

Современные возможности интерферонотерапии при гриппе и острых респираторных инфекциях у детей

Т. А. Чеботарева¹, А. Л. Заплатников¹, И. Н. Захарова¹, Е. Н. Выжлова²

ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России¹, Москва, ФГБУ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава России², Москва

Предложена новая схема дозирования препарата ВИФЕРОН® (суппозитории ректальные), у детей раннего возраста II, III и IV групп здоровья, что позволило достичь более выраженных клинических и иммунологических эффектов при лечении гриппа и острых респираторных инфекций по сравнению с ранее используемой.

Ключевые слова: ВИФЕРОН®, грипп, дети, иммунитет, интерферон, острые респираторные вирусные инфекции, рекуррентные респираторные инфекции, часто болеющие дети

Modern Opportunities of Interferon Therapy at Influenza and Acute Respiratory Infections in Children

T. A. Chebotareva¹, A. L. Zaplatnikov¹, I. N. Zakharova¹, E. N. Vyzhlova²

Russian Medical Academy of Postgraduate Education of Ministry of Health of Russia, Moscow¹
Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after N.F. Gamaleya, Moscow²

The new dosing scheme for the preparation VIFERON®, rectal suppositories for infants of II, III and IV groups of health was suggested. The application of the scheme has resulted in a more pronounced clinical and immunological effects at treatment of influenza and acute respiratory infections compared to the previously used scheme.

Key words: VIFERON®, influenza, children, immunity, interferon, acute respiratory viral infections, recurrent respiratory infections, sickly children

Контактная информация: Чеботарева Татьяна Александровна — д.м.н., проф. каф. детских инфекционных болезней с курсом дерматовенерологии РМАПО; 125480, Москва, ул. Героев Панфиловцев, 28, Тушинская ДГБ; 949-17-22

УДК 616.9:615.37

Острые респираторные инфекции (ОРИ) — одни из самых частых заболеваний в педиатрической популяции, на долю которых приходится до 70–80% всей инфекционной патологии детей [1–2].

К настоящему времени насчитывается более 140 различных вирусов — возбудителей острых респираторных инфекций: вирусы гриппа, парагриппа, аденовирусы, респираторно-синцитиальный вирус, риновирусы, коронавирусы и др. Всех их объединяет тропность к органам дыхательной системы и, как следствие, однотипность клинической симптоматики [1–2]. Учитывая недостаточную доступность для практики экспресс-методов этиологической диагностики, верификация ОРИ, как правило, не проводится. Это существенно ограничивает возможность применения этиотропных лекарственных средств при ОРИ и объясняет повышенный интерес к иммуномодулирующим препаратам. Так при лечении ОРИ у детей особое внимание уделяется препаратам рекомбинантного альфа-2 интерферона, которые не только сокращают продолжительность заболевания и выраженность клинических проявлений, снижают риск развития осложнений и суперинфекции, но и одновременно обладают профилактическим действием. При этом универсальным препаратом выбора для терапии гриппа и других ОРИ у детей является ВИФЕРОН®, суппозитории ректальные (интерферон альфа-2b в сочетании с препаратами антиоксидантного действия — α-токоферола ацетата и аскорбиновой кислоты в терапевтически эффективных дозах). К настоящему времени накоплен 15-летний опыт его успешного клинического применения, однако проведен-

ные в период 2005–2010 годов исследования эффективности и безопасности показали снижение результативности предложенной ранее схемы терапии. Высказывается предположение, что одной из причин этого может быть ухудшение состояния здоровья детей, сопровождающееся более существенными нарушениями функционирования иммунитета.

Так, по данным официальной статистики, за последние 10 лет заболеваемость детей, в том числе новорожденных, различными инфекционно-воспалительными заболеваниями выросла, в среднем, в 1,4 раза. При этом результаты всероссийской диспансеризации свидетельствуют, что к I группе здоровья могут быть отнесены только 10%. Во многом это связано с влиянием неблагоприятных экологических и социально-экономических факторов [3]. Установленные негативные воздействия на организм детей приводят, в том числе, и к росту заболеваемости ОРИ. Отмечено, что дети за эпидемический сезон болеют неоднократно, с высокой частотой формирования тяжелых и осложненных форм, хронических вариантов течения. При этом особую тревогу вызывают дети с более высоким, чем у сверстников уровнем заболеваемости ОРИ — так называемые часто болеющие дети (ЧБД). Это обусловлено не только более частыми эпизодами у них ОРИ и, соответственно, большими материальными потерями, но и неблагоприятным влиянием рекуррентных инфекций на состояние их здоровья и социальной адаптации, а также высокому риску возникновения педагогических проблем и снижению качества жизни в целом [2, 4–7]. При этом подчеркивается, что в

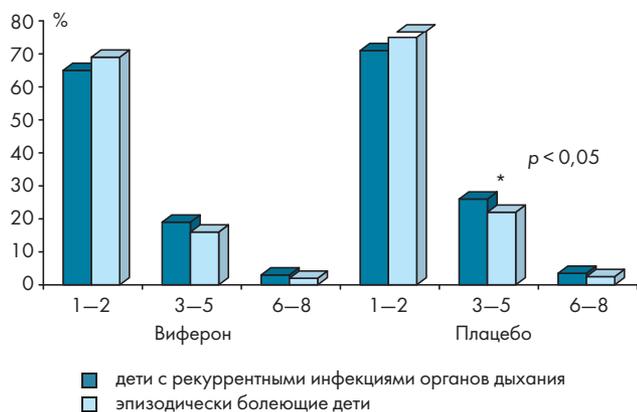


Рисунок 1. Купирование клинических признаков острой респираторной инфекции у детей с рекуррентными инфекциями органов дыхания и эпизодически болеющих детей при разных способах лечения (балльная оценка)

группе ЧБД должны наблюдаться только те пациенты, рекуррентные респираторные инфекции у которых возникают из-за транзиторных, корригируемых отклонений в защитных системах организма [2, 4]. Такой подход позволяет избежать диагностических ошибок, когда под маской «ЧБД» пропускается более серьезная патология (аллергические заболевания респираторного тракта, пороки развития бронхолегочной системы и ЛОР-органов, первичные иммунодефициты, мукоцилиарная недостаточность, различные ферментопатии, гастро-эзофагальный рефлюкс, упорно-персистирующие герпес-инфекции, различные цитопенические состояния и др.) [6].

В то же время накапливается все больше данных о том, что на современном этапе у детей, даже неимеющих стойких органических поражений, значительно ухудшилось состояние иммунной системы по сравнению с 80–90-ми годами XX века [3, 8–10]. Так, у детей II–IV групп здоровья выявлено наличие значимых нарушений в функционировании иммунной, в том числе интерфероновой системы — отмечена напряженность процессов иммунного реагирования и недостаточность резервных возможностей, что вызывает нарушение процессов оптимальной адаптации ребенка к факторам окружающей среды [11–12]. Кроме этого, хорошо изучены к настоящему времени возрастные особенности интерфероновой системы у детей, свидетельствующие о сниженной противовирусной защите. Установлено, что у детей в возрасте от одного месяца до 3-х лет способность к продукции интерферона снижена в 9 раз, у детей в возрасте от 1 года до 3-х лет отмечено снижение способности к продукции в 6 раз по сравнению с взрослыми пациентами. У некоторых детей в возрасте от 7 до 18 лет сохраняется незрелость системы интерферона [13]. Нарушения в функционировании иммунной системы у детей с нарушенным состоянием здоровья лежат в основе иммунопатогенеза ОРИ. При этом в период разгара заболевания значительно снижается концентрация интерферона альфа и интерферона гамма в сыворотке крови, что до-

стоверно более выражено по сравнению с детьми I группы здоровья. Также отмечается снижение способности к индуцированной продукции интерферона альфа и гамма иммунокомпетентными клетками, снижение функциональной активности натуральных киллеров на 30% [14–17]. Особенность иммунологических реакций у детей II–IV групп здоровья, выражающаяся снижением резервных возможностей интерфероногенеза в период разгара и период ранней реконвалесценции ОРИ (5–7 дни болезни), способствует затяжному течению заболевания, формированию осложнений, а также повышенной частоте рекуррентных инфекций респираторного тракта.

Проведенные исследования показывают, что в патогенезе инфекционных заболеваний одну из ведущих ролей играют процессы перекисного окисления липидов мембран (ПОЛ), повышенная интенсивность которых сопровождается частыми инфекциями респираторного тракта у детей с отклонениями в состоянии здоровья. Продукты ПОЛ являются крайне токсичными и могут нарушать ход обменных процессов. В работах В. В. Малиновской [18, 19] показана взаимосвязь функционирования системы интерферона и интенсивности процессов ПОЛ мембран клеток: установлено, что при нормальных уровнях продукции интерферона при нарушении баланса ПОЛ-АОЗ (значительное повышение концентрации шиффовых оснований, МДА, гидроперекисей) при тяжелых формах ОРИ происходит быстрая инактивация как эндогенного, так и экзогенного интерферона, что приводит к повышенной восприимчивости к инфекционным возбудителям. Включенный в состав препарата ВИФЕРОН®, суппозитории ректальные, антиоксидантный комплекс позволяет повысить терапевтическую эффективность интерферона в 14 раз. Тем не менее, в современной клинической практике подходы к режиму дозирования и схемам применения препаратов интерферона должны быть пересмотрены для групп детей с нарушениями в состоянии здоровья.

Подтверждением эффективности нового режима дозирования препарата ВИФЕРОН®, суппозитории ректальные, при терапии ОРИ послужили исследования, проведенные на кафедре детских инфекционных болезней ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России (зав. кафедрой проф. Мазанкова Л.Н.). Общее количество пациентов, принявших участие в исследованиях составило 228 человек.

Применялся препарат ВИФЕРОН®, суппозитории ректальные, у детей с отклонениями в состоянии здоровья, больных ОРИ, в следующих возрастных дозах и схемах:

от 1 мес. — до 3-х лет: 500 000 МЕ 2 раза в день в течение 5 дней, далее 150 000 МЕ 2 раза в день в течение 5 дней;

с 3-х лет до 7-ми лет: 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;

ВИФЕРОН®

Бережная защита от вирусов

реклама

с 7-ми до 18-ти лет: 1 000 000 МЕ 1 раз в день утром и 500 000 МЕ 1 раз в день вечером в течение 5 дней далее 500 000 МЕ 2 раза в день в течение 5 дней.

Применение данной схемы продемонстрировало положительное влияние интерферонотерапии на сроки купирования клинических симптомов заболевания, а также на показатели интерферонового статуса. Стоит особо отметить, что в одном из упоминаемых исследований, проведенных проф. Чеботаревой Т.А., проф. Тиминой В.П., была доказана тесная взаимосвязь отягощенности преморбида у детей и доза-зависимого клинического эффекта препарата ВИФЕРОН®, суппозитории ректальные. В данном исследовании пациенты с выраженными отклонениями в состоянии здоровья в разработку не включались, поэтому маркером отягощенности служили сведения о частоте рекуррентных ОРВИ в течение года, предшествовавшего заболеванию. Анализ был проведен путем сравнения интегрированных показателей выздоровления (метод балльной оценки) в сопоставимых по возрасту и др. параметрам группах детей, но различающихся по числу перенесенных ОРВИ: I группа — «часто болеющие» (6—10 и более раз) — ЧБД, II группа — «эпизодически болеющие» (2—5 раз) — ЭБД. Разделение детей по названным группам осуществлялось в соответствии с данными литературы о частоте неизбежных и закономерных инфекций у детей различного возраста [20, 21]. Полученные результаты свидетельствовали о выраженной тенденции к более быстрому выздоровлению ЭБД по сравнению с ЧБД на фоне лечения плацебо и отсутствии различий в аналогичных группах на виферонотерапии. Это является достоверным подтверждением эффективности терапии препаратом ВИФЕРОН®, суппозитории и целесообразности ее проведения у детей с рекуррентными ОРВИ указанными возрастными дозами и схемами (рис. 1).

В целом исследования показали, что применение новой схемы дозирования препарата ВИФЕРОН®, суппозитории ректальные, у детей раннего возраста II, III и IV групп здоровья позволило достичь более выраженных клинических и иммунологических эффектов при лечении ОРВИ по сравнению с ранее используемой схемой дозирования [11—13].

Клинический эффект модифицированной терапии выразался:

- в сокращении длительности периода лихорадки $1,0 \pm 0,3$ суток против $2,1 \pm 0,4$ — в группе сравнения с общепринятой терапией препаратом ВИФЕРОН® в дозировках в соответствии с утвержденной инструкцией;

- в уменьшении продолжительности интоксикации $2,7 \pm 0,3$ суток по сравнению с $3,8 \pm 0,4$ — в группе сравнения;

- в сокращении времени затрудненного носового дыхания $4,6 \pm 0,3$ суток по сравнению с $5,4 \pm 0,4$ — в группе сравнения, сокращение периода ринореи — более чем на 1,5 дня в основной группе по сравнению с группой сравнения;



Лечение и профилактика широкого спектра вирусных и вирусно-бактериальных инфекций (ОРИ, в том числе грипп, герпесвирусные и урогенитальные инфекции вирусные гепатиты В, С и D).

- ✓ **Разрешен детям, начиная с первого дня жизни и будущим мамам — с 14 недели беременности**
- ✓ **Сочетается с другими противовирусными и антибактериальными препаратами**
- ✓ **Высокая терапевтическая эффективность, обусловленная оригинальной формулой препарата, сочетающей интерферон-α2b и антиоксиданты**



Блокирует размножение вируса



Защищает здоровые клетки от заражения



Восстанавливает баланс иммунной системы

■ в сокращении продолжительности катарального синдрома (длительность гиперемии слизистых оболочек небных миндалин и глотки) $3,3 \pm 0,2$ суток по сравнению с $4,9 \pm 0,4$ — в группе сравнения;

■ в ускорении процесса элиминации возбудителей со слизистой оболочки дыхательных путей.

В других исследованиях [14–17] было показано, что у детей II–IV групп здоровья с ОРИ на фоне модифицированной схемы применения препарата ВИФЕРОН®, суппозитории ректальные, наиболее быстрый регресс основных клинических симптомов заболевания, сопровождался восстановлением индуцированной продукции альфа-интерферона и гамма-интерферона клетками крови. Модифицированная схема применения препарата Виферон®, суппозитории ректальные, позволила также существенно снизить госпитальное суперинфицирование и развитие осложнений. Катамнестическое наблюдение за детьми в течение 6 месяцев по окончании терапии выявило уменьшение количества заболевших впоследствии детей в 2,5 раза и сокращение количества повторных эпизодов ОРИ на 27%.

Практические рекомендации

1. ВИФЕРОН®, суппозитории ректальные, при гриппе и других острых респираторных инфекциях рекомендуется назначать:

детям раннего и дошкольного возраста в любой стадии заболевания при тяжелом и среднетяжелом состоянии/форме заболевания;

детям II–IV групп здоровья в возрасте от 1-го года до 18 лет в любой стадии заболевания, а также для сезонной профилактики.

2. ВИФЕРОН®, суппозитории ректальные, следует применять в форме 10-дневного курса по 2 суппозитория в сутки в дозах:

от 1 мес. до 3-х лет: 500 000 МЕ 2 раза в день в течение 5 дней, далее 150 000 МЕ 2 раза в день в течение 5 дней;

с 3-х лет до 7-ми лет: 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;

с 7-ми до 18-ти лет: 1 000 000 МЕ 1 раз в день утром и 500 000 МЕ 1 раз в день вечером в течение 5 дней далее 500 000 МЕ 2 раза в день в течение 5 дней.

Литература:

1. Учайкин В.Ф. Детские инфекционные болезни. — М., 2008. — 800 с.
2. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика / Научно-практическая программа Союза педиатров России. — М.: Международный Фонд охраны здоровья матери и ребенка, 2002. — 69 с.
3. Клинико-иммунологическая характеристика часто болеющих детей раннего возраста / С.К. Каряева и др. // Кубанский научный медицинский вестник. — 2009. — №6. — С.114–117.
4. Часто и длительно болеющие дети: современные возможности иммунореабилитации: руководство для врачей /

- Н.А. Коровина, А.Л. Заплатников, А.В. Чебуркин, И.Н. Захарова. — М., 2001.
5. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. Под ред. Ю.Л. Мизерницкого и А.Д. Царегородцева. Вып. 4. — М.: МНИИПДХ, 2004. — 256 с.
6. Заплатников А.Л., Коровина Н.А. Часто болеющие дети: современное состояние проблемы // Вопр. практ. педиатрии. — 2008. — Т. 3, №5. — С. 103–109.
7. Часто болеющие дети: современные возможности снижения респираторной заболеваемости / Т.В. Казюкова и др. // Педиатрия. — 2012. — №5. — С. 42–45.
8. Амбулаторно-поликлиническая педиатрия: учебное пособие. Под редакцией В.А. Доскина. — М., 2008.
9. Нестерова И.В. Низко, средне и высокодозовая терапия рекомбинантным интерфероном альфа-2b (вифероном) при вторичных иммунодефицитных состояниях, сопровождающихся синдромом упорно рецидивирующей вирусной инфекции // Аллергология и иммунология. — 2000. — Т. 1, №3. — С. 70–76.
10. Обоснование, опыт лечения и профилактика острых респираторных инфекций препаратами рекомбинантного интерферона: Методические рекомендации № 24. Составители: Учайкин В.Ф., Малышев Н.А., Малиновская В.В. и др. — М., 2012.
11. Нестерова И.В. Стратегия и тактика интерферон- и иммуно-терапии в лечении часто и длительно болеющих иммунокомпрометированных детей: Учебно-методическое пособие для аллергологов-иммунологов, педиатров, врачей общей практики, инфекционистов. — М., 2012.
12. Шабалов Н.П. Педиатрия. — С-Пб.: «Питер», 2003. — С. 63–64.
13. Малиновская В.В. Возрастные особенности системы интерферона: Автореф. дисс. ... д.б.н. — М., 1985. — 48 с.
14. Модифицированная интерферонотерапия острых респираторных инфекций у детей раннего возраста: патогенетическое обоснование и эффективность / И.Н. Захарова и др. // Росс. вестник перинатологии и педиатрии. — 2011. — №3. — С. 49–54.
15. Особенности системы интерферона при острых респираторных инфекциях и клинико-иммунологическая эффективность модифицированной интерферонотерапии у детей раннего возраста / И.Н. Захарова и др. // Эффективная фармакотерапия. Педиатрия. — 2011. — №1. — С.70–73.
16. Захарова И.Н. Клинико-иммунологическая эффективность применения препарата на основе рекомбинантного ИФН- $\alpha 2b$ Виферон® (суппозитории и мазь) при лечении острых респираторных инфекций у детей раннего возраста / И.Н. Захарова, В.В. Малиновская, Л.Б. Торшхоева // Педиатрия. — 2011. — №4. — С.28–33.
17. Применение Виферона при гриппе и других острых респираторных вирусных инфекциях у детей / Т.А. Чеботарева, В.П. Тимина, В.В. Малиновская, Л.А. Павлова // Детский доктор. — 2000. — №5. — С.16–18.
18. Малиновская В.В. Эффективность отечественного препарата ВИФЕРОН при лечении вирусных гепатитов. Вирусные гепатиты в Российской Федерации. — М., 2009. — С.126–127.
19. Малиновская В.В., Ершов Ф.И. Итоги и перспективы применения препаратов интерферона в инфекционной педиатрической практике // Вестник Академии мед.наук.— 1990. — №7. — С. 32–38.
20. Рачинский С.В. Таточенко В.К. Болезни органов дыхания. — М., 1987. — 496 с.
21. Чебуркин А.В., Чебуркин А.А. Причины и профилактика частых инфекций у детей раннего возраста: Лекция. — М.: РМАПО, 1994. — 34 с.