИ в группах пациентов ($p = 0,348$) между группами не наблюдалось.

ДНК/РНК возбудителей респираторных инфекций в отделяемом из носоглотки методом ПЦР удалось верифицировать у 31 (47%) пациента, в большинстве случаев выявлены моноинфекции, однако у 10 (32,3%) пациентов одновременно диагностировано наличие двух, трех возбудителей (аденовирусы + бокавирус; РС-вирус + метапневмовирус + бокавирус). Наиболее часто среди возбудителей ОРВИ идентифицировали аденовирусы групп В, С, Е (15 случаев), бокавирус (13), метапневмовирус (11), вирусы парагриппа 1-4 типов (9), реже РС-вирус (5), риновирус (4), вирусы гриппа А (3) и В (1).

Оценку клинической эффективности терапии больных гриппом и другими ОРВИ исследуемым препаратом проводили на основании положительной динамики основных клинических симптомов заболевания. Оценка срока выздоровления, определяемого как срок наступления полного отсутствия симптомов респираторной инфекции, показала, что в группе 1 (ВИФЕРОН®) данный показатель был значимо короче и составил $5,38 \pm 0,79$ дня, в группе 2 (плацебо) — $8,06 \pm 1,54$ дня ($p = 0,000$). В катамнезе через 1 и 3 месяца от начала терапии оценивали наличие или отсутствие эпизодов респираторной инфекции и необходимость в госпитализации пациентов.

Таблица 2. Показатели антиокислительной защитной активности у пациентов в группах терапии после лечения
Table 2. Indicators of antioxidant protective activity in patients in therapy groups after treatment

Группа терапии/ Therapy group	МДА/MDA (n = 0,45— 1,7 нмоль/мл)	Глутатион/ Glutathione (n = 500— 1500 мкмоль/л)	СОД/ Superoxide dismutase (n = 1092— 1817 Ед/гНб)	ГП в эритроцитах/ glutathione peroxidase in red blood cells (n = = 4171—10881 Ед/л)	АОА сыворотки/ AOA of blood serum, (n = 1,28— 1,83 ммоль/л)
1	0,92 ± 0,29	1403,63 ± 135,06	1471,12 ± 205,54	8118,38 ± 1473,66	1,73 ± 0,10
2	1,10 ± 0,33	1291,04 ± 187,81	1405,91 ± 264,19	6973,43 ± 1572,07	1,64 ± 0,17
P, значение	0,026	0,005	0,253	0,003	0,017

В группе пациентов, получавших стандартную терапию и ВИФЕРОН®, количество повторных эпизодов ОРВИ через 1 месяц после лечения было в 2 раза меньше по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (4 и 8 случаев соответственно). В дальнейшем, через 3 месяца после проведенной терапии у детей 1-й группы (ВИФЕРОН®) эпизоды респираторных инфекций также отмечались реже (6 и 8 случаев соответственно). Анализ амбулаторных карт за предыдущие 12 месяцев показал, что дети, которые ранее ежемесячно переносили ОРВИ, болели в 2 раза реже (рис. 1).

Оценку безопасности исследуемого препарата или плацебо проводили путем регистрации нежелательных явлений (НЯ). На основании данных клинического осмотра и сбора жалоб со стороны пациентов и их родителей серьезных НЯ в ходе исследования зарегистрировано не было. У одного ребенка 1-й группы наблюдения с пищевой аллергией в анамнезе (цитрусовые и сладкое) зарегистрировано НЯ легкой степени выраженности (мелкоточечная сыпь), потребовалась медикаментозная коррекция (антигистаминные препараты в течение 5 дней и гипоаллергенная диета), однако изменения в общий план лечения пациента не вносились, отмены препарата ВИФЕРОН® не было. Зависимости и связи степени выраженности НЯ от проводимой терапии не установлено, данное НЯ по мнению исследователей, вероятно, не связано с приемом исследуемого препарата рекомбинантного интерферона-альфа-2b с антиоксидантами. С учетом этого переносимость исследуемого препарата пациентами можно оценить как хорошую. Кроме того, необходимо отметить хорошую совместимость препарата ВИФЕРОН® с другими лекарственными препаратами, стандартно используемыми для терапии респираторных инфекций у детей (жаропонижающие, антиконгестанты, антигистаминные препараты, муколитики и бронхолитики, антибактериальные препараты, ингаляционные глюкокортикостероиды).

Оценка концентрации специфических нейтрализующих антител к интерферону-альфа-2b в крови показала, что полученные значения у всех пациентов относились к фоновому диапазону (не выше установленной нормы 2,0 нг/мл). Анализ полученных значений до и после лечения не выявил статистически значимых различий в группах терапии. Данный показатель до начала терапии в группе 1 в среднем составил 0,76 ± 0,44 нг/мл, в группе 2 — 0,83 ± 0,57 нг/мл (p = 0,866). После проведенного лечения концентрация специфических нейтрализующих интерферон-альфа-2b антител у пациентов значимо не изменилась, в группе ВИФЕРОН® среднее значение составило 0,66 ± 0,42 нг/мл, в группе плацебо — 0,83 ± 0,53 нг/мл (p = 0,272). Таким образом, препарат рекомбинантного интерферона-альфа-2b с антиоксидантами, суппозитории ректальные, в новой схеме режима дозирования, у детей с ОРВИ среднетяжелого течения

с функциональными и морфофункциональными отклонениями в состоянии здоровья не оказывает статистически значимого влияния на уровни нейтрализующих антител к ИФН-альфа по сравнению с плацебо, что может свидетельствовать о его хорошей переносимости и отсутствии нежелательного иммунного ответа.

Оценку влияния включения рекомбинантного интерферона-альфа-2b с антиоксидантами в терапию гриппа и других ОРВИ среднетяжелого течения у детей II—IV группы здоровья на состояние антиоксидантного статуса проводили в динамике путем анализа концентрации МДА, АОА сыворотки крови, концентрации СОД, глутатионпероксидазы и глутатиона до проводимого лечения и на 11-й день после окончания терапии (таблица 2).

Установлено, что ВИФЕРОН® оказывает статистически значимое влияние на уровни малонового диальдегида (МДА) — одного из основных продуктов ПОЛ мембран. В начале исследования (Визит 0) не было статистически значимого различия между группами (p = 0,714). После лечения (Визит 11) в группе 1 (ВИФЕРОН®) показатель уровня МДА был значительно ниже и составил 0,92 ± 0,29 нмоль/мл, в группе 2 (плацебо) — 1,10 ± 0,33 нмоль/мл (p = 0,026), что свидетельствует о снижении активности свободнорадикальных процессов нормализации антиокислительной защитной системы организма на фоне приема ВИФЕРОН®, суппозитории ректальные, по сравнению с плацебо.

АОА сыворотки крови в группах определяли путем изучения динамики антиоксидантных ферментов: супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и антиоксидантов неферментного действия (глутатиона). Активность супероксиддисмутазы (СОД) эритроцитов снижена у пациентов с ослабленной иммунной системой, что делает детей II—IV групп здоровья с функциональными и морфофункциональными отклонениями в состоянии здоровья более чувствительными к

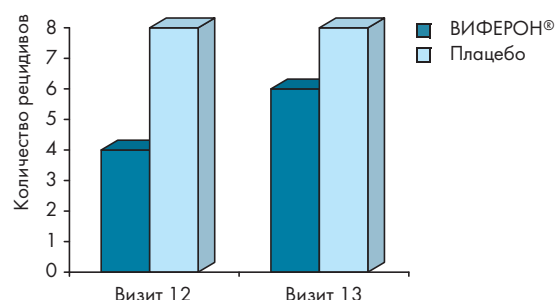


Рисунок 1. Повторные ОРВИ в группах наблюдения (катамнез через 1 и 3 месяца)
Figure 1. ARI recurrences in the follow-up groups (catamnesis after 1 and 3 months)

острым респираторным инфекциям. Различие в уровнях активности СОД между группами ВИФЕРОН® и плацебо не достигло статистической значимости ($1471,12 \pm 205,54$ и $1405,91 \pm 264,19$ Ед/гНб соответственно ($p = 0,253$), однако наблюдалась тенденция к увеличению уровней антиоксидантного фермента СОД эритроцитов на фоне приема препарата интерферона-альфа-2b с антиоксидантами.

ВИФЕРОН® в комплексной терапии ОРВИ среднетяжелого течения значимо повышал уровень фермента глутатионпероксидазы (ГП) в эритроцитах. До начала терапии (Визит 0) не было значимого различия между группами ($p = 0,99$), после терапии ОРВИ (Визит 11) уровень фермента ГП в эритроцитах был значительно выше в группе ВИФЕРОН® и составил $8118,38 \pm 1473,66$ Ед/л, тогда как в группе 2 (плацебо) — $6973,43 \pm 1572,07$ Ед/л ($p = 0,003$). Концентрация глутатиона — важного антиоксиданта, способствующего выведению токсинов из организма, восстановлению и сохранению активности эритроцитов и лимфоцитов, после терапии (Визит 11) также значительно выше у пациентов, принимавших ВИФЕРОН®, по сравнению с группой плацебо ($1403,63 \pm 135,06$ и $1291,04 \pm 187,81$ ммоль/л соответственно ($p = 0,005$). Выявлено, что препарат рекомбинантного интерферона-альфа-2b с антиоксидантами, суппозитории ректальные, в новой схеме режима дозирования повышает уровни общей антиоксидантной активности (АОА) сыворотки крови, что подтверждается статистически значимым различием ($p = 0,017$) по сравнению с группой Плацебо ($1,73 \pm 0,10$ ммоль/л и $1,64 \pm 0,17$ ммоль/л) соответственно.

Таким образом, проведенное исследование фармакологических свойств противовирусного препарата с иммуномодулирующим действием рекомбинантного интерферона-альфа-2b с антиоксидантами (ВИФЕРОН®) в комплексной терапии гриппа и других ОРВИ среднетяжелого течения у детей с функциональными и морфофункциональными отклонениями в состоянии здоровья выявило значимое влияние исследуемого препарата на состояние ПОЛ мембран клеток, которое проявлялось в значимом снижении концентрации в сыворотке крови малонового диальдегида, что свидетельствует о снижении активности свободнорадикальных процессов и нормализации антиокислительной защитной системы организма по сравнению с пациентами, получавшими комплексную терапию и препарат плацебо. После проведенной терапии детей с ОРВИ средней степени тяжести препаратом рекомбинантного интерферона-альфа-2b с антиоксидантами наблюдалось более выраженное восстановление функционирования антиокислительной защитной

системы организма по сравнению с группой плацебо, что проявлялось значимо более высокой концентрацией СОД, глутатионпероксидазы и глутатиона в сыворотке крови. Данный факт способствует не только выведению токсинов из организма, но и восстановлению и сохранению активности эритроцитов и лимфоцитов, улучшает работу иммунной системы организма детей с ОРВИ среднетяжелого течения с функциональными и морфофункциональными отклонениями в состоянии здоровья, значимо ускоряет сроки выздоровления. Наличие в составе препарата ВИФЕРОН® высокоактивных антиоксидантов — аскорбиновой кислоты и ее соли — аскорбата натрия, а также α -токоферола ацетата в терапевтически эффективных концентрациях позволяет снижать активность процессов ПОЛ мембран клеток и восстанавливать антиокислительную защитную систему организма. В присутствии аскорбиновой кислоты и альфа-токоферола ацетата возрастает специфическая противовирусная активность интерферона, усиливается его иммуномодулирующее действие, что в конечном итоге повышает эффективность собственного иммунного ответа организма на патогены. Комбинация витаминов Е (α -токоферола ацетат) и С (аскорбиновая кислота) обладает мощной антиоксидантной активностью, предотвращает процессы перекисного окисления липидов мембран (ПОЛ), повышенная интенсивность которых сопровождается инфекцией респираторного тракта у детей с отклонениями в состоянии здоровья [3, 14].

Заключение

Включение в комплексную терапию гриппа и ОРВИ средней тяжести у детей II–IV групп здоровья противовирусного препарата с иммуномодулирующим действием рекомбинантного интерферона-альфа-2b с антиоксидантами (ВИФЕРОН®) выявило его положительное влияние на иммунную систему, что проявилось в значимом снижении активности процессов ПОЛ мембран клеток и восстановлении антиокислительной защитной системы организма.

Разработанный модифицированный режим дозирования препарата ВИФЕРОН® в суппозиториях позволил значимо сократить (в среднем на 2–3 дня) сроки наступления полного отсутствия респираторных симптомов у детей по сравнению с группой плацебо ($p = 0,000$). В отдаленном периоде через 1 месяц после проведенного лечения количество повторных эпизодов ОРВИ сократилось в 2 раза по сравнению с группой плацебо. В течение 12 месяцев после окончания лечения дети, которые ранее ежемесячно переносили ОРВИ, болели в 2 раза реже. Препарат хорошо переносится и совместим со стандартно используемыми для терапии респираторных инфекций у детей.

Список литературы:

1. Острые инфекции дыхательных путей у детей. Диагностика, лечение, профилактика: клиническое руководство. Под ред. Геппе Н.А. М.: МедКом-Про, 2023:348.
2. Малиновская В.В., Тимина В.П., Мазанкова Л.Н., Чеботарева Т.А. Иммунопатогенез острых респираторных инфекций, тактика рационального выбора этиотропной и иммуномодулирующей терапии у детей. Детские инфекции. 2013; 4:14–19.
3. Мартынова Г.П., Савченко А.А., Строганова М.А., Богвилене Я.А., Иккес Л.А., Беленюк В.Д., Шаврина Е.О. Влияние рекомбинантного интерферона α -2b на цитокинпродуцирующую активность клеток иммунной системы у детей с COVID-19. Инфекционные болезни. 2022; 20(3):26–34. DOI: 10.20953/1729-9225-2022-3-26-34.
4. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии. М: Медицина, 1996:238.

References:

1. Acute respiratory tract infections in children. Diagnostics, treatment, prevention: clinical guidelines. Edited by Geppe N.A. M: MedCom-Pro, 2023:348 (In Russ.)
2. Malinovskaya V.V., Timina V.P., Mazankova L.N., Chebotareva T.A. Immunopathogenesis of acute respiratory infections, tactics of rational choice of etiologic and immunomodulatory therapy in children. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2013; 4:14–19. (In Russ.)
3. Martynova G.P., Savchenko A.A., Stroganova M.A., Bogvilene Ya.A., Ikkes L.A., Belenyuk V.D., Shavrina E.O. Effect of recombinant interferon α -2b on cytokine production activity of immune system cells in children with COVID-19. *Infekc. Bolezni= Infectious Diseases*. 2022; 20(3):26–34. DOI: 10.20953/1729-9225-2022-3-26-34. (In Russ.)
4. Ershov F.I. The interferon system in normal and pathological condition. M: Meditsina, 1996:238 (In Russ.)

5. Ершов Ф.И., Наровлянский А.Н. Теоретические и прикладные аспекты системы интерферонов: к 60-летию открытия интерферонов. Вопросы вирусологии. 2018; 63(1):10–8. DOI: 10.18821/0507-4088-2018-63-1-10-18.
6. Чеботарева Т.А., Заплатников А.Л., Захарова И.Н., Выжлова Е.Н. Современные возможности интерферонотерапии при гриппе и острых респираторных инфекциях у детей. Детские инфекции. 2013; 2:35–38.
7. Чудакова Т.К., Михайлова Е.В. Эффективность интерферонотерапии при острых респираторных вирусных инфекциях у детей раннего возраста. Детские инфекции. 2020; 19(1):13–16. DOI: 10.22627/2072-8107-2020-19-1-13-16
8. Образцова Е.В., Головачева Е.Г., Осидак Л.В., Афанасьева О.И., Семенов Т.А., Выжлова Е.Н., Шувалов А.Н. Рациональная терапия острых респираторных инфекций у детей раннего возраста препаратом рекомбинантного интерферона альфа-2b. Инфекционные болезни. 2020; 18(3):73–80. DOI: 10.20953/1729-9225-2020-3-73-80.
9. Руженцова Т.А., Левицкая Д. С. Лечение острых респираторных вирусных инфекций и гриппа у детей: результаты метаанализа. Лечащий врач. 2020; 3:52–56. DOI: 10.26295/OS.2020.93.40.008.
10. Захарова И.Н., Торжжоева Л.Б., Заплатников А.Л., Коровина Н.А., Малиновская В.В., Чеботарева Т.А., Глухарева Н.С., Курбанова Х.И., Кориод Н.С. Особенности системы интерферона при острых респираторных инфекциях и клинико-иммунологическая эффективность модифицированной интерферонотерапии у детей раннего возраста. Эффективная фармакотерапия. Педиатрия. 2011; 1:70–73.
11. Павлова Е.Б., Тимченко В.Н., Субботина М.Д., Павлова Н.В., Чернова Т.М., Назарова А.Н., Федорова А.В., Выжлова Е.Н., Шувалов А.Н., Малиновская В.В. Эффективность нового режима дозирования препарата Виферон® в терапии гриппа и других ОРВИ у детей разного возраста с нарушениями в состоянии здоровья. Вопросы практической педиатрии. 2023; 18(4):51–60. DOI: 10.20953/1817-7646-2023-4-51–60.
12. Ермакова И.Н., Выжлова Е.Н., Шувалов А.Н., Малиновская В.В. Оценка эффективности нового режима дозирования препарата рекомбинантного интерферона α-2b, суппозитории ректальные, в терапии гриппа и других ОРВИ у детей с отклонениями в состоянии здоровья. Вопросы практической педиатрии. 2024; 19(1):76–84. DOI: 10.20953/1817-7646-2024-1-76-84.
13. Ермакова И.Н., Шувалов А.Н., Брагина Г.С., Паршина О.В., Гусева Т.С. Комплексная терапия острых респираторных вирусных инфекций с бактериальными осложнениями у детей дошкольного возраста. Лечащий врач. 2021; 8(24):25–30. DOI: 10.51793/OS.2021.24.8.004.
14. Ходжаева Н.М., Сабурова А.М., Бобоева З.Р. Состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у детей со скарлатиной. Вестник Авиценны. 2019; 21(1):43–7. DOI: 10.25005/2074-0581-2019-21-1-43-47.
15. Николаева С.В., Хлыпков Ю.Н., Горелов А.В. Острые респираторные инфекции у детей: оптимизация тактики терапии. РМЖ. 2019; 10:42–45.
5. Ershov F.I., Narovlyanskiy A.N. Theoretical and applied aspects of the interferon system: on the 60th anniversary of the discovery of interferons. Voprosy Virusologii=Problems of Virology. 2018; 63(1):10–8. DOI: 10.18821/0507-4088-2018-63-1-10-18. (In Russ.)
6. Chebotareva T.A., Zaplatnikov A.L., Zakharova I.N., Vyzhlova E.N. Modern possibilities of interferon therapy for influenza and acute respiratory infections in children. Detskie Infektsii=Children's Infections. 2013; 2:35–38. (In Russ.)
7. Chudakova T.K., Mikhaylova E.V. The efficiency of interferon therapy for acute respiratory viral infections in young children. Detskie Infektsii=Children's Infections. 2020; 19(1):13–16. DOI: 10.22627/2072-8107-2020-19-1-13-16 (In Russ.)
8. Obratsova E.V., Golovacheva E.G., Osidak L.V., Afanasieva O.I., Semenenko T.A., Vyzhlova E.N., Shuvalov A.N. Rational therapy for acute respiratory infections in young children with recombinant interferon alfa-2b. Infekc. Bolezni=Infectious Diseases. 2020; 18(3):73–80. DOI: 10.20953/1729-9225-2020-3-73-80 (In Russ.)
9. Ruzhentsova T.A., Levitskaya D.S. Treatment of acute viral respiratory infections and influenza in children: metaanalysis results. Lechaschi Vrach=Treating Physician. 2020; 3:52–56. DOI: 10.26295/OS.2020.93.40.008. (In Russ.)
10. Zakharova I.N., Torzhkoeva L.B., Zaplatnikov A.L., Korovina N.A., Malinovskaya V.V., Chebotareva T.A., Glukhareva N.S., Kurbanova Kh.I., Korioid N.S. Features of the interferon system in acute respiratory infections and the clinical and immunological efficacy of modified interferon therapy in young children. Effektivnaya Farmakoterapiya. Pediatriya=Effective Pharmacotherapy. Pediatrics. 2011; 1:70–73. (In Russ.)
11. Pavlova E.B., Timchenko V.N., Subbotina M.D., Pavlova N.V., Chernova T.M., Nazarova A.N., Fedorova F.V., Vyzhlova E.N., Shuvalov A.N. The effectiveness of the new dosage regimen of the medicine Viferon® in the treatment of influenza and other acute respiratory infections in children of different ages with health disorders. Vopr. Prakt. Pediatr. 2023; 18(4):51–60. DOI: 10.20953/1817-7646-2023-4-51-60 (In Russ.)
12. Ermakova I.N., Vyzlova E.N., Shuvalov A.N., Malinovskaya V.V. Evaluation of the efficacy of a new dosing regimen of recombinant interferon alfa-2b, rectal suppositories, in the treatment of influenza and other acute respiratory viral infections in children with health problems. Vopr. Prakt. Pediatr. 2024; 19(1):76–84. DOI: 10.20953/1817-7646-2024-1-76-8 (In Russ.)
13. Ermakova I.N., Shuvalov A.N., Bragina G.S., Parshina O.V., Guseva T.S. Complex treatment of acute respiratory viral infections with bacterial complication in preschool children. Lechaschi Vrach. 2021; 8(24):25–30. DOI: 10.51793/OS.2021.24.8.004 (In Russ.)
14. Khodzhaeva N.M., Saburova A.M., Boboeva Z.R. Condition of lipid peroxidation and antioxidant system in children with scarlet fever. Vestnik Avitsenny=Avicenna Bulletin. 2019; 21(1):43–7. DOI: 10.25005/2074-0581-2019-21-1-43-47 (In Russ.)
15. Nikolaeva S.V., Khlypovka Yu.N., Gorelov A.V. Acute respiratory infections in children: optimizing treatment strategy. RMJ. 2019; 10:42–45. (In Russ.)

Статья поступила 31.01.2025

Конфликт интересов: Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest: The authors confirmed the absence conflict of interest, financial support, which should be reported.