



ГОУ ДПО Российская
медицинская академия
последипломного
образования Росздрава¹,
ФГБУ НИИ
эпидемиологии
и микробиологии
им. Н.Ф. Гамалеи
Минздравсоцразвития²

Особенности системы интерферона при острых респираторных инфекциях и клиничко-иммунологическая эффективность модифицированной интерферонотерапии у детей раннего возраста

Д.м.н., проф. И.Н. ЗАХАРОВА¹, Л.Б. ТОРШХОЕВА¹, д.м.н., проф. А.Л. ЗАПЛАТНИКОВ¹, д.м.н., проф. Н.А. КОРОВИНА¹, д.м.н., проф. В.В. МАЛИНОВСКАЯ², Т.А. ЧЕБОТАРЕВА¹, Н.С. ГЛУХАРЕВА¹, Х.И. КУРБАНОВА², д.м.н., проф. Н.С. КОРОИД¹

Целью настоящей работы явилось изучение клиничко-иммунологической результативности различных схем комбинированного применения (эндонозально + ректально) Виферона при лечении детей с острыми респираторными инфекциями.

Острые респираторные инфекции (ОРИ) занимают ведущее место в структуре инфекционной патологии у детей. Высокая заболеваемость ОРИ объясняется легкостью передачи инфекции, многообразием респираторных вирусов и их антигенной изменчивостью, наличием большого количества пневмотропных бактерий, а также возможностью длительной персистенции возбудителей на фоне возрастных особенностей иммунитета (незрелость, «поздний старт», отсутствие предшествующего иммунологического опыта). Учитывая широкое распространение ОРИ в педиатрической практике и высокий риск развития тяжелых форм заболевания, особенно у детей раннего возраста, проблема эффективной профилактики и терапии острых респираторных инфекций по-прежнему актуальны [5–7]. Важнейшим звеном врожденного иммунитета является система ин-

терферона, поэтому при лечении детей с ОРИ одним из наиболее перспективных направлений представляется применение интерферона или его индукторов [8–16]. Особое место в педиатрической практике занимает препарат ВИФЕРОН[®] – генно-инженерный интерферон альфа-2b, безопасность и эффективность которого как при эндонозальном, (в виде мази и геля), так и при ректальном (в виде суппозитория) использовании у детей доказана в ряде исследований [17–19].

Материалы и методы исследования

В 2008–2010 гг. проведено открытое рандомизированное сравнительное исследование по изучению эффективности и безопасности комбинированной терапии препаратом ВИФЕРОН[®] в различных режимах дозирования при стационарном лечении ОРИ у детей раннего возраста.

Критерии включения: возраст пациента от 1 месяца до 3 лет, диагноз ОРИ, продолжительность заболевания не более 2 суток, отсутствие указаний на противовирусную и/или иммуномодулирующую терапию, подписанное добровольное информированное согласие законного представителя ребенка. Всего в исследовании участвовал 91 ребенок (49 мальчиков и 42 девочки). Методом случайного распределения дети были рандомизированы в 3 группы. При этом в основной группе (n = 30) и в группе сравнения (n = 31) помимо базисного лечения детям назначали комбинированную терапию Вифероном в разных режимах дозирования (табл. 1).

В основной группе в течение первых 5 дней терапии ВИФЕРОН[®] использовали в виде ректальных суппозитория (500 000 МЕ 2 раза в сутки) в комбинации с эндонозальным введением мази (2500 МЕ 3–4 раза в сутки). В последующие 5 дней лечения переходили на более низкие дозы препарата. При этом ректально ВИФЕРОН[®] назначали по 150 000 МЕ 2 раза в сутки, в то время как доза эндонозального введения препарата не изменялась и составляла 2500 МЕ 3–4 раз в сутки. Дети из группы сравнения на протяжении всех 10 дней лечения получали ВИФЕРОН[®]



(суппозитории) в стандартной дозе 150 000 МЕ (ректально) 2 раза в сутки и ВИФЕРОН[®] (мазь) по 2500 МЕ 3–4 раза (интраназально). В контрольной группе (n = 30) использовали только базисную терапию (табл. 1).

В специально разработанных индивидуальных картах наблюдения ежедневно регистрировали выраженность всех симптомов заболевания, фиксировали результаты лабораторных и инструментальных исследований, а также переносимость препаратов и наличие побочных явлений. Систему интерферона оценивали в динамике (до и после окончания терапии) на основании определения ИФН-α и γ, циркулирующих в сыворотке крови, а также в носоглоточных смывах. Концентрацию сывороточных ИФН-α и γ определяли методом твердофазного «сэндвич»-ИФА ELISA, используя стандартные тест-системы «ИФА-БЕСТ» (ЗАО «Вектор-БЕСТ»). Для определения индуцированной продукции интерферона *in vitro* использовали супернатанты. Индукцию ИФН-α осуществляли с помощью вируса болезни Ньюкасла (ВБН), штамм Канзас (концентрация – 1 ЦПЕ/мл), индукцию ИФН-γ – с помощью фитогемагглютинина (концентрация 5 пкг/мл). Исследование интерферонов статуса проводили в отделе интерферона ФГБУ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава России.

Статистическую обработку выполняли на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel 2007 и Biostatica V 4.03 с вычислением средней арифметической (M) и ее стандартной ошибки (m). Статистическая значимость различий количественных признаков была оценена с использованием непараметрических (серийный критерий, критерии Манна–Уитни и Вилкоксона) и параметрических (t-критерий Стьюдента) методов. Статистически значимыми считались отличия при p < 0,05. Связь между изучаемыми пока-

зателями оценивалась по результатам корреляционного анализа с вычислением коэффициента корреляции Пирсона (r).

Результаты и обсуждение

Изучение интерферонов статуса, проведенное в период разгара ОРИ, показало, что у большей части детей имели место разнонаправленные изменения. При этом преобладающими тенденциями являлись неадекватно низкие значения анализируемых показателей. Так у 67,7 ± 5,9% детей значения ИФН-α в сыворотке были резко снижены и находились за пределом чувствительности тест-систем (ниже 2 пг/мл). Значительно реже определялись нормальные или повышенные значения сывороточного ИФН-α в диапазоне от 2,0 до 5,0 пг/мл и выше 5,0 пг/мл – по у 16,1 ± 4,7% соответственно (p < 0,001). Аналогичная ситуация была отмечена и при анализе показателей, характеризующих сывороточные концентрации ИФН-γ. При этом низкие значения ИФН-γ в сыворотке (ниже 2 пг/мл) регистрировали в 4,8 раз чаще, чем значения в диапазоне от 2,0 до 10,0 пг/мл и выше 10,0 пг/мл (p < 0,001). При изучении индуцированной про-

дукции интерферона было отмечено, что в период разгара ОРИ значительно чаще имели место нарушения в системе ИФН-γ. Так, если низкий уровень продукции ИФН-α выявляли в 22,6 ± 5,3%, то снижение ИФН-γ было обнаружено у 40,3 ± 6,2% обследованных (p < 0,01). Анализ особенностей показателей интерферонов статуса в носоглоточных смывах показал, что существенное снижение ИФН-α (< 2,0 пг/мл) имело место у 38,7 ± 6,1% детей. Еще более часто выявляли значимое снижение содержания в носоглоточных смывах ИФН-γ. Так, снижение концентрации ИФН-γ в носоглоточных смывах ниже 2,0 пг/мл было отмечено у 48,4 ± 6,4% детей раннего возраста с ОРИ. Проведенный корреляционный анализ зависимости уровня ИФН-α и ИФН-γ в носоглоточных смывах от их концентраций в сыворотке крови выявил некоторые особенности: если концентрация ИФН-α в носоглоточных смывах не зависела от значений ИФН-α в сыворотке (r = 0,09), то уровень ИФН-γ имел умеренную прямую корреляцию с концентрацией сывороточного ИФН-γ (r = 0,46).

Таким образом, полученные результаты свидетельствовали, что

Таблица 1. Группы наблюдения и особенности проводимой терапии

Группы наблюдения	Особенности терапии	Режим дозирования и схема применения Виферона
Основная (n = 30)	ВИФЕРОН [®] (мазь)	ВИФЕРОН [®] (мазь): 2500 МЕ в каждый носовой ход 3–4 раза в сутки, ежедневно в течение 10 дней*
	+ ВИФЕРОН [®] (суппозитории)	+ ВИФЕРОН [®] (суппозитории): В течение первых 5 дней 500000 МЕ (ректально) 2 раза в сутки, ежедневно; В течение 6–10 дня - 150000 МЕ (ректально) 2 раза в сутки, ежедневно
	+ Базисная терапия	
Сравнения (n = 31)	ВИФЕРОН [®] (суппозитории)	ВИФЕРОН [®] (мазь): 2500 МЕ в каждый носовой ход 3–4 раза в сутки, ежедневно в течение 10 дней*
	+ Базисная терапия	+ ВИФЕРОН [®] (суппозитории): 150000 МЕ (ректально) 2 раза в сутки, ежедневно в течение 10 дней
Контроль (n = 30)	Базисная терапия	-

* детям в возрасте до 2 лет мазь назначалась 3-кратно, от 2 до 3 лет – 4-кратно.



Таблица 2. Динамика показателей интерферонового статуса при ОРВИ у детей раннего возраста в зависимости от способа проводимой терапии

Показатель	Среднее значение показателей ИФН-статуса (M ± m), пг/мл						
	Основная группа (n = 20)		Группа сравнения (n = 21)		Группа контроля (n = 21)		
	до	после	до	после	до	после	
ИФН-α	сыв.	4,2 ± 2,5	5,3 ± 1,9	5,9 ± 2,3	11,9 ± 5,3	2,6 ± 1,3	5,1 ± 2,5
	индуц.	939,6 ± 190,0	1128,6 ± 296,5	947,3 ± 167,2	723,8 ± 158,0	1270,3 ± 306,0	1467 ± 446,0
ИФН-γ	сыв.	1,5 ± 0,7	5,6 ± 2,7	3,3 ± 1,7	7,6 ± 4,2	9,5 ± 4,7	0,7 ± 0,4*
	индуц.	826,3 ± 221,6	817,3 ± 291,0	485,4 ± 233,7	791,0 ± 296,3	701,4 ± 166,3	847,8 ± 255,0

* p < 0,05, достоверность различия по отношению к исходному показателю

у большинства обследованных детей раннего возраста с ОРВИ имелись существенные сдвиги в функционировании системы интерферона. При этом изменения касались как содержания ИФН в сыворотке крови, так и их индуцированной продукции, отражающей функциональную активность и состояние компенсаторных возможностей иммунной системы. Снижение интерферопродукции, преимущественно ИФН-γ, могло быть связано как с возрастными особенностями ИФН-генеза, так и с истощением компенсаторных резервов в условиях рекуррентных инфекций. Кроме этого, были обнаружены низкие концентрации ИФН в носоглоточных смывах, что могло отражать недостаточность местной защиты слизистой носоглотки и способствовать длительной персистенции возбудителей и развитию суперинфекции. Выявленные нарушения в системе интерферона при ОРВИ у детей раннего возраста явились обоснованием для проведения ИФН-терапии, в качестве которой использовали препарат ВИФЕРОН®.

ВИФЕРОН® назначали в соответствии с протоколом исследования, строго соблюдая схемы применения и режим дозирования (табл. 1). Динамика показателей интерферонового статуса до и после лечения была оценена у большинства пациентов – 62 ребенка (в основной группе – 20 детей, в группе сравнения – 21 ребенок, в группе контроля – 21 ребенок). Клиническая оценка изменений выраженности симптомов заболевания, а также особенностей течения ОРВИ была проведена у всех

детей, включенных в исследование (n = 91). Анализ полученных результатов показал, что применение Виферона характеризовалось положительным влиянием на показатели системы ИФН и способствовало более быстрой регрессии основных симптомов заболевания. Показано, что в целом во всех группах имела место тенденция к повышению уровня сывороточного ИФН-α независимо от способа терапии (p > 0,05). В то же время концентрация ИФН-γ в сыворотке повышалась только в основной и сравнительной группах (p > 0,05). Особо следует отметить, что среди детей, не получавших ИФН-терапию, уровень сывороточного ИФН-γ снижался в процессе наблюдения (p < 0,05) (табл. 2). Низкая ИФН-продуцирующая способность лейкоцитов, наблюдаемая нами в остром периоде заболевания, имела тенденцию к нормализации. При этом наибольшее влияние на индуцированную продукцию ИФН-α оказывала модифицированная ИФН-терапия, в сравнении со стандартной ИФН-терапией и базисным лечением, несмотря на отсутствие значимых различий (p > 0,05).

Детальный анализ динамики показателей ИФН-статуса позволил выявить следующие позитивные особенности терапии Вифероном. Так, если в основной группе к моменту окончания лечения число детей с исходно низкими значениями сывороточного ИФН-α уменьшилось в 1,5 раза (75,0 ± 9,7% против 55,0 ± 11,1%, p > 0,05), то в группе контроля – только в 1,2 раза (71,4 ± 9,9%

против 61,9 ± 10,6%, p > 0,05). Отмечено также, что на фоне проведенной терапии Вифероном число детей с низкими показателями сывороточного ИФН-γ сократилось в 1,2 раза (в основной группе) или практически не изменилось (в группе сравнения), в то время как контрольной группе у большинства детей (95,2 ± 4,7%) сохранялось значимое снижение ИФН-γ в сыворотке, уровень которого находился ниже чувствительности тест-систем (p < 0,01). Анализ показателей индуцированной продукции ИФН-α и ИФН-γ у обследованных детей показал, что повышение уровня индуцированной продукции ИФН-α отмечалось чаще на фоне модифицированной схемы ИФН-терапии (60,0 ± 10,9%) по сравнению со стандартной ИФН-терапией (38,0 ± 10,6%, p > 0,05) и с базисным лечением (28,5 ± 9,9%, p < 0,05). Отмечено также, что повышение способности к индуцированной продукции ИФН-γ отмечалось чаще у детей основной группы (γ 55,0 ± 11,1%), чем в группе сравнения (39,1 ± 10,6%, p > 0,05) и контроля (33,3 ± 10,3%, p > 0,05).

Особо следует отметить, что позитивное влияние комбинированной терапии Вифероном на показатели интерферонового статуса сопровождалось также значимым клиническим эффектом (табл. 2). Так, в основной группе и в группе сравнения отмечалась более выраженное сокращение периода лихорадки – 1 ± 0,2 суток (p < 0,05) и 1,3 ± 0,3 суток (p = 0,06) соответственно против 2,1 ± 0,4 суток в группе контроля. Анало-



гичная динамика отмечена и при оценке проявлений синдрома интоксикации. Если в основной группе и группе сравнения длительность данного синдрома составляла $2,7 \pm 0,3$ суток ($p < 0,05$) и $2,5 \pm 0,2$ суток ($p < 0,05$) соответственно, то в контрольной группе – $3,8 \pm 0,4$ суток. Установлено, что комбинированное использование Виферона приводило к более быстрому купированию затрудненного носового дыхания (в основной группе – $4,2 \pm 0,3$ ($p < 0,05$), в группе сравнения – $4,6 \pm 0,3$ дня ($p = 0,06$) и $5,4 \pm 0,4$ суток в группе контроля). Анализ скорости регресса ринореи также свидетельствовал о позитивной тенденции снижения выраженности данного симптома у детей, получавших комбинированное лечение Вифероном. Так, если средняя продолжительность ринореи в основной и сравнительной группах составила соответственно $3,1 \pm 0,3$ и $2,9 \pm 0,4$ суток, то в группе контроля – $3,9 \pm 0,4$. Кроме того, установлено достоверно более быстрое купирование такого симптома воспаления верхних дыхательных путей, как гиперемия слизистых небных миндалин и глотки. При этом средняя продолжительность гиперемии зева в основной группе и в группе сравнения составила, соответственно, $3,3 \pm 0,2$ и $3,4 \pm 0,1$ суток, в то время, как в группе контроля – $4,9 \pm 0,4$ суток ($p < 0,05$). При анализе зависимости продолжительности основных клинических симптомов ОРИ от характера изменений показателей индуцированной продукции ИФН- α и ИФН- γ было выявлено, что повышение исходно сниженной способности к продукции как ИФН- α , так и ИФН- γ , сопровождалось более быстрым регрессом клинических проявлений ОРИ в основной группе. Проведенный корреляционный анализ выявил наличие обратной зависимости основных симптомов заболевания от уровня индуцированной продукции ИФН при повторном обследовании. Коэф-

Таблица 3. Продолжительность клинических симптомов ОРИ у детей раннего возраста в зависимости от проводимой терапии

Группы наблюдения	n	Продолжительность симптомов, в днях (M \pm m)				
		Лихорадка	Интоксикация	Затруднение носового дыхания	Ринорея	Гиперемия зева
Основная	30	1,0 \pm 0,2	2,7 \pm 0,3*	4,2 \pm 0,3*	3,1 \pm 0,3	3,3 \pm 0,2*
Сравнения	31	1,3 \pm 0,3	2,5 \pm 0,2*	4,5 \pm 0,3	2,9 \pm 0,4	3,4 \pm 0,2*
Контроль	30	2,1 \pm 0,4	3,8 \pm 0,4	5,4 \pm 0,4	3,9 \pm 0,4	4,9 \pm 0,4

* $p < 0,05$ в сравнении с группой контроля

фициент корреляции между уровнем индуцированного ИФН- γ и продолжительностью лихорадки составлял $r = -0,32$, интоксикации – $r = -0,44$, выраженностью ринореи – $r = -0,42$. Полученные данные подтверждают, что повышение уровня индуцированной продукции ИФН- γ в более поздние сроки болезни ассоциируется с эффективным иммунным ответом против инфекционных патогенов и является признаком благоприятного течения и исхода ОРИ. При этом следует особо подчеркнуть, что назначение Виферона позволяло существенно снизить госпитальное суперинфицирование и развитие осложнений. В целом установлено, что за время пребывания в стационаре у 46 детей (50,5%) отмечалось ухудшение состояния, проявляющееся повторной лихорадкой, интоксикацией и диарейным синдромом, что было расценено как развитие суперинфекции. При этом у детей основной группы ухудшение состояния регистрировалось в 1,5 раза реже ($23,9 \pm 6,3\%$), чем в группе сравнения ($37,1 \pm 7,1\%$, $p > 0,05$) и в 1,7 раз реже, чем в контрольной группе ($39,1 \pm 7,2\%$, $p > 0,05$). Особо следует подчеркнуть, что у детей, получавших ВИФЕРОН® по модифицированной схеме (основная группа) суперинфекция протекала в легкой форме, а диарейный синдром продолжался в среднем $1,7 \pm 0,2$ суток против $2,3 \pm 0,2$ и $2,3 \pm 0,4$ суток в группах сравнения и контроля соответственно ($p < 0,05$). Кроме того, установлено, что среди детей основной и сравнительной групп не было зарегистрировано

ни одного случая затяжного течения ОРИ, а также бактериальных осложнений, в то время как 10% детей контрольной группы в связи с развитием бактериальной инфекции потребовалось назначение антибиотиков.

При оценке переносимости различных схем лечения Вифероном установлено, что применение препарата, независимо от режима дозирования, не сопровождалось развитием побочных эффектов и нежелательных явлений. В целом отмечена хорошая переносимость препарата как при стандартной схеме применения, так и при модифицированном режиме дозирования.

В заключение следует отметить, что анализ результатов проведенного исследования позволил установить: модифицированная терапия Вифероном при ОРИ у детей раннего возраста оказывала позитивное влияние на показатели интерферонового статуса, что способствовало более быстрому регрессу основных клинических проявлений, снижало риск осложнений и госпитального суперинфицирования.

Таким образом, модифицированный способ лечения ОРИ у детей раннего возраста, основанный на применении стартовых доз рекомбинантного альфа 2 б-интерферона – 500 000 МЕ (ректально) в течение первых 5 дней, с переходом на 150 000 МЕ в течение последующих 5 дней в комбинации с мазью Виферон (интраназально) характеризуется хорошей переносимостью и высокой клинико-иммунологической эффективностью. 🌸

недлительная

Литература
← с. 80