

Комплексная терапия острых респираторных вирусных инфекций с бактериальными осложнениями у детей дошкольного возраста

Е. Н. Ермакова^{*},¹, кандидат медицинских наук

А. Н. Шувалов^{**}, кандидат медицинских наук

Г. С. Брагина^{**}

О. В. Паршина^{**}

Т. С. Гусева^{**}

^{*} ФГБУ ВО Тверской ГМУ МЗ России, Тверь, Россия

^{**} ФГБУ НИЦЭМ им. почетного академика Н. Ф. Гамалеи, Москва, Россия

Резюме. Представлены результаты проспективного сравнительного клинического исследования эффективности и безопасности применения ректальных суппозиториях, содержащих рекомбинантный интерферон альфа-2b в сочетании с антиоксидантами – витаминами Е и С, в комплексной терапии острых респираторных вирусных инфекций среднетяжелого и тяжелого течения с бактериальными осложнениями (пневмония, бронхит, синусит, отит, фаринготонзиллит). Обследованы 60 детей от 1 месяца до 6 лет из II-IV групп здоровья, которые были госпитализированы не позднее третьих (80%) и пятых-шестых (20% больных) суток с момента начала острой респираторно-вирусной инфекции. Из них пациенты с патологией нижних дыхательных путей составили 68,3%; внебольничная пневмония, ассоциированная с ОРВИ, в половине случаев (55,6% и 66,6% соответственно) протекала с синдромом бронхиальной обструкции. Терапевтическая эффективность применения рекомбинантного интерферона альфа-2b в сочетании с антиоксидантами – витаминами Е и С по 150 000 МЕ 2 раза в сутки с интервалом 12 часов в течение 5 дней на фоне стандартной терапии основного заболевания у детей с бактериальными осложнениями острой респираторно-вирусной инфекции проявлялась в виде значимых различий по показателю синдрома бронхиальной обструкции начиная с первого дня терапии и значимого уменьшения симптома кашля и суммарного балла основных клинических симптомов заболевания к четвертому дню терапии по сравнению с группой пациентов, получавших только стандартную терапию респираторного заболевания. В связи с тем, что средняя длительность острой респираторно-вирусной инфекции с осложнениями составила 8 койко-дней ($7,8 \pm 2,37$ и $8,77 \pm 2,6$ койко-дня соответственно), получение значимо лучших результатов в группе пациентов, применявших рекомбинантный интерферон альфа-2b в сочетании с антиоксидантами – витаминами Е и С, доказывает эффективность данной лечебной схемы терапии.

Ключевые слова: дети, острые респираторные вирусные инфекции, бактериальные осложнения (пневмония, бронхит, синусит, отит, фаринготонзиллит), терапия, ректальные суппозитории, рекомбинантный интерферон альфа-2b в сочетании с антиоксидантами – витаминами Е и С.

Для цитирования: Ермакова Е. 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

Complex treatment of acute respiratory viral infections with bacterial exacerbation in preschool children

E. N. Ermakova^{*},¹, A. N. Shuvalov^{**}, G. S. Bragina^{**}, O. V. Parshina^{**}, T. S. Guseva^{**}

^{*} FSBEI HE Tver State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia, Tver, Russia

^{**} FGBOU National Research Centre for Epidemiology and Microbiology N. F. Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Abstract. The article presents the results of a prospective comparative clinical study of the efficacy and safety of rectal suppositories containing recombinant interferon alfa-2b in combination with antioxidants vitamins E and C in the complex therapy of acute respiratory viral infections (ARVI) with moderate and severe course with bacterial complications (pneumonia, bronchitis, sinusitis, otitis media, pharyngotonsillitis). The research examined 60 children at the age of 1 month to 6 years from II-IV health status groups, which were hospitalized not later than 3 days after coming down with ARVI (80% of patients) or 5-6 days after coming down with ARVI (20% of patients). 68,3% of patients came with lower respiratory tract impairment; the ARVI-associated community-acquired pneumonia in half the cases (55,6% and 66,6%, respectively) proceeded with bronchial obstruction syndrome. Results: the therapeutic efficacy of recombinant interferon alfa-2b in combination with

¹ Контактная информация: tver-laktionova@mail.ru

antioxidants E and C 150 000 ME administration 2 times a day with an interval of 12 hours for 5 days, with underlying routine treatment of primary disease in children with bacterial exacerbation of ARVI, manifested itself in significant difference in bronchial obstruction syndrome indicator starting from the 1st day of treatment, and in significant decrease of cough syndrome and main clinical syndromes total score by the 4th day of treatment, compared to the group of patients treated with a standard ARVI therapy. Due to the fact that the average duration of ARVI disease with complications was 8 bed days (7,80 + 2,37 bed days and 8,77 + 2,60, respectively), the presence of significantly better results in the group of patients who used recombinant interferon alpha-2b in combination with antioxidants vitamins E and C shows the effectiveness of this treatment regimen.

Keywords: children, acute respiratory viral infections, bacterial exacerbation (pneumonia, bronchitis, sinusitis, otitis, pharyngotonsillitis), therapy, treatment, rectal suppositories, recombinant interferon alfa-2b in combination with antioxidants vitamins E and C.

For citation: Ermakova E. N., Shuvalov A. N., Bragina G. S., Parshina O. V., Guseva T. S. Complex treatment of acute respiratory viral infections with bacterial exacerbation in preschool children // *Lechaschy Vrach*. 2021; 8 (24): 25-30. DOI: 10.51793/OS.2021.24.8.004

Вирусы – наиболее частые возбудители респираторных инфекций у детей. Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) занимают ведущее место в статистике заболеваемости детского населения [1, 2]. Наиболее высокие показатели заболеваемости ОРВИ отмечаются у детей дошкольного возраста, особенно в первые 3 года жизни [1]. Вирусы могут выступать как в роли возбудителя, так и в роли ко-патогена при бактериальной инфекции верхних и нижних дыхательных путей. ОРВИ также могут рассматриваться в качестве фактора риска возникновения внебольничной пневмонии (ВП) у детей раннего возраста [1, 3]. ВП у детей чаще всего вызывают бактериальные возбудители, около 10% случаев приходится на различные вирусные патогены, роль которых в период подъема респираторной заболеваемости может возрастать до 20-30%. Исследования, в которых широко проводилась качественная верификация возбудителя, показывают, что в 23-33% случаев ВП является смешанной вирусно-бактериальной инфекцией [3, 4].

При инфицировании респираторными патогенами у 1/3 детей дошкольного возраста появляются симптомы бронхиальной обструкции [1, 5]. Этиология острого бронхита с бронхиальной обструкцией более чем в 95% случаев вирусная, и клиника заболевания обусловлена проявлениями ОРВИ; заболевание сочетается с инфекциями верхних дыхательных путей (синусит, тонзиллофарингит, ларингит) [5]. Причины возникновения, этиология и патогенез, лечение и прогноз бронхиальной обструкции у детей дошкольного возраста на фоне острых респираторных инфекций привлекают внимание многих исследователей и практических врачей. В последнее десятилетие отмечается выраженная тенденция к росту частоты возникновения бронхиальной обструкции, особенно у детей от одного года до трех лет. Повторные эпизоды бронхиальной обструкции на фоне ОРВИ наблюдаются у большинства детей 5 лет и младше, причем тяжесть состояния нередко требует неотложных мероприятий [1, 5].

Повышенную заболеваемость ОРВИ связывают с особенностями развития иммунной системы у детей. В большей степени риску развития ОРВИ и гриппа подвержены дети из II-IV групп здоровья, у которых выявлены стойкие нарушения функционирования иммунной (в том числе интерфероновой) системы [7, 8]. Согласно всероссийским статистическим данным 2016 г. к указанным группам относятся 69,5% всех детей от 0 до 14 лет [2]. ОРВИ у детей из II-IV групп здоровья часто протекают с осложнениями и присоединением вторичных инфекций [1, 3]. Установлено, что имеющиеся нарушения в функционировании иммунной системы у детей с функциональными и морфофункциональными отклонениями в состоянии здоровья усугубляются на фоне ОРВИ: концентрация как интерферона альфа, так и интерферона гамма

в сыворотке крови значительно снижается по сравнению с детьми из I группы здоровья, больными ОРВИ [7, 8].

Анализ современной литературы свидетельствует о большом интересе исследователей к системе интерферона (ИФН), которая играет важную роль как в осуществлении противовирусного иммунитета, так и в регуляции иммунного ответа при бактериальных и грибковых заболеваниях [7-12].

Биологическое действие ИФН характеризуется:

- универсальностью: ИФН обладают высоким уровнем активности против целого ряда ДНК- и РНК-содержащих вирусов, синтетических двухцепочечных олигонуклеотидов и бактериальных эндотоксинов;

- длительным последствием: после удаления ИФН у обработанных клеток сохраняется способность подавлять размножение вирусов;

- дискретностью: ИФН не чувствительны к антителам против микробных агентов, индуцирующих их выработку [7, 9].

Доказана терапевтическая эффективность и безопасность ректальных суппозиториев Виферон® в комплексной терапии пневмоний у недоношенных новорожденных детей в условиях двойного слепого плацебо-контролируемого исследования [12]. Установленная в данном исследовании эффективность препарата Виферон® обусловлена комплексным механизмом действия его компонентов: интерферона альфа-2b человеческого рекомбинантного и витаминов Е и С. Интерферон альфа-2b после заражения клеток вирусными ДНК или РНК запускает каскад реакций переноса сигнала к генам ДНК клетки-хозяина. В результате в клетке вырабатывается ряд белков, подавляющих синтез вирусных частиц и активирующих специфические внутриклеточные РНК клеток хозяина, что приводит к быстрой деградации матричных РНК вируса и к прекращению его репликации.

Комбинация витаминов Е (α-токоферола ацетат) и С (аскорбиновая кислота) обладает мощной антиоксидантной активностью, предотвращая процессы перекисного окисления липидов мембран (ПОЛ), повышенная интенсивность которых сопровождается частыми инфекциями респираторного тракта у детей с отклонениями в состоянии здоровья [11]. Продукты ПОЛ очень токсичны и могут нарушать ход обменных процессов.

Исследования В. В. Малиновской выявили связь между интенсивностью процессов ПОЛ мембран клеток и функционированием системы ИФН [7]. Было установлено, что при нарушении баланса между ПОЛ и антиоксидантной защитой в условиях нормального уровня продукции ИФН при тяжелых формах ОРВИ происходит быстрая инактивация и эндогенного, и экзогенного ИФН, что существенно повышает восприимчивость детского организма к инфекционным возбудителям. Показано, что антиоксидантный комплекс витаминов Е и С повышает

эффективность влияния ИФН до 14 раз [7, 12]. Выявленное ИФН-корректирующее и иммуномодулирующее действие препарата, существенное положительное влияние его на сокращение эпизодов ОРВИ [10–12] делают перспективным включение препарата Виферон®, суппозитории ректальные (интерферон альфа-2b с витаминами Е и С), в комплексную терапию ОРВИ с осложнениями, особенно у детей раннего и дошкольного возраста.

Целью нашего исследования явилось изучение клинической эффективности и безопасности применения препарата Виферон® суппозитории ректальные (интерферон альфа-2b в комплексе с высокоактивными антиоксидантами витаминами Е и С) у детей от 1 месяца до 6 лет в терапии ОРВИ с бактериальными осложнениями. Проведен сравнительный анализ полученных результатов между основной группой (с применением препарата Виферон®) и группой сравнения (без применения препарата Виферон®).

Материалы и методы исследования

Открытое проспективное сравнительное клиническое исследование эффективности и безопасности применения ректальных суппозиторий Виферон® в терапии ОРВИ, среднетяжелое и тяжелое течение с бактериальными осложнениями у детей, было проведено в 2019–2020 гг. на клинической базе Тверского государственного университета, ДКГБ № 1 г. Твери.

Исследование осуществлялось в соответствии с Правилами надлежащей клинической практики по проведению клинических исследований лекарственного препарата для медицинского применения в РФ, Европейскими предписаниями по надлежащей клинической практике (от англ. — good clinical practice, GCP) и Хельсинкской декларацией. В исследование включались дети в возрасте от 1 месяца до 6 лет на день подписания информированного согласия родителей (законных представителей) пациента II–IV группы здоровья с ОРВИ, которые были госпитализированы не позднее третьих (80% пациентов) и пятых–шестых (20% больных) суток с момента заболевания. Диагноз ОРВИ устанавливался на основании наличия следующих симптомов — гипертермии, катарального синдрома, признаков общей интоксикации.

Всем пациентам проводилось обследование в объеме: клинический анализ крови (скорость оседания эритроцитов, СОЭ, лейкоцитарная формула), общий анализ мочи, биохимический анализ крови (С-реактивный белок, СРБ), иммуноферментный анализ (ИФА) крови на антитела (АТ) к микоплазме и хламидии пневмонии (IgA, M, G); пульсоксиметрия, рентгенограмма органов грудной клетки (по показаниям).

Основные критерии для оценки эффективности и безопасности лечения: улучшение клинической картины заболевания и лабораторных показателей (общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи), уменьшение длительности госпитализации.

В исследование не включались пациенты с подозрениями на начальные проявления заболевания, имеющего симптоматику, сходную с ОРВИ, атопическим дерматитом, заболеваниями ЦНС, печени, почек, щитовидной железы и системы кроветворения, сахарным диабетом, психическими расстройствами. Также критерием невключения являлось использование иммуномодулирующих препаратов за 2 недели до начала исследования и необходимость их применения в период исследования. 60 пациентов с ОРВИ среднетяжелого и тяжелого течения с осложнениями (пневмония, бронхит, синусит, отит, ларинготрахеит, фаринготонзиллит) были распределены по группам в соотношении 1:1 (по 30 человек). Рандомизация пациентов в группы проводилась с помощью

метода рандомизационных конвертов. Лечебная схема терапии пациентов основной группы наблюдения включала ректальные суппозитории Виферон® в дозировке по 150 000 МЕ 2 раза в день в течение 5 дней на фоне стандартной терапии основного заболевания. Пациенты группы сравнения получали только стандартную терапию острой респираторной вирусной инфекции.

В результате сравнительного анализа демографических и антропометрических показателей пациентов на скрининге значимых различий между группами выявлено не было. В исследовании преобладали больные с ОРВИ и бактериальными осложнениями нижних дыхательных путей — ВП (код по Международной классификации болезней — J18.9) и острым бронхитом с обструкцией (J20.9) — 68,3% (41 человек), а также верхних дыхательных путей (ВДП) — инфекцией ВДП (J06.9) и острым ларинготрахеитом со стенозом (J04.29) — 31,5% (19 человек). Пациенты из основной группы с ОРВИ, осложненной ВП, составили 30%, острым бронхитом — 20%, инфекцией ВДП — 36,7% и острым ларинготрахеитом со стенозом 0–I степени — 13,3%. Пациенты из группы сравнения с ОРВИ, осложненной ВП, составили 50%, острым бронхитом — 36,7%, инфекцией ВДП — 13,3%.

Стандартная терапия ВП включала антибактериальную терапию и муколитики, при наличии выраженного синдрома бронхиальной обструкции — короткодействующие бронхолитики, ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), а именно суспензия будесонид в возрастной дозировке. Стандартная терапия острого бронхита с синдромом бронхиальной обструкции включала бронхолитики, муколитики и ИГКС, при признаках бактериальной инфекции — антибиотикотерапию; острого ларинготрахеита — ИГКС. При инфекции ВДП и признаках бактериальной инфекции проводилась антибиотикотерапия, при наличии кашля использовались муколитики [1, 3].

В результате сравнительного анализа результатов оценки основных клинических симптомов заболевания (гипертермия, интоксикация, ринорея, гиперемия ротоглотки и миндалин, кашель, дыхательная недостаточность, бронхообструктивный синдром, стенозирующий ларинготрахеит/ларинготрахеобронхит) у пациентов из основной группы и группы сравнения на скрининге значимых различий выявлено не было, что свидетельствовало об однородности исследуемых групп. В качестве первичных критериев эффективности принимали срок наступления улучшения общего состояния больного, который оценивался на основании положительной динамики основных клинических симптомов заболевания, а также сокращение продолжительности стационарного лечения пациента. В качестве вторичных критериев эффективности оценивалась положительная динамика показателей воспаления (клинический анализ крови в динамике, анализ мочи, биохимические показатели — СРБ, трансаминазы, белки и белковые фракции). С целью уточнения этиологии возбудителя при бактериальной инфекции всем пациентам проводили методом ИФА определение антител классов А, М и G к возбудителям *M. pneumoniae* и *Cl. pneumoniae*.

Критерии безопасности исследуемой терапии включали оценку частоты, характера и исходов нежелательных явлений (НЯ) и их связь с исследуемой терапией, а также динамику лабораторных показателей.

Статистическая методология

В качестве первичной конечной точки эффективности была принята длительность (в днях) основных клинических симптомов заболевания, определяемая в целях расчета выборки для

протокола. Сравнение групп по критериям оценки эффективности и безопасности по окончании исследования проводилось с помощью критерия χ^2 (для частотных показателей), для непрерывных показателей – с помощью t-критерия Стьюдента или U-теста Манна–Уитни (в зависимости от принятого заключения о характере распределения признака). Обработка данных проводилась в программной среде пакета IBM SPSS Statistics 20.0.

Результаты и обсуждение

При сравнительном анализе результатов оценки основных клинических симптомов заболевания на протяжении исследования в пользу эффективности лечебной схемы терапии с применением препарата Виферон[®], суппозитории ректальные (интерферон альфа-2b с витаминами E и C) при ОРВИ с бактериальными осложнениями у детей от 1 месяца до 6 лет свидетельствовали значимые различия по показателю синдрома бронхиальной обструкции (БОС) начиная с 1-го дня терапии и на 2-й, 4-й, 5-й, 6-й, 7-й дни исследования ($p = 0,002$ во всех случаях), по показателю кашля – на 4-й, 5-й, 6-й, 7-й, 9-й дни ($p = 0,004$ во всех случаях) и на 10-й день исследования ($p = 0,000$) и по суммарному баллу основных клинических симптомов заболевания – на 4-й, 6-й, 7-й, 9-й дни ($p = 0,001$ во всех случаях) и на 10-й день исследования ($p = 0,000$) по сравнению со стандартной лечебной схемой заболевания без применения препарата интерферона альфа-2b в комплексе с антиоксидантами (табл., рис.). При этом практически при всех остальных визитах в группе пациентов, принимавших Виферон[®], несмотря на отсутствие статистически значимых данных, наблюдалась меньшая выраженность основных клинических симптомов заболевания, что обусловлено фармакологическим действием препарата: интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный обладает противовирусным и антипролиферативным свойствами, подавляет репликацию РНК- и ДНК-содержащих вирусов; иммуномодулирующие свойства интерферона альфа-2b, такие как усиление фагоцитарной активности макрофагов, увеличение специфической цитотоксичности лимфоцитов к клеткам-мишеням, обуславливают его опосредованную антибактериальную активность [10–11]. Примечательно, что к 4-му дню терапии исследуемым препаратом по основным клиническим симптомам (синдром бронхиальной обструкции, кашель, по суммарному баллу) отмечались значимые различия по сравнению с группой пациентов, которые получали толь-

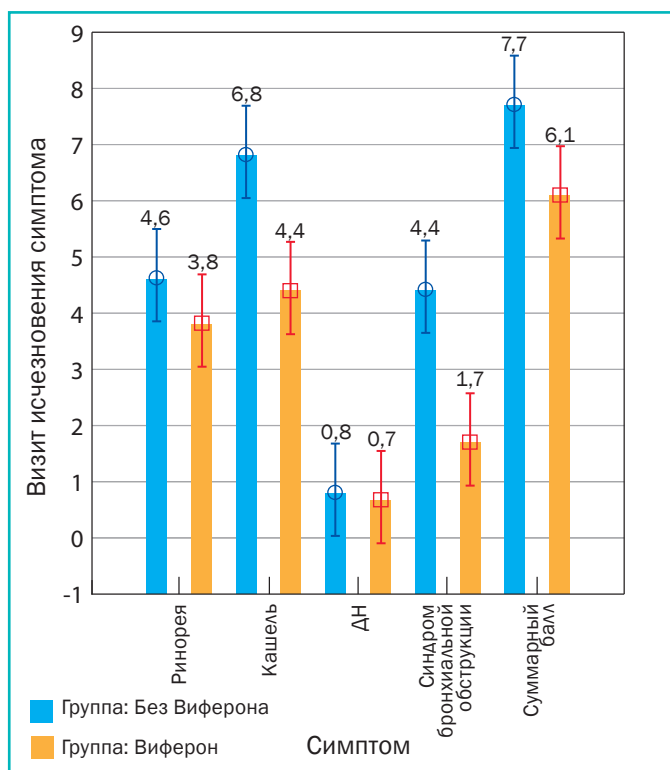


Рис. Результаты оценки основных клинических симптомов заболевания с применением препарата Виферон[®], суппозитории ректальные, по сравнению с группой стандартной терапии / Results of the assessment of the main clinical symptoms of the disease with the use of Viferon[®], rectal suppositories, compared with the standard therapy group

ко стандартную терапию респираторного заболевания, и на 1-е сутки сократились сроки госпитализации пациентов, которые получали суппозитории ректальные (интерферон альфа-2b в комплексе с витаминами E и C). В связи с тем что средняя длительность заболевания ОРВИ с осложнениями составила 8 койко-дней ($7,80 \pm 2,37$ и $8,77 \pm 2,6$ соответственно), получение лучших результатов в группе пациентов, применявших

Результаты оценки основных клинических симптомов заболевания с применением препарата Виферон[®], суппозитории ректальные, по сравнению с группой стандартной терапии / Results of the assessment of the main clinical symptoms of the disease with the use of Viferon[®], rectal suppositories, compared with the standard therapy group

Таблица

Симптом	Группа	Среднее значение	Медиана	Минимум	Максимум	Стандартное отклонение	p-value
Ринорея	Основная	3,83	4,00	0,00	8,00	2,18	0,169
	Контроль	4,63	5,00	0,00	8,00	2,33	
Кашель	Основная	4,47	5,00	0,00	9,00	3,20	0,004
	Контроль	6,80	7,00	0,00	11,00	2,86	
Дыхательная недостаточность	Основная	0,67	0,00	0,00	6,00	1,35	0,559
	Контроль	0,77	0,00	0,00	4,00	1,17	
Бронхообструктивный синдром	Основная	1,73	0,00	0,00	7,00	2,26	0,002
	Контроль	4,37	5,00	0,00	9,00	3,26	
Суммарный балл	Основная	6,13	6,00	3,00	9,00	1,53	0,001
	Контроль	7,70	7,50	4,00	11,00	1,58	

препарат Виферон[®], показывает на эффективность данной схемы терапии (табл., рис.).

В результате сравнительного анализа результатов определения доли пациентов с осложнениями гриппа или ОРВИ на протяжении исследования были выявлены значимые межгрупповые различия по показателю «ларингит» на 2-й и 5-й дни исследования ($p = 0,005$) в пользу группы, принимавшей препарат Виферон[®]. По результатам сравнения других осложнений гриппа или ОРВИ значимых различий не наблюдалось. В ходе всего исследования тяжелых осложнений гриппа и ОРВИ зафиксировано не было. Оценку безопасности проводили для всех 60 пациентов, включенных в исследование. В ходе исследования не было обнаружено отрицательной динамики по результатам оценки клинического анализа крови и клинического анализа мочи. В течение всего периода исследования и в результате сравнительного анализа НЯ по всем показателям не было выявлено значимых межгрупповых различий.

Проведенное исследование продемонстрировало клинически значимую эффективность лечебной схемы терапии с применением интерферона альфа-2b, суппозитории ректальные, при ОРВИ с бактериальными осложнениями у детей от 1 месяца до 6 лет. Терапевтическая эффективность применения ректальных суппозитивов Виферон[®] в дозировке по 150 000 МЕ 2 раза в день в течение 5 дней на фоне стандартной терапии основного заболевания проявлялась в уменьшении продолжительности и тяжести основных симптомов ОРВИ (рис.). Эффективность исследуемого препарата проявлялась в виде значимого уменьшения длительности синдрома бронхиальной обструкции по сравнению с группой пациентов, которые получали стандартную схему терапии ОРВИ с осложнениями без применения интерферона альфа-2b; значимо менее были выражены продолжительность и интенсивность кашля.

Эффективность препарата Виферон[®] подтверждалась и меньшей частотой встречаемости в группе пациентов, принимавших этот препарат, такого осложнения гриппа и ОРВИ, как ларингит, а тяжелых осложнений основного заболевания не возникало ни у одного из пациентов. Кроме того, у детей из основной группы наблюдения значимые отличия, полученные по выраженности и длительности синдрома бронхиальной обструкции начиная с 1-х суток терапии и в течение недели наблюдения, привели к уменьшению объема проводимой терапии (потребность в короткодействующих бронхолитиках и ИГКС – суспензия будесонид). Данный результат является весьма существенным, так как в проведенном исследовании ВП, ассоциированная с ОРВИ, в половине процентов случаев (55,6% и 66,6% соответственно) протекала с синдромом бронхиальной обструкции, что совпадает с данными других авторов [5, 6]. Именно в первые дни заболевания ОРВИ с осложнениями у пациентов наблюдается развитие синдрома бронхиальной обструкции [1, 4, 5]. Очень важно уменьшение потребности в гормональной и бронхолитической терапии, что свидетельствует о лучшей переносимости заболевания на фоне применения лечебной схемы с применением препарата Виферон[®] при терапии ОРВИ с бактериальными осложнениями у детей от 1 месяца до 6 лет.

Установленная в проведенном исследовании эффективность препарата обусловлена комплексным механизмом действия его компонентов – интерферона альфа-2b человеческого рекомбинантного и витаминов Е и С. Анализ современной литературы свидетельствует о большом интересе

исследователей к системе ИФН, которая играет важную роль в регуляции иммунного ответа при бактериальных заболеваниях [3-11]. Так, Е. А. Дегтярева с соавт. (2019 г.) в проспективном рандомизированном исследовании клинической эффективности рекомбинантного интерферона альфа-2b в сочетании с витаминами Е и С в комплексном лечении врожденной и постнатальной пневмонии у недоношенных детей выявили, что включение препарата в комплексную терапию способствует более быстрому улучшению клинического состояния, купированию инфекционного токсикоза и дыхательной недостаточности (особенно значимо к 5-му дню терапии), более быстрой ликвидации пневмонической инфильтрации по данным рентгенографии легких, сокращению сроков госпитализации [11].

В настоящее время установлено, что интерферон альфа-2b после заражения клеток вирусными ДНК или РНК запускает каскад реакций переноса сигнала к генам ДНК клетки-хозяина. В результате в клетке нарабатывается ряд белков, подавляющих синтез вирусных частиц и активизирующих специфические внутриклеточные РНК клеток хозяина, что приводит к быстрой деградации матричных РНК вируса и к прекращению его репликации [8-10]. При тяжелых формах ОРВИ в условиях нормального уровня продукции ИФН происходит быстрая инактивация и эндогенного, и экзогенного ИФН, что существенно повышает восприимчивость к инфекционным возбудителям. В присутствии аскорбиновой кислоты и альфа-токоферола ацетат возрастает специфическая противовирусная активность интерферона альфа-2b, усиливается его иммуномодулирующее действие, что позволяет повысить эффективность собственного иммунного ответа организма на патогенные микроорганизмы. При применении препарата повышается уровень секреторных иммуноглобулинов класса А, нормализуется уровень иммуноглобулина Е, происходит восстановление функционирования эндогенной системы интерферона альфа-2b. Аскорбиновая кислота и альфа-токоферола ацетат, являясь высокоактивными антиоксидантами, обладают противовоспалительным, мембраностабилизирующим, а также регенерирующим свойствами [9-12]. Установлено, что при применении препарата Виферон[®] отсутствуют побочные эффекты, возникающие при парентеральном введении препаратов интерферона альфа-2b, не образуются антитела, нейтрализующие противовирусную активность интерферона альфа-2b.

На сегодняшний день существует несколько способов введения ИФН, которые можно разделить на два вида: энтеральный и парентеральный. Метод введения влияет на то, как быстро лекарственный препарат попадет в очаг воспаления, а также на скорость и продолжительность его действия. Энтеральный способ подразумевает принятие лекарств через слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. Ректальное введение – введение лекарств через анальное отверстие в прямую кишку. Таким образом, лекарства гораздо быстрее попадают в кровь, чем при пероральном способе. Суппозитории ректальные (интерферон альфа-2b) содержат фосфолипиды (масло какао), которые позволяют не использовать в производстве синтетические токсичные эмульгаторы, а присутствие полиненасыщенных жирных кислот облегчает введение и растворение препарата. Преимущества ректального введения состоят в том, что лекарство не разрушается под воздействием желудочного сока; инъекции можно проводить только в стационаре, парентеральное введение лекарств детям необходимо ограничить.

Применение препарата Виферон[®] в составе комплексной терапии позволяет снизить терапевтические дозы анти-

бактериальных и гормональных лекарственных средств, а также уменьшить токсические эффекты указанной терапии. Проведенное нами исследование показало, что применение препарата рекомбинантного интерферона альфа-2b в комплексе с высокоактивными антиоксидантами витаминами Е и С в форме ректальных суппозиториях, хорошо сочетается со всеми лекарственными препаратами, используемыми при лечении указанных выше заболеваний и, судя по полученным нами данным, ведет к сокращению применения бронхолитиков и ингаляционных кортикостероидов. Отмечается хорошая переносимость препарата пациентами, в том числе детьми с аллергическими заболеваниями. В течение всего периода исследования и в результате сравнительного анализа НЯ по всем показателям не было выявлено значимых межгрупповых различий.

Таким образом, доказана терапевтическая эффективность и безопасность ректальных суппозиториях Виферон® при лечении гриппа и других ОРВИ с бактериальными осложнениями у детей от 1 месяца до 6 лет в условиях открытого проспективного сравнительного клинического исследования. Применение препарата сокращает продолжительность и уменьшает выраженность синдрома бронхиальной обструкции уже с первого дня лечения, это также ведет к сокращению применения бронхолитиков и ингаляционных кортикостероидов. С четвертого дня лечения достоверно улучшаются показатели суммарного балла основных клинических симптомов и выраженность кашля, значительно реже развивался ларингит; тяжелых осложнений зафиксировано не было. Все это позволяет рекомендовать включение препарата Виферон®, суппозитории ректальные (интерферон альфа-2b с антиоксидантами витаминами Е и С) в комплексную терапию осложненных форм ОРВИ у детей раннего и дошкольного возраста. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. *Genne H. A.* и др. Острые инфекции дыхательных путей у детей. Диагностика, лечение, профилактика: клиническое руководство. 2-е изд. М.: МедКом-Про, 2020. 254 с.
[*Genne N. A.* i dr. Ostryye infektsii dykhatel'nykh putey u detey. Diagnostika, lecheniye, profilaktika: klinicheskoye rukovodstvo. [Acute respiratory tract infections in children. Diagnostics, treatment, prevention: clinical guidelines.] 2-ye izd. M.: MedKom-Pro, 2020. P. 254.]
2. *Здравоохранение в России. 2017. Стат. сб. / Под ред. Г. К. Оксенойт.* М.: Росстат, 2017. 170 с.
[*Zdravookhraneniye v Rossii. 2017. Stat. sb.* [Healthcare in Russia. 2017. Statistical compendium] Pod red. G. K. Oksenoit. M.: Rosstat, 2017. P. 170.]
3. *Внебольничная пневмония у детей. Клинические рекомендации.* М.: Оригинал-макет, 2015. 64 с.
[*Vnebol'nichnaya pnevmoniya u detey. Klinicheskiye rekomendatsii.* [Community-acquired pneumonia in children. Clinical guidelines.] M.: Original- maket, 2015. p 64]
4. *Harris M., Clark J., Coote N., et al.* British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011 // *Thorax.* 2011; 66: 2-23.
5. *Genne H. A.* и др. Бронхиальная обструкция на фоне острой респираторной инфекции у детей дошкольного возраста: диагностика, дифференциальная диагностика, терапия и профилактика. М.: МедКом-Про, 2019. 78 с.
[*Genne N. A.* i dr. Bronkhial'naya obstruktsiya na fone ostroy respiratornoy infektsii u detey doshkol'nogo vozrasta: diagnostika, differentsial'naya diagnostika, terapiya i profilaktika. [Bronchial obstruction against the background of acute respiratory infection in preschool children: diagnosis, differential diagnosis, therapy and prevention.] M.: MedKom-Pro, 2019. p 78]
6. *Самованьян Э. Н., Денисенко В. Б.* Совершенствование терапии острого обструктивного бронхита, ассоциированного с острыми респираторными вирусными инфекциями, у детей раннего возраста // *Педиатрия.* 2018; 97 (1): 65-70.
[*Samovanyan E. N., Denisenko V. B.* Sovershenstvovaniye terapii ostrogo obstruktivnogo bronkhita, assotsirovannogo s ostrymi respiratornymi virusnymi infektsiyami, u detey rannego vozrasta [Improving the therapy of acute obstructive bronchitis associated with acute respiratory viral infections in young children] // *Pediatriya.* 2018; 97 (1): 65-70.]
7. *Малиновская В. В.* Особенности системы интерферона в онтогенезе. Система интерферона в норме и при патологии. М.: Медицина, 1996. 117-134 с.
[*Malinovskaya V. V.* Osobennosti sistemy interferona v ontogeneze. Sistema interferona v norme i pri patologii. [Features of the interferon system in ontogenesis. The interferon system in health and disease.] M.: Meditsina, 1996. P. 117-134.]
8. *Зайцева О. В.* Инфекция и иммунитет: актуальные вопросы в практике педиатра // *Детские инфекции.* 2015; 1: 36-43.
[*Zaytseva O. V.* Infektsiya i immunitet: aktual'nyye voprosy v praktike pediatria [Infection and immunity: topical issues in the practice of a pediatrician] // *Detskiye infektsii.* 2015; 1: 36-43.]
9. *Кушнарева М. В., Виноградова Т. В., Кешишян Е. С., Парфенов В. В., Кольцов В. Д., Брагина Г. С., Паршина О. В., Гусева Т. С.* Особенности иммунного статуса и системы интерферона у детей раннего возраста // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2016; 3: 12-21.
[*Kushnareva M. V., Vinogradova T. V., Keshishyan Ye. S., Parfenov V. V., Koltsov V. D., Bragina G. S., Parshina O. V., Guseva T. S.* Osobennosti immunnogo statusa i sistemy interferona u detey rannego vozrasta [Peculiarities of the immune status and the interferon system in young children] // *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii.* 2016; 3: 12-21.]
10. *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.
[*Chebotaireva T. A., Zaplatnikov A. L., Zakharova I. N., Vyzhlova Ye. N.* Sovremennyye vozmozhnosti interferonoterapii pri grippe i ostryykh respiratornykh infektsiyakh u detey [Modern possibilities of interferon therapy for influenza and acute respiratory infections in children] // *Detskiye infektsii.* 2013; 2: 35-38.]
11. *Нестерова И. В., Ковалева С. В., Клещенко Е. И., Шинкарева О. Н., Малиновская В. В., Выжлова Е. Н.* Ретроспективный анализ клинической эффективности коротких курсов интерферонов в лечении ОРВИ у иммунокомпрометированных часто и длительно болеющих детей // *Педиатрия.* 2014; 93 (2).
[*Nesterova I. V., Kovaleva S. V., Kleshchenko Ye. I., Shinkareva O. N., Malinovskaya V. V., Vyzhlova Ye. N.* Retrospektivnyy analiz klinicheskoy effektivnosti korotkikh kursov interferonov v lechenii ORVI u immunokomprometirovannykh chasto i dlitel'no boleyushchikh detey [Retrospective analysis of the clinical efficacy of short courses of interferons in the treatment of acute respiratory viral infections in immunocompromised often and long-term ill children] // *Pediatriya.* 2014; 93 (2).]
12. *Дегтярева Е. А., Куфа М. А., Кантемирова М. Г., Никопольская А. В., Брагина Е. М., Шербакова М. Ю., Малиновская В. В., Шувалов А. Н.* Эффективность использования рекомбинантного интерферона-а2b в комплексной терапии пневмоний у недоношенных новорожденных детей // *Педиатрия.* 2019; 98 (4): 172-178.
[*Deptyareva Ye. A., Kufa M. A., Kantemirova M. G., Nikopol'skaya A. V., Bragina Ye. M., Shcherbakova M. Yu., Malinovskaya V. V., Shuvalov A. N.* Effektivnost' ispol'zovaniya rekombinantnogo interferona-a2b v kompleksnoy terapii pnevmoniy u donoshennykh novorozhdennykh detey [The effectiveness of the use of recombinant interferon-a2b in the complex therapy of pneumonia in premature infants] // *Pediatriya.* 2019; 98 (4): 172-178.]