

Эффективность интерферонотерапии при острых респираторных вирусных инфекциях у детей раннего возраста

Т. К. ЧУДАКОВА, Е. В. МИХАЙЛОВА

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет В.И. Разумовского»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Саратов, Россия

Проблема выбора эффективной этиотропной терапии острых респираторных вирусных инфекций у детей раннего возраста является одной из актуальных в педиатрии.

Материалы и методы: приведены данные о механизме комбинированного противовирусного и иммуномодулирующего действия препарата рекомбинантного интерферона альфа-2b с высокоактивными антиоксидантами витаминами Е и С (ВИФЕРОН®). Представлены результаты наблюдения за 80 детьми в возрасте от 3 до 12 месяцев с острыми респираторными вирусными инфекциями различной этиологии.

Результаты: Выявлены клинико-лабораторные показатели интоксикации, возникающие при острых респираторных вирусных инфекциях у детей. Показано, что применение ректальных свечей интерферона альфа-2b (ВИФЕРОН®) в терапии детей раннего возраста с острыми респираторными вирусными инфекциями вызывает быстрое купирование клинических симптомов болезни и способствует сокращению продолжительности стационарного лечения больных.

Ключевые слова: острые респираторные вирусные инфекции, дети, противовирусная терапия, интерферон альфа-2b, ВИФЕРОН®

The efficiency of interferon therapy for acute respiratory viral infections in young children

T. K. Chudakova, E.V. Mikhaylova

Saratov State Medical University of V.I. Razumovsky, Saratov, Russia

The problem of choosing an effective etiotropic treatment for acute respiratory viral infections in young children is one of the urgent in pediatrics.

Materials and methods. The article presents data on the mechanism of the combined antiviral and immunomodulating action of the drug recombinant interferon alpha-2b. The results of observation of 80 children aged 3 to 12 months with acute respiratory viral infections of various etiologies are presented.

Results. Clinical and laboratory indicators of intoxication that occur during acute respiratory viral infections in children have been identified. It has been shown that the use of rectal suppositories of interferon alpha-2b in the treatment of young children with acute respiratory viral infections causes a rapid relief of the clinical symptoms of the disease and helps to reduce the duration of hospital treatment of patients.

Keywords: acute respiratory viral infections, children, antiviral therapy, interferon alfa-2b, VIFERON®

Для цитирования: Т. К. Чудакова, Е. В. Михайлова. Эффективность интерферонотерапии при острых респираторных вирусных инфекциях у детей раннего возраста. Детские инфекции. 2020; 19(1):13-16
doi.org/10.22627/2072-8107-2020-19-1-13-16

For citation: T.K. Chudakova, E.V. Mikhaylova. The efficiency of interferon therapy for acute respiratory viral infections in young children. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2020; 19(1):13-16
doi.org/10.22627/2072-8107-2020-19-1-13-16

Контактная информация: Чудакова Татьяна Константиновна (Tatyana Chudakova), к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней у детей и поликлинической педиатрии им. Н.Р. Иванова Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского; Россия, г. Саратов; PhD, Associate Professor of the department of infectious diseases in children and outpatient pediatrics of N.R. Ivanov Saratov state medical university of V.I. Razumovsky, Russia; chudakova2000@list.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3099-5291>

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) являются самыми распространенными заболеваниями у детей и одной из основных причин госпитализаций детей раннего возраста. ОРВИ вызываются разнообразными возбудителями, среди которых респираторно-синцитиальные вирусы, риновирусы, аденовирусы, вирусы парагриппа, бокавирусы, метапневмовирусы, реовирусы и другие, что определяет актуальность проблемы этиотропной терапии ОРВИ у детей [1–4].

С другой стороны, выявленные во многих исследованиях функциональные особенности иммунной системы у детей раннего возраста: незрелость макрофагально-фагоцитарного звена, склонность к незавершенному фагоцитозу, сниженная продукция интерлейкинов, низкая цитотоксическая активность CD8+ лимфоцитов и естественных киллеров, ослабленные процессы активации системы комплемента, дефицит иммуноглобулина А, снижение продукции эндогенного интерферона-альфа и интерферона-гамма [6, 7], требуют также назначения иммуномодулирующей терапии.

Поэтому использование препаратов с доказанной безопасностью, одновременно обладающих противовирусным и иммуномодулирующим действием, в частности, препарата рекомбинантного интерферона (ИФН) альфа-2b с высокоактивными антиоксидантами витаминами Е и С (ВИФЕРОН®) (ООО «Ферон», Россия), является патогенетически обоснованным направлением терапии ОРВИ у детей раннего возраста. Интерфероны — это цитокины, обладающие противовирусным, иммуномодулирующим и антипролиферативным действием. ИФН физиологичны, являются естественными медиаторами эффекторных и регуляторных сигналов иммунной системы [5, 8].

ИФН альфа-2b человеческий рекомбинантный обладает противовирусными свойствами, подавляет репликацию РНК- и ДНК-содержащих вирусов. Иммуномодулирующие свойства ИФН альфа-2b, такие как усиление фагоцитарной активности макрофагов, увеличение цитотоксичности лимфоцитов к клеткам-мишеням, обуславливают его опосредованную антибактериальную ак-

Таблица 1. Клиническая характеристика больных ОРВИ в двух группах сравнения с различными методами терапии
Table 1. Clinical characteristics of ARVI patients in two comparison groups with various treatment methods

Показатели	1 группа n = 40		2 группа n = 40	
	Абс.	%	Абс.	%
Мальчики	24	60	24	60
Девочки	16	40	16	40
Возраст, мес.	8,4		8,3	
Ринофарингит	24	60	25	62,5
Фарингит	5	12,5	6	15
Ларингит	10	25	9	22,5
Стеноз гортани 1 ст.	2	5	3	7,5
Острый бронхит	16	40	16	40
Обструктивный бронхит	3	7,5	3	7,5
Кашель	22	55	22	55
Симптомы интоксикации	40	100	40	100
Повышение температуры: — до 38,5°C	22	55	23	57,5
— выше 38,5°C	13	32,5	12	30
Вялость	40	100	40	100
Снижение аппетита	24	60	23	57,5

* — различия параметров между группами достоверны ($p < 0,05$)

тивность [5, 8]. В присутствии вспомогательных веществ, входящих в состав препарата ВИФЕРОН® в форме ректальных свечей (альфа-токоферола ацетат, аскорбиновая, лимонная, бензойная кислоты), возрастает противовирусная активность ИФН альфа-2b человеческого рекомбинантного, усиливается его иммуномодулирующее действие (стимуляция фагоцитарной функции нейтрофилов в очагах поражения), что позволяет повысить эффективность иммунного ответа организма на бактериальные возбудители. При применении препарата ВИФЕРОН® повышается уровень секреторного IgA, нормализуется уровень IgE, происходит восстановление функционирования эндогенной системы ИФН альфа-2b. Альфа-токоферола ацетат и аскорбиновая кислота являются антиоксидантами, обладают противовоспалительными, мембраностабилизирующими и регенерирующими свойствами [8]. Препарат ВИФЕРОН® в форме ректальных суппозиториях не имеет возрастных ограничений и разрешен для терапии острых респираторных вирусных инфекций различной этиологии детям

раннего возраста, включая новорожденных и недоношенных детей [5, 8].

Цель исследования — оценить эффективность терапии острых респираторных вирусных инфекций препаратом рекомбинантного интерферона альфа-2b с антиоксидантами витаминами Е и С (ВИФЕРОН®) в виде ректальных свечей у детей раннего возраста.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 80 больных ОРВИ в возрасте от 3 до 12 месяцев, госпитализированных в ГУЗ «5 детская инфекционная клиническая больница» г. Саратова в 2016–2018 гг. Мальчиков было 48 (60%), девочек — 32 (40%). Пациенты в 58,9% случаев имели фоновую патологию: анемию (32,5%), тимомегалию (11,2%), отягощенный аллергологический анамнез (6,3%), перинатальную энцефалопатию (6,3%), бронхолегочную дисплазию (1,3%), врожденный порок сердца (1,3%), у 17,5% детей выявлены повторные эпизоды ОРВИ в анамнезе.

Этиологический диагноз установлен методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) смывов из носо- и ротоглотки с использованием тест-системы «АмплиСенс® ОРВИ-скрин-FL» для выявления 7 возбудителей (респираторно-синцитиальный вирус, метапневмовирус, вирус парагриппа 1, 2, 3 и 4 типа, коронавирус, бокавирус, риновирус, аденовирус групп В, С и Е). В спектре возбудителей ОРВИ у больных раннего возраста респираторно-синцитиальный вирус (РСВ) составил 27,5%, риновирус — 25%, вирус парагриппа — 12,5%, аденовирус — 3,7%, бокавирус — 3,7%, коронавирус — 2,5%, респираторная микст-инфекция — 6,3%, респираторная инфекция неустановленной этиологии — 18,8%.

У всех пациентов, включенных в исследование, ОРВИ протекала в среднетяжелой форме. В зависимости от методов лечения больные были разделены на 2 группы, сопоставимые по возрасту, полу, основным клинико-лабораторным показателям заболевания (табл. 1).

1 группу составили 40 больных, которые получали рекомбинантный интерферон альфа-2b ВИФЕРОН® (ООО «Ферон», Россия) в форме ректальных свечей по 150 000 МЕ 2 раза в сутки, с интервалом 12 часов в течение 5 дней.

2 группу составили 40 пациентов, которые получали симптоматическую терапию.

В работе использовали общеклинические методы исследования; изучали лабораторные показатели интоксикации лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ), С-реактивный белок (СРБ).

Исследования лабораторных показателей интоксикации проводили дважды: при поступлении и на 5-й день лечения.

Статистическую обработку полученных результатов проводили на персональном компьютере с использова-

нием пакета электронных таблиц Microsoft Excel 7.0 и графического редактора Microsoft Graf 5.0. Определяли средние значения, стандартную ошибку, стандартное отклонение, максимальное и минимальное значения, доверительный интервал, сравнение выборок осуществляли с помощью двух выборочного *t*-теста Стьюдента. Результаты исследований представлены в виде средней арифметической (*M*) и ошибки средней арифметической (*m*). Изучаемые показатели сравнивались у различных групп больных с контролем и между собой.

Результаты и их обсуждение

Степень тяжести ОРВИ определяли согласно клинической классификации, в зависимости от наличия симптомов инфекционного токсикоза, выраженности катаральных симптомов и осложнений [9].

У всех пациентов, включенных в исследование, ОРВИ протекала в среднетяжелой форме. При поступлении у больных отмечали симптомы интоксикации: вялость, снижение аппетита — у 67 (83,7%), фебрильная температура — у 25 (31,2%), субфебрильная температура — у 45 (56,2%), бледность кожных покровов — у 6 (7,5%) детей.

Катаральные симптомы поражения дыхательных путей наблюдались у всех пациентов, преобладали синдромы ринофарингита — в 49 (61,2%) случаев, ларингит — в 19 (23,7%), фарингит — в 11 (13,7%), тонзиллит — в 1 (1,4%) случае.

Осложненное течение заболевания диагностировано в 43 (53,7%) случаев, в т.ч. острый бронхит — у 32 (40%) пациентов, обструктивный бронхит — у 6 (7,5%), стеноз гортани 1 степени — у 5 (6,2%) детей.

В таблице 2 приведены основные клинические симптомы и их продолжительность у больных 1 и 2 групп на фоне лечения.

У пациентов 1 группы под влиянием препарата рекомбинантного интерферона альфа-2b (ВИФЕРОН®) в форме ректальных свечей сокращалась длительность клинических симптомов интоксикации. Отмечено достоверное уменьшение продолжительности лихорадки, вялости, снижения аппетита у больных 1 группы по сравнению с пациентами 2 группы ($p < 0,05$) (табл. 2). У больных 1 группы гипертермия купировалась на 1,5 суток быстрее, вялость исчезала на 0,7 суток раньше, снижение аппетита — на 1,1 суток быстрее, чем у больных 2 группы ($p < 0,05$).

При включении препарата рекомбинантного интерферона альфа-2b (ВИФЕРОН®) в терапию ОРВИ у больных 1 группы по сравнению с больными 2 группы отмечено статистически достоверное уменьшение продолжительности катаральных симптомов (гиперемии в зеве — на 1,2 суток; кашля — на 1,6 суток) ($p < 0,05$) и

Таблица 2. Продолжительность клинических симптомов и стационарного лечения больных ОРВИ (в сутках) в двух группах с различными методами терапии ($M \pm m$)

Table 2. The duration of clinical symptoms and inpatient treatment of ARVI patients (in days) in two groups with different treatment methods ($M \pm m$)

Продолжительность (в сутках)	1 группа	2 группа
	<i>n</i> = 40	<i>n</i> = 40
Повышение температуры: — до 38,5°C	2,20 ± 0,14	3,70 ± 0,12*
— выше 38,5°C	1,10 ± 0,10	1,30 ± 0,20
Вялость	3,50 ± 0,20	4,20 ± 0,10*
Снижение аппетита	3,60 ± 0,10	4,70 ± 0,12*
Гиперемия ротоглотки	5,10 ± 0,20	6,90 ± 0,15*
Кашель	5,30 ± 0,15	7,10 ± 0,15*
Насморк	4,20 ± 0,21	4,50 ± 0,25
Среднетяжелое состояние	5,10 ± 0,15	6,60 ± 0,10*
Стационарное лечение	6,00 ± 0,12	7,12 ± 0,10*

* — различия параметров между группами достоверны ($p < 0,05$)

продолжительности среднетяжелого состояния (на 1,5 суток) ($p < 0,05$) (табл. 2).

Применение ректальных свечей рекомбинантного интерферона альфа-2b способствовало более быстрому исчезновению клинических симптомов ОРВИ и сокращению продолжительности стационарного лечения пациентов на 1,12 суток ($p < 0,05$) (табл. 2).

Побочных и нежелательных эффектов за время лечения препаратом рекомбинантного интерферона альфа-2b у больных не зарегистрировано.

В табл. 3 показана динамика лабораторных показателей интоксикации больных 1 и 2 групп на фоне лечения. У больных 1 группы отмечена нормализация СРБ и ЛИИ к 5-му дню лечения, у детей 2 группы в эти же сроки зарегистрирована лишь тенденция к снижению данных показателей и достоверное отличие с показателями 1 группы ($p < 0,05$) и контрольной группы ($p < 0,05$) (табл. 3).

Высокий терапевтический эффект рекомбинантного интерферона альфа-2b с высокоактивными антиоксидантами витаминами Е и С, в форме ректальных свечей обусловлен комплексным действием препарата: противовирусным и иммуномодулирующим.

Заключение

Таким образом, терапия препаратом рекомбинантного интерферона альфа-2b с высокоактивными антиоксидантами витаминами Е и С (ВИФЕРОН®) в форме ректальных свечей является эффективной для де-

Таблица 3. Сравнительная динамика лабораторных показателей интоксикации у больных ОРВИ в острый период и на фоне терапии в двух группах с различными методами терапии ($M \pm m$)

Table 3. Comparative dynamics of laboratory indicators of intoxication in patients with acute respiratory viral infections in the acute period and during therapy in two groups with different treatment methods ($M \pm m$)

Показатели	1 группа		2 группа		Контрольная группа
	n = 40		n = 40		n = 30
	при поступлении	на 5-й день лечения	при поступлении	на 5-й день лечения	
СРБ (мг/л)	16,05 ± 0,40	4,40 ± 0,12	16,00 ± 0,35	**7,30 ± 0,08*	4,66 ± 0,11
ЛИИ (усл. ед.)	1,80 ± 0,15	0,48 ± 0,10	1,80 ± 0,21	**1,10 ± 0,20*	0,80 ± 0,40

* — справа достоверность различия параметров между сравниваемыми группами ($p < 0,05$); ** — слева достоверность различия между показателями групп на 5-й день лечения и контрольной группы ($p < 0,05$)

тей раннего возраста с острыми респираторными вирусными инфекциями различной этиологии. Применение препарата рекомбинантного интерферона альфа-2b позволяет быстрее купировать клинические симптомы респираторной инфекции и приводит к сокращению продолжительности стационарного лечения.

Литература/References:

1. Михайлова Е.В., Чудакова Т.К., Данилов А.Н. Клинические особенности острых респираторных вирусных инфекций и совершенствование терапии в группе часто болеющих детей. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2014; 3:58–62.
Mikhailova E.V., Chudakova T.K., Danilov A.N. Clinical features of acute respiratory viral infections and improved therapy in the group of frequently ill children. *Epidemiologiya i Infektsionnyye Bolezni. Aktual'nyye Voprosy*=*Epidemiology and Infectious Diseases. Actual Issues*. 2014; 3:58–62. (In Russ.)
2. Михайлова Е.В., Чудакова Т.К., Ярушклина М.С., Романовская А.В., Хворостухина Н.Ф. Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция: клинико-лабораторные особенности. Детские инфекции. 2017; 16(2):23–25.
Mikhailova E.V., Chudakova T.K., Yarushkina M.S., Romanovskaya A.V., Hovorostukhina N.F. Respiratory syncytial viral infection: clinical and laboratory features. *Detskie Infektsii*=*Children's Infections*. 2017; 16(2):23–25. (In Russ.)
<https://doi.org/10.22627/2072-8107-2017-16-2-23-25>
3. Чудакова Т.К., Романовская А.В., Михайлова Е.В., Хворостухина Н.Ф., Цека Ю.С. Выбор этиотропной терапии острых респираторных вирусных инфекций у детей. Вопросы практической педиатрии. 2015; 10 (5): 77–83.
Chudakova T.K., Romanovskaya A.V., Mikhailova E.V., Hovorostukhina N.F., Tseka Yu.S. The choice of etiotropic therapy of acute respiratory viral infections in children. *Voprosy Prakticheskoy Pediatrii*=*Questions of Practical Pediatrics*. 2015; 10(5):77–83. (In Russ.)
<https://doi.org/10.20953/1817-7646-2015-5-77-82>
4. Булгакова В.А. Оптимизация этиотропной терапии ОРВИ и гриппа у детей как способ снижения медикаментозной нагрузки. Вопросы практической педиатрии. 2014; 9(5):26–34.
Bulgakova V.A. Optimization of etiotropic therapy for acute respiratory viral infections and influenza in children as a way to reduce

medical overload. *Voprosy Prakticheskoy Pediatrii* = *Questions of Practical Pediatrics*. 2014; 9(5):26–34. (In Russ.)

5. Ершов Ф.И., Романцов М.Г., Мельникова И.Ю. Антивирусные препараты в практике педиатра: справочник практикующего врача. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
Ershov F.I., Romantsov M.G., Melnikova I.Yu. *Antivirusnyye preparaty v praktike peditra: spravochnik praktikuyushchego vracha*. = *Antiviral drugs in the practice of a pediatrician: a practitioner's guide*. М.: GEOTAR-Media; 2013. (In Russ.)
6. Мейл Д., Бростовф Дж., Рот Д.Б., Ройтт А. Иммунология. М.: Логосфера; 2007.
Mail D., Brostoff J., Roth D B, Reutt A. *Immunologiya* = *Immunology*. М.: Logosphere; 2007. (In Russ.)
7. Высочина И.Л., Шостакович-Корецкая А.Е. Клинико-иммунологический корреляционный анализ у детей с повторными респираторными вирусными заболеваниями. Вестник СПб ГМА им. И.И. Мечникова. 2006; 3:39–43.
Vysochina I.L., Shostakovich-Koretskaya A.E. Clinical and immunological correlation analysis in children with repeated respiratory viral diseases. *Bulletin of St. Petersburg State Medical Academy named after I.I.Mechnikov*. 2006; 3: 9–43. (In Russ.)
8. Регистр лекарственных средств России «Энциклопедия лекарств». Изд-е 21-е. Перераб. и доп. М.: РЛС; 2013.
Register of medicines of Russia «Encyclopedia of drugs». 21st ed. Re-worker. and add. М.: RLS; 2013. (In Russ.)
9. Инфекционные болезни: национальное руководство / под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015.
Infectious Diseases: National Guide / Ed. N.D. Yushchuk, Yu.Ya. Vengerov. М.: GEOTAR-Media, 2015. (In Russ.)

Информация о соавторах:

Михайлова Елена Владимировна (Elena Mikhaylova), д.м.н., профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней у детей и поликлинической педиатрии им. Н.Р. Иванова Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского; Россия, г. Саратов; MD, Professor, Head of the department of infectious diseases in children and outpatient pediatrics of N.R.Ivanov, Saratov state medical university of V.I. Razumovsky, Russia; evm808@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3159-7351>

Статья поступила 29.01.2020

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.