

СОСТОЯНИЕ АНТИОКСИДАНТНОГО СТАТУСА У ДЕТЕЙ II-IV ГРУПП ЗДОРОВЬЯ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ОРВИ ПРЕПАРАТОМ ИНТЕРФЕРОН АЛЬФА-2В С ВИТАМИНАМИ Е И С

**Ирина Николаевна Ермакова¹, Александр Николаевич Шувалов²,
 Юлия Александровна Алексеева¹**

¹Кафедра поликлинической педиатрии

ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, г. Тверь, Россия,

²Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи, г. Москва, Россия

Аннотация. В условиях двойного слепого плацебо-контролируемого исследования доказано положительное воздействие на антиоксидантный статус, клиническую эффективность и безопасность нового режима интерферонотерапии с использованием препарата интерферона α -2b с витаминами Е и С у детей II–IV групп здоровья в возрасте от 1 мес до 18 лет на фоне терапии ОРВИ. В более короткий срок удавалось достичь значимой положительной динамики сравнительно с плацебо в отношении общего состояния больного (соответственно 4,62 и 7,53 дня, $p < 0,001$) и выздоровления (5,38 и 8,06 дня соответственно, $p < 0,001$), а также показателей антиокислительной системы организма ($p = 0,017$).

Ключевые слова: Виферон®, острые респираторные вирусные инфекции, дети, интерферон, антиокислительная система организма

Для цитирования: Ермакова И. Н., Шувалов А. Н., Алексеева Ю. А. Состояние антиоксидантного статусу детей II–IV групп здоровья на фоне терапии ОРВИ препаратом интерферон альфа-2b с витаминами Е и С. Верхневолжский медицинский журнал. 2024; 23(4): 20–30

THE STATE OF ANTIOXIDANT STATUS IN CHILDREN OF HEALTH GROUPS II-IV DURING ARVI THERAPY WITH THE DRUG I NTERFERON ALFA-2B WITH VITAMINS E AND C

I.N. Ermakova¹, A.N. Shuvalov², Yu.A. Alekseeva¹

¹Tver State Medical University, Tver, Russia,

²N.F. Gamaleya National Research Centre of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia

Abstract. A double-blind, placebo-controlled study demonstrated a positive effect on the antioxidant status, clinical efficacy, and safety of a new interferon therapy regimen using interferon α -2b with vitamins E and C in children of health groups II–IV aged 1 month to 18 years during ARVI therapy. In a shorter period of time, it was possible to achieve significant positive dynamics compared to placebo in terms of the general condition of the patient (4,62 and 7,53 days, respectively, $p < 0.001$) and recovery (5,38 and 8,06 days, respectively, $p < 0,001$), as well as indicators of the body's antioxidant system ($p = 0,017$).

Key words: Viferon®, acute respiratory viral infections, children, interferon, antioxidant system of the body

For citation: Ermakova I. N., Shuvalov, A. N., Alekseeva Yu. A. The state of antioxidant status in children of health groups II-IV during ARVI therapy with the drug interferon alfa-2b with vitamins E and C. Upper Volga Medical Journal. 2024; 23(4): 20–30

Введение

Проблема терапии острых респираторных инфекций у детей с функциональными и морфофункциональными отклонениями в состоянии здоровья является одной из наиболее актуальных в современной педиатрии, что связано с высокой заболеваемостью, нередко тяжелым течением, частым развитием осложнений,

переходом в рецидивирующие формы заболевания верхних и нижних дыхательных путей и даже летальными исходами [1]. Острые респираторные инфекции имеют преимущественно вирусную этиологию, наиболее часто среди их возбудителей определяют Orthomyxoviridae, Paramyxoviridae, Picornaviridae, Corona-

viridae, Reoviridae, Parvoviridae, Adenoviridae. На спектр возбудителей острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) оказывает влияние сезон года и возрастная категория пациентов, довольно часто имеет место одновременное участие в инфекционном процессе нескольких возбудителей, за последние 5 лет заболеваемость ОРВИ не имеет тенденции к снижению. Выраженность инфекционного процесса ОРВИ у ребенка зависит как от патогенности самого возбудителя, так и от активности факторов защиты. По мнению ряда авторов [2–5], ведущую роль в патогенезе ОРВИ у детей играет угнетение генеза интерферонов (ИФН), снижение компенсаторных механизмов адаптивного иммунитета как в дебюте, так и динамике заболевания. Известно, что у детей в возрасте до 18 лет интерфероновая система до конца не сформирована, имеется физиологически сниженная способность к продукции как ИФН-альфа, так и ИФН-гамма, что обуславливает повышенную восприимчивость пациентов детского возраста к различным вирусным инфекциям [2, 4].

Лечение пациентов с ОРВИ должно быть комплексным и включать противовирусные препараты, выбор которых у детей имеет возрастные ограничения [1, 5]. На сегодняшний день препараты ИФН 1-го типа рассматриваются как цитокины, которые являются первой линией защиты организма от вирусной инфекции, их механизм действия реализуется посредством регуляции синтеза белков и нуклеиновых кислот [2, 3]. ИФН-альфа относится к ИФН 1-го типа и вырабатывается клетками иммунной системы в ответ на инфекцию [3, 4]. Идентификация конкретного вируса в настоящее время не является стандартной процедурой в повседневной клинической практике. В этом случае целесообразно использовать препарат рекомбинантного интерферона альфа-2b в сочетании с высокоактивными антиоксидантами витаминами Е и С [5–9]. В настоящее время подтверждена терапевтическая эффективность ИФН-альфа-2b у больных COVID-19. Доказано, что SARS-CoV-2 чувствителен к виростатическому действию ИФН 1-го типа [6].

Снижение иммунологических реакций при ОРВИ у детей II–IV групп здоровья, обусловленное снижением резервных возможностей интерферонотенеза в раннем периоде реконвалесценции (5–7 дни болезни), может способствовать затяжному течению заболевания, формированию осложнений и рецидивированию ОРВИ [5, 7]. Так, при лечении гриппа и других ОРВИ с бактериальными осложнениями у детей от 1 месяца до 6 лет применение препарата Виферон® (суппозитории ректальные) сокращает продолжительность и уменьшает выраженность синдрома бронхиальной обструкции уже с первого дня лечения, что ведет к сокращению применения бронхолитиков и ингаляционных кортикостероидов. С четвертого дня лечения достоверно улучшаются проявления основных клинических симптомов и выраженность кашля, значительно реже развивается ларингит. Это позволяет рекомендовать включение препарата Виферон®, (суппозитории ректальные — интерферон альфа-2b) в комплексную терапию осложненных форм ОРВИ у детей раннего и дошколь-

ного возраста [7]. Полученные данные согласуются с результатами других исследований, свидетельствующих о том, что применение комплексного препарата Виферон® в терапии гриппа и других ОРВИ у детей раннего возраста эффективно и безопасно [8, 9]. Так, по данным Т. К. Чудаковой и Е. В. Михайловой, у детей с ОРВИ, получавших вместе с базисной терапией препарат Виферон® (суппозитории ректальные), достоверно сокращались сроки лихорадки, катаральные явления и общие сроки заболевания. Под влиянием препарата значительно увеличивалась способность к продукции как ИФН- α , так и ИФН- γ иммунокомпетентными клетками *in vitro*, что может быть благоприятным прогнозом с точки зрения снижения заболеваемости ОРВИ у детей в дальнейшем [8].

Метаанализ 17 исследований показал, что применение различных форм ИФН-альфа-2b в сочетании с витаминами Е и С (препарат Виферон®) у детей с ОРВИ и гриппом позволяет достоверно сократить продолжительность катаральных явлений, ринореи, интоксикации, лихорадочного синдрома (класс и уровень доказательности IA). Нежелательных явлений, связанных с применением препарата, не зарегистрировано [10]. Препарат Виферон® включен в три федеральных стандарта оказания медицинской помощи как препарат, рекомендованный для лечения гриппа и ОРВИ среднетяжелого и тяжелого течения у детей, а также в три федеральных протокола лечения данных заболеваний.

В ходе применения препаратов интерферона в клинической практике было установлено, что для групп детей с нарушениями в состоянии здоровья требуется пересмотр режимов их дозирования и схем применения [5, 11]. В работе И. Н. Захаровой с соавт. показано, что модифицированная схема применения препарата Виферон® (суппозитории ректальные) у детей II–IV групп здоровья с ОРВИ позволяет существенно снизить госпитальное суперинфицирование и развитие осложнений. Катамнестическое наблюдение за детьми в течение 6 месяцев по окончании терапии выявило снижение последующей заболеваемости в 2,5 раза и сокращение количества повторных эпизодов ОРВИ на 27 % [11]. Доказано, что использование в схемах лечения детей с ОРВИ препарата Виферон® достоверно снижает тяжесть и длительность заболевания, способствует профилактике рецидивов гриппа и ОРВИ [12].

Коррекция вирус-индуцированной и возрастной недостаточности функции ИФН 1-го типа — рациональная стратегия лечения и экстренной постконтактной профилактики ОРВИ независимо от таксономической принадлежности вирусов [2–6]. Препарат Виферон® — российский комплексный противовирусный иммуномодулирующий препарат для детей и взрослых. В его состав входят человеческий рекомбинантный ИФН-альфа2b и комплекс антиоксидантов (альфа-токоферола ацетат и аскорбиновая кислота), усиливающих эффективность ИФН. Сочетание основного действующего вещества интерферона альфа-2b человеческого рекомбинантного и высокоактивных антиоксидантов (альфа-токоферола ацетата и аскорбиновой кислоты в виде смеси аскорбиновая кислота/натрия аскорбат) позволяет снизить терапевтически эффективную концентрацию интерфе-

рона альфа-2b, избежать проявления побочных эффектов парентеральных лекарственных форм интерферона и обеспечить возможность применения препаратов интерферона не только для лечения взрослых, но детей, в том числе в неонатальной и акушерской практике [3-5]. В присутствии аскорбиновой кислоты и её соли и альфа-токоферола ацетата возрастает специфическая противовирусная активность интерферона, усиливается его иммуномодулирующее действие, что, в конечном итоге, повышает эффективность собственного иммунного ответа организма на патогены. Комбинация витаминов Е (α-токоферола ацетат) и С (аскорбиновая кислота) обладает мощной антиоксидантной активностью, предотвращая процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) мембран, повышенная интенсивность которых сопровождается частые инфекции респираторного тракта у детей с отклонениями в состоянии здоровья [2-4]. Определение общего антиоксидантного статуса и содержание конечного продукта ПОЛ малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови помогает клиницисту глубже оценить состояние пациента, факторы, влияющие на развитие текущего заболевания и, с учетом этого, оптимизировать терапию [13]. Исходя из вышесказанного, дальнейшее изучение влияния новой схемы интерферонотерапии у детей с ОРВИ с использованием более высоких дозировок препарата Виферон® (суппозитории ректальные) и увеличения продолжительности лечения является актуальной задачей [14].

Цель исследования: оценка состояния антиоксидантного статуса, эффективности и безопасности новой схемы дозирования препарата Виферон® (суппозитории ректальные) в комплексной терапии гриппа и других ОРВИ у детей II–IV групп здоровья.

Материал и методы исследования

Анализируемые данные получены в рамках рандомизированного двойного слепого многоцентрового плацебо-контролируемого исследования клинической эффективности и безопасности препарата Виферон® (суппозитории ректальные) в терапии гриппа и других ОРВИ у детей, имеющих отклонения в состоянии здоровья. Исследование проводилось в 2013–2022 гг. в 13 исследовательских центрах, расположенных на территории Российской Федерации, в соответствии с законодательными нормативными требованиями и принципами, изложенными в Хельсинкской декларации о надлежащей клинической практике. Всего в исследование было включено 284

пациента, из них 66 детей было набрано в Тверском государственном медицинском университете.

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

Все 66 пациентов (35 мальчиков и 31 девочка), включенные в исследование, случайным методом (централизованно с помощью системы интерактивного голосового контакта) были рандомизированы на две группы: пациенты группы 1 получали симптоматическую терапию гриппа или ОРВИ и препарат Виферон® (суппозитории ректальные) по схеме в зависимости от возраста. Пациенты группы 2 получали аналогичную симптоматическую терапию и препарат Плацебо по той же схеме. Схема назначения исследуемого препарата или Плацебо в зависимости от возраста пациента приведена в таблице 1.

Продолжительность терапии составила 10 дней, продолжительность ежедневного клинического наблюдения за пациентами – 11 дней. На 30 день (±3 дня) исследования проводился визит последующего наблюдения, а через 3 и 6 месяцев после начала исследования проводился сбор информации о пациенте путем телефонного контакта (учитывались новые эпизоды заболеваний, осложнения).

В качестве критериев эффективности выступала динамика показателей антиоксидантного статуса; срок наступления улучшения общего состояния больного и срок выздоровления, который оценивался на основании положительной динамики основных клинических симптомов заболевания; уменьшение доли пациентов с осложнениями гриппа или ОРВИ в группах терапии и сокращение количества эпизодов гриппа и других ОРВИ в течение периода последующего наблюдения в зависимости от проводимого лечения препаратом Виферон® (суппозитории ректальные) или плацебо.

Критерии безопасности исследуемой терапии включали оценку частоты, характера и исходов не-

Таблица 1. Схема назначения терапии исследуемым препаратом/плацебо
Table 1. Scheme for prescribing study drug/placebo therapy

Возрастная группа	Описание лечения исследуемым препаратом/плацебо	
	Группа 1 (+ Виферон®)	Группа 2 (+Плацебо)
1 месяц–3 года	Суппозитории ректальные по 500000 МЕ 2 раза в день в течение 5 дней, далее по 150000 МЕ 2 раза в день в течение 5 дней	
3–7 лет	Суппозитории ректальные по 500000 МЕ 2 раза в день в течение 5 дней, далее 500000 МЕ 1 раз в день утром и 150000 МЕ 1 раз в день вечером в течение 5 дней	
7–18 лет	Суппозитории ректальные по 1000000 МЕ 1 раз в день утром и 500000 МЕ 1 раз в день вечером в течение 5 дней далее 500000 МЕ 2 раза в день в течение 5 дней	

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

Все пациенты находились на стационарном лечении в ДКГБ №1 г. Твери (гл. врач к.м.н. О.К. Устинова), являющейся клинической базой Тверского ГМУ. В специально разработанных регистрационных картах фиксировались все симптомы заболевания, выраженность которых оценивали в баллах с помощью мультипараметрической шкалы.

Для идентификации возбудителя гриппа и других ОРВИ исследовали материал из носоглотки методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Лабораторное обследование включало клинический анализ крови, общий анализ мочи в 1-й и 11-й дни наблюдения. Для контроля эффективности входящего в состав препарата Виферон® антиоксидантного комплекса у пациентов обеих групп проводилась оценка антиоксидантного статуса путем анализа следующих показателей: суммарной антиоксидантной активности сыворотки крови; содержание супероксиддисмутазы (СОД) в эритроцитах; содержание глутатионпероксидазы в эритроцитах; содержание конечного продукта ПОЛ малонового диальдегида в сыворотке крови; концентрация глутатиона в сыворотке крови. Данные исследования выполнялись дважды: первый раз до начала лечения и второй раз — по его окончании, при выписке. В качестве критерия эффективности оценивали динамику восстановления показателей антиоксидантного статуса в основной группе и группе плацебо.

У 62 пациентов (1-я группа 31 человек — 93,8 %; 2-я группа 31 человек — 91,2 %), принимавших препарат Виферон® ранее (в течение 6 предшествующих исследованию месяцев или более), определяли концентрацию специфических нейтрализующих антител к интерферону альфа-2b в крови методом иммуноферментного анализа до начала и после окончания лечения. Исследования проводились в лабораториях исследовательских центров и в лаборатории ООО «Научно-методический центр клинической лабораторной диагностики Ситилаб».

Данные оценки состояния пациентов заносили в первичную документацию и в специально разработанные индивидуальные регистрационные карты пациента (ИРК). Для оценки состояния пациента использовали Мультипараметрическую таблицу оценки состояния пациента (табл. 2).

Статистический анализ данных проводили с помощью языка программирования R (версия 4.0.3), а также приложений MS Word 10 и MS Excel 10. Оценка нормальности распределения количественных показателей осуществлялась с помощью теста Шапиро-Уилка. Для сравнительного анализа коли-

чественных переменных, подчиняющихся нормальному распределению, использовали t-критерий Стьюдента при сравнении двух групп или дисперсионный анализ при сравнении трех и более групп с последующим попарным сравнением групп по критериям Тьюки. В случае отклонения от нормального распределения применяли U-критерий Манна — Уитни для двух групп или критерий Краскела — Уоллиса для трех и более групп с последующим попарным сравнением по критерию Вилкоксона с поправкой на множественные сравнения по методу Бонферрони. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. Сравнительный анализ категориальных и качественных признаков проводили с применением критерия χ^2 . При неприменимости данного критерия использовали точный тест Фишера.

Таблица 2. Мультипараметрическая таблица оценки состояния пациентов

Table 2. Multiparameter Patient Assessment Table

№ п/п	Клинический признак	Степень выраженности	Балл
1	Гипертермия	> 39,5 °С	5
		38,6–39,5°С	3
		37,6–38,5°С	2
		37,1–37,5°С	1
2	Интоксикация	Сильно выражена	5
		Выражена умеренно	3
		Слабо выражена	2
		Отсутствует	0
3	Ринорея	Заложённость носа	4
		Значительное количество отделяемого	2
		Среднее количество отделяемого	1
		Отсутствие или малое количество отделяемого	0
4	Гиперемия ротоглотки и миндалин	Сильно выражена	2
		Выражена умеренно	1
		Отсутствует /слабо выражена	0
5	Кашель	Непродуктивный частый	2
		Непродуктивный редкий	1
		Продуктивный частый	3
		Продуктивный редкий	2
		Отсутствует	0
6	Дыхательная недостаточность	I степень	1
		II степень	4
		Отсутствует	0
7	Бронхо-обструктивный синдром	Выражен	5
		Отсутствует	0
8	Стенозирующий ларинготрахеит/ларинготрахеобронхит	I степень	1
		II степень	3
		Отсутствует	0
Итого баллов			

Результаты исследования и их обсуждение

В исследование включено 66 детей, в возрасте от 1 мес. до 18 лет: на фоне стандартной терапии ОРВИ 32 ребенка 1 группы в качестве этиотропного средства получали Виферон®, 34 ребенка 2 группы — плацебо. Пациенты в группах терапии были сопоставимы по полу, демографическим и антропометрическим показателям (возраст, вес, рост). В соответствии критериям включения в исследование были рандомизированы дети, имеющие отклонения в состоянии здоровья, часто и длительно болеющие, поэтому сопутствующие заболевания отмечены у всех пациентов. Всего у 66 детей зафиксирован 71 случай сопутствующих заболеваний: 35 в 1 группе и 36 — во второй. Более половины детей относились к категории часто и длительно болеющих (47 пациент из 66 — 71,2 %), из них в группе 1 — 21 чел. (65,6 %), в группе 2 — 26 чел. (76,5 %). Отмечены гипертрофия аденоидов, бронхиальная астма, нарушения осанки, плоскостопие, различные отклонения в развитии центральной нервной системы, малые аномалии развития сердца; реже нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (дисбактериоз кишечника, дискинезия желчевыводящих путей). Большая часть из сопутствующих заболеваний находилась вне стадии обострения и отдельной терапии не требовала, 11 детей с бронхиальной астмой получали профилактическую терапию (ингаляционные кортикостероиды). Статистически значимых различий в наличии сопутствующих заболеваний между группами не отмечено ($P = 0,944$). В рамках исследования разрешено применение глюкокортикостероидных препаратов в форме ингаляций в качестве базисной профилак-

тической терапии бронхиальной астмы и купирования ларингоспазма или бронхообструкции, развившихся в рамках настоящего эпизода гриппа или другой ОРВИ.

Аллергоанамнез отягощен у 6 пациентов (18,8 %) 1 группы и у 6 детей (17,6 %) 2 группы. Среди обследованных наиболее часто отмечались аллергические реакции на бытовые аллергены (3 и 5 пациентов соответственно), лекарственные препараты (3 и 1 пациент соответственно), реже на пищевые продукты (1 пациент из группы 1). Статистически значимые различия в наличии аллергического анамнеза в группах терапии отсутствуют.

На момент включения в исследование все пациенты имели симптомы респираторной инфекции: ринорею, гиперемию ротоглотки и небных миндалин, кашель, симптомы интоксикации. Температура тела была повышена до субфебрильных значений у большинства пациентов, у пяти детей отмечали признаки гипертермии; кашель также наблюдался у большинства пациентов; редко имели место дыхательная недостаточность. Выраженность симптомов ОРВИ оценивали с помощью мультипараметрической шкалы: суммарный балл выраженности симптомов ОРВИ в группах пациентов при включении в исследование (визит 0) в группе 1 составил $11,28 \pm 3,02$ балла, в группе 2 — $11,88 \pm 2,413$ балла. В начале исследования (визит 0) медианные значения для обеих групп были приближенными (11 против 12), статистически значимого различия между группами ($p = 0,348$) не наблюдалось (рис. 1).

На момент включения пациентов в исследование осложнения гриппа или других ОРВИ диагностирова-

Сравнение баллов между группами по различным показателям (Симптомы, Визит 0)

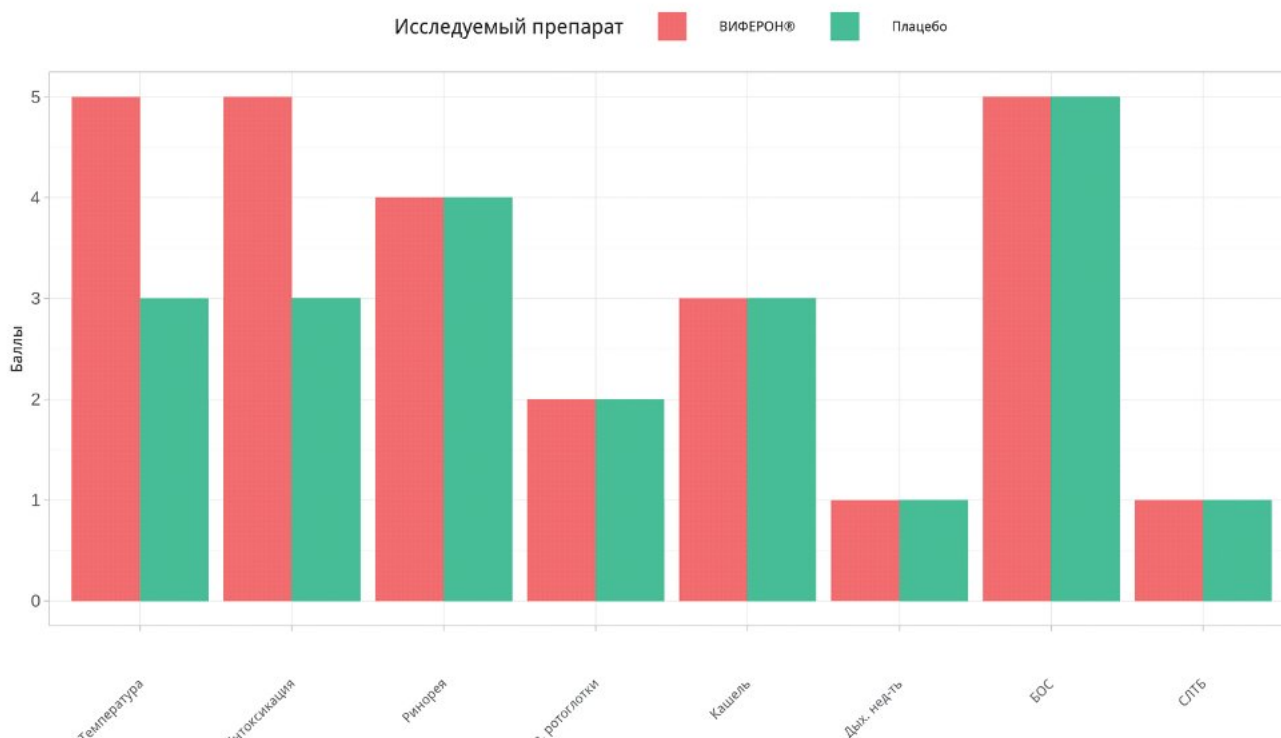


Рис. 1. Симптомы ОРВИ в группах наблюдения. Визит 0 (баллы)

Fig. 1. ARVI symptoms in observation groups. Visit 0 (points)

ны у 43 пациентов (65,2 %). Бронхообструктивный синдром встречался у 35 детей в группе 1 и у 20 детей в 2 группе. Острый стенозирующий ларинготрахеит встречался у 8 детей (12,1 %): в группе 1 у 5 детей и у 3 детей в группе 2. Других осложнений, в том числе тяжелых, на момент включения пациентов в исследование не отмечено. Статистически значимых различий в наличии осложнений ОРВИ при поступлении между группами и в период до появления первых симптомов у пациентов не выявлено.

Методом ПЦР ДНК/РНК возбудители респираторных инфекций в отделяемом из носоглотки удалось верифицировать у 31 пациента из 66 (47,0 %). В большинстве случаев выявлены моноинфекции, однако у 10 пациентов из 31 (32,3 %) одновременно диагностировано наличие двух, трех возбудителей (аденовирусы + бокавирус; РС-вирус + метапневмовирус + бокавирус). Наиболее часто среди возбудителей ОРВИ идентифицировали аденовирусы группы В, С, Е (15 случаев), бокавирус (13 случаев), метапневмовирус (11 случаев), вирусы парагриппа 1-4 типов (9 случаев), реже выявлялись респираторно-синцитиальный вирус (5 случаев), риновирус (4 случая), вирусы гриппа А (3 случая) и В (1 случай).

Оценку эффективности терапии больных гриппом и другими ОРВИ исследуемым препаратом проводили на основании положительной динамики основных клинических симптомов заболевания — срока наступления улучшения общего состояния больного и срока выздоровления. За улучшение принимали устойчивое снижение балла оценки состояния больного до минимального значения (0-1 балл). Срок наступления улучшения в 1 группе составил $4,62 \pm 0,75$ дня и был значимо короче, чем в группе 2 — $7,53 \pm 1,54$ дня ($p = 0,000$) (табл. 3).

Оценка срока выздоровления, определяемого как срок наступления полного отсутствия симптомов респираторной инфекции, показала (табл. 3), что в группе 1 данный показатель был значимо короче и составил $5,38 \pm 0,79$ дня, в группе 2 ($8,06 \pm 1,54$ дня, $p = 0,000$).

Положительная динамика ($p < 0,05$) основных клинических симптомов заболевания выявлена со 2-го дня терапии в 1 группе наблюдения, в которой дети получали суппозитории ректальные (интерферон альфа-2b) по новой схеме и стандартную терапию по сравнению с 2 группой, в которой дети с гриппом и ОРВИ получали плацебо и стандартную терапию. Как представлено в таблице 2, препарат Виферон® эффективнее плацебо в течение всего периода исследования: от визита 3 и до визита 9 в группе 1 наблюдалось статистически значимое улучшение (меньшее значение показателя) по сравнению с группой 2 ($p < 0,05$ для каждого визита). На визите 10 разница между группами становится менее значительной, но все еще остается статистически значимой ($p = 0,007$). На визитах 11 и 12 различий между группами не наблюдается (рис. 2).

Следовательно, использование препарата Виферон® (суппозитории ректальные) по модифицированной новой схеме в комплексной терапии гриппа и других ОРВИ у детей с отклонениями в состоянии здоровья значимо сокращает срок наступления улучшения и общего выздоровления по сравнению с плацебо.

Анализ частоты развития осложнений ОРВИ у детей в группах наблюдения показал, что на момент включения в исследование бронхообструктивный синдром и острый стенозирующий ларинготрахеит выявлены у 43 пациентов (табл. 4), кроме того, отмечены случаи развития осложнений в процессе наблюдения (рис. 3).

Таблица 3. Оценка эффективности терапии детей, больных гриппом и другими ОРВИ исследуемым препаратом Виферон® / плацебо по дням болезни (U-критерий Манна — Уитни)

Table 3. Evaluation of the effectiveness of therapy of children with influenza and other acute respiratory viral infections with the study drug Viferon®/placebo by days of illness (Mann — Whitney U-test)

№	Фактор	Число больных		Медиана и 25/75 %		M ± σ		P
		Группа 1	Группа 2	Группа 1	Группа 2	Группа 1	Группа 2	
1	Визит 0	32	34	11 [8,75; 14]	12 [10,25; 14]	11,28 ± 3,02	11,88 ± 2,41	0,348
2	Визит 1	32	34	8 [6; 10]	9 [7; 10]	8,41 ± 3	8,62 ± 2,85	0,665
3	Визит 2	32	34	4 [3; 5]	5,5 [4; 9]	4,38 ± 1,54	6,26 ± 2,8	0,009
4	Визит 3	32	34	3 [3; 4,25]	4 [3; 7,5]	4,06 ± 2,18	4,94 ± 2,19	0,044
5	Визит 4	32	34	2 [1; 2]	3 [3; 4]	1,53 ± 0,8	4 ± 1,84	0
6	Визит 5	32	34	0 [0; 1]	3 [3; 3]	0,66 ± 0,9	3,38 ± 1,88	0
7	Визит 6	32	34	0 [0; 0]	2 [1,25; 3]	0,03 ± 0,18	1,88 ± 1,15	0
8	Визит 7	32	34	0 [0; 0]	1,5 [0; 2]	0 ± 0	1,26 ± 1,14	0
9	Визит 8	32	34	0 [0; 0]	0 [0; 2]	0 ± 0	0,79 ± 1,12	0
10	Визит 9	32	34	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 ± 0	0,32 ± 0,68	0,007
11	Визит 10	32	34	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 ± 0	0,06 ± 0,24	0,173
12	Визит 11	32	34	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 ± 0	0 ± 0	-
13	Срок наступления улучшения балл 0-1	32	34	± [4; 5]	7,5 [6,25; 9]	4,62 ± 0,75	7,53 ± 1,54	0
14	Длительность заболевания, 0 баллов	32	34	5 [5; 6]	8 [7; 9]	5,38 ± 0,79	8,06 ± 1,54	0

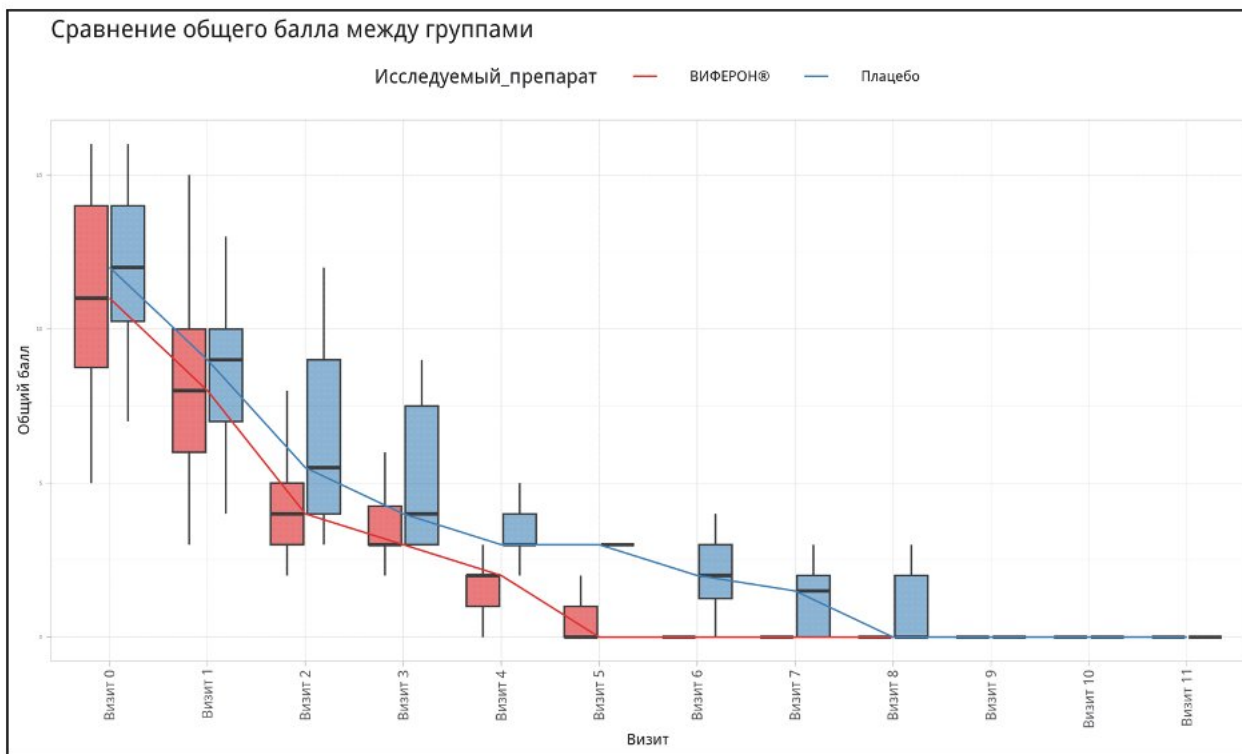


Рис. 2. Суммарный балл выраженности симптомов ОРВИ в группах наблюдения
 Fig. 2. Total score of severity of ARVI symptoms in observation groups

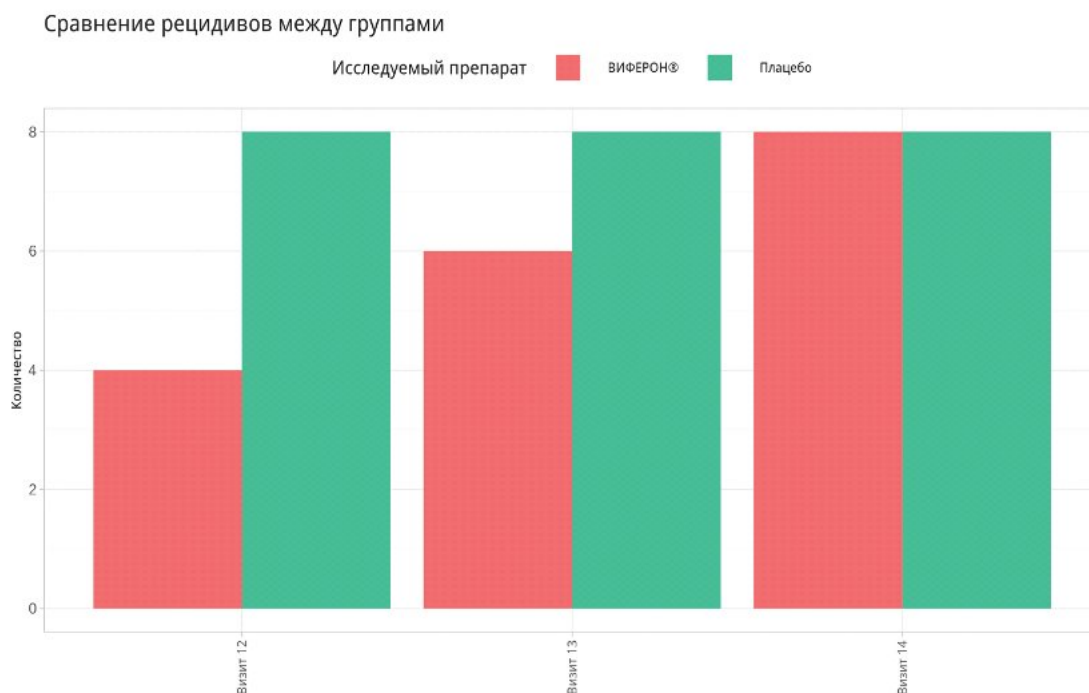


Рис. 3. Повторные ОРВИ в группах наблюдения на основании данных катамнеза через 1, 3 и 6 месяцев
 Fig. 3. Repeated ARIs in the observation groups based on follow-up data after 1, 3 and 6 months

Таблица 4. Частота осложнений ОРВИ у детей в группах наблюдения на момент включения в исследование и на фоне терапии Виферон® / плацебо

Table 4. Frequency of complications of acute respiratory viral infections in children in the observation groups at the time of inclusion in the study and during Viferon®/placebo therapy

№	Визит	Категории	Число больных		Частота, %		P	Критерий
			Группа 1	Группа 2	Группа 1	Группа 2		
2	визит 0	1	20	23	20 (62,5 %)	23 (67,6 %)	0,647	Шапиро — Уилка
4	визит 1	1	19	24	19 (59,4 %)	24 (70,6 %)	0,446	Шапиро — Уилка
6	визит 2	1	6	19	6 (18,8 %)	19 (55,9 %)	0,009	Шапиро — Уилка
8	визит 3	1	8	15	8 (25 %)	15 (44,1 %)	0,144	Шапиро — Уилка
10	визит 4	1	2	11	2 (6,2 %)	11 (32,4 %)	0,013	Фишера
12	визит 5	1	2	10	2 (6,2 %)	10 (29,4 %)	0,021	Фишера
14	визит 6	1	0	6	0 (0 %)	6 (17,6 %)	0,014	Шапиро — Уилка
16	визит 7	1	0	4	0 (0 %)	4 (11,8 %)	0,046	Фишера
18	визит 8	1	0	4	0 (0 %)	4 (11,8 %)	0,046	Фишера
19	визит 9	0	0	0	0 (0 %)	0 (0 %)	-	Шапиро — Уилка
20	визит 10	0	0	0	0 (0 %)	0 (0 %)	-	Шапиро — Уилка
21	визит 11	0	0	0	0 (0 %)	0 (0 %)	-	Шапиро — Уилка

На основе представленных данных в таблице 4 можно заключить, что количество осложнений в ходе терапии было ниже в группе, получавшей Виферон®, по сравнению с группой получавшей плацебо, особенно начиная с визита 2.

Осложнения, связанные с вторичным инфицированием (бактериальным или вирусным) отмечены у 10 пациентов из 66 (15,2 %), в том числе ларингит диагностирован у 4 человек, синусит — у 4, трахеит — у 2, катаральный отит — у 2. При этом частота развившихся осложнений в группе 1 была меньше (4 и 6 человек соответственно), однако из-за малого количества событий в группах с малой численностью полученные различия не были статистически значимы. Случаев развития тяжелых осложнений гриппа и других ОРВИ, таких как нейротоксикоз, острая дыхательная недостаточность, инфекционно-аллергический миокардит, не наблюдали.

Следовательно, комплексная терапия гриппа и других ОРВИ у детей с функциональными и морфофункциональными отклонениями в состоянии здоровья с включением препарата Виферон® (суппозитории ректальные) способствует уменьшению доли пациентов с осложнениями, связанными с присоединением вторичных инфекций по сравнению с плацебо.

Исследуемый препарат Виферон® обладает не только противовирусной, но и иммуномодулирующей активностью, поэтому важным показателем оценки эффективности проводимой терапии гриппа и других ОРВИ у детей является предупреждение повторных эпизодов заболевания. Через 1, 3 и 6 месяцев от начала терапии оценивали наличие или отсутствие эпизодов респираторной инфекции и необходимость в госпитализации пациентов. Частота повторных эпизодов гриппа и других ОРВИ у детей, получивших терапию с включением Виферона®, была ниже, чем в группе плацебо (рис. 3).

Наибольший эффект наблюдался через 1 месяц после лечения в группе пациентов, получавших стандартную терапию и препарат Виферон®, количество

повторных эпизодов ОРВИ было вдвое меньше по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (4 и 8 случаев соответственно). В дальнейшем, через 3 и 6 месяцев после проведенной терапии, у детей 1 группы эпизоды респираторных инфекций также отмечались реже (6 и 8 случаев соответственно). Терапия повторных эпизодов заболеваний проводилась амбулаторно и обострения сопутствующих заболеваний, в т.ч. бронхиальной астмы, госпитализации не потребовало. Анализ амбулаторных карт за предыдущие 12 месяцев, показал, что дети, которые ранее ежемесячно переносили ОРВИ, болели в 2 раза реже, однако из-за малого количества событий в группах с малой численностью полученные различия не были статистически значимы. Представленные данные позволяют сделать вывод о том, что комплексная терапия ОРВИ наблюдаемых детей с отклонениями в состоянии здоровья с включением препарата Виферон® (суппозитории ректальные), способствовала сокращению количества повторных эпизодов заболевания в период последующего наблюдения через 1, 3 и 6 месяцев после лечения.

Оценку безопасности исследуемого препарата или плацебо проводили путем регистрации нежелательных явлений (НЯ). На основании данных клинического осмотра и сбора жалоб со стороны пациентов и их родителей серьезных НЯ в ходе исследования зарегистрировано не было. У одного ребенка 1-й группы наблюдения с пищевой аллергией в анамнезе (на цитрусовые и сладости), зарегистрировано НЯ легкой степени выраженности (мелкоточечная сыпь), потребовалась медикаментозная коррекция (антигистаминные препараты пять дней и гипоаллергенная диета), однако изменения в общий план лечения пациента не вносились, отмены исследуемого препарата Виферон® не было. Зависимости и связи степени выраженности от проводимой терапии не установлено, данное НЯ по мнению исследователей, вероятно, не связано с приемом препарата Виферон® (суппозитории ректальные). С учетом этого перенос

симось исследуемого препарата пациентами можно оценить как хорошую. Кроме того, можно отметить хорошую совместимость препарата Виферон® с другими лекарственными препаратами, стандартно используемыми для терапии респираторных инфекций у детей (жаропонижающие, антиконгестанты, антигистаминные препараты, муколитики и бронхолитики, антибактериальные препараты, ингаляционные глюкокортикостероиды).

Оценка параметров общего анализа крови у всех обследованных пациентов выявила изменения, связанные, по мнению исследователей, с течением вирусной инфекции. После проведенного лечения показатели общего анализа крови у большинства пациентов имели отклонения в виде увеличения числа лимфоцитов и снижения числа нейтрофилов, остальные показатели были в норме или изменены незначительно. Значимых различий в гематологических показателях в зависимости от вида терапии не установлено. При оценке данных общего анализа мочи у пациентов после проведенного лечения не выявлено статистически значимых отличий в группах 1 и 2.

Установлено, что препарат Виферон® не оказывает статистически значимого влияния на уровни нейтрализующих антител к ИФН-альфа по сравнению с плацебо, что может свидетельствовать о его хорошей переносимости и отсутствии нежелательного иммунного ответа. При сборе анамнеза выяснено, что 62 пациента, включенных в исследование, ранее принимали препарат Виферон® (суппозитории ректальные) по 31 человеку из групп 1 и 2. Оценка концентрации специфических нейтрализующих антител к интерферону альфа-2b в крови показала, что полученные значения у всех пациентов относились к фоновому диапазону (не выше установленной нормы 2,0 нг/мл). Данный показатель до начала терапии в группе 1 в среднем составил $0,76 \pm 0,44$ нг/мл, в группе 2 — $0,83 \pm 0,57$ нг/мл ($p = 0,866$). После проведенного лечения концентрация специфических нейтрализующих интерферон альфа-2b антител у пациентов значимо не изменилась, в группе 1 среднее значение составило $0,66 \pm 0,42$ нг/мл, в группе 2 — $0,83 \pm 0,53$ нг/мл ($p = 0,272$). Анализ полученных значений до и после лечения не выявил статистически значимых различий в группах. Можно сделать заключение о том, что терапия препаратом Виферон® (суппозитории ректальные) в модифицированной схеме назначения не приводит к увеличению выработки специфических нейтрализующих интерферон альфа-2b антител.

Оценка параметров антиоксидантного статуса у детей при гриппе и ОРВИ на фоне лечения препаратом Виферон® (суппозитории ректальные) по сравнению с плацебо проводилась до начала терапии и на 11-й день наблюдения. Установлено, что исследуемый препарат оказывает статистически значимое влияние на уровни МДА — одного из основных продуктов перекисного окисления липидов. В начале исследования (визит 0) не было статистически значимого различия между группами ($p = 0,714$), после лечения (визит 11) уровни МДА значительно ниже ($p = 0,026$) в группе 1 по сравнению с группой 2.

Антиоксидительную активность сыворотки крови определяли изучением динамики на фоне терапии ОРВИ антиоксидантных ферментов — супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и антиоксидантов неферментного действия (глутатиона). Выявлено, что препарат Виферон® (суппозитории ректальные) в новой схеме режима дозирования повышает уровни общей антиоксидантной активности (ОАА) сыворотки, что подтверждается статистически значимым различием ($p = 0,017$) по сравнению с группой плацебо. Уровни глутатиона — важного антиоксиданта в организме — после терапии (визит 11) были значимо выше у пациентов, принимавших Виферон®, по сравнению с группой плацебо ($p = 0,005$).

Активность супероксиддисмутазы (СОД) эритроцитов снижена у пациентов с ослабленной иммунной системой, что делает таких детей более чувствительными к респираторным инфекциям. Хотя различие в уровнях между группами 1 и 2 не достигло статистической значимости ($p = 0,253$), все же наблюдалась тенденция к увеличению уровней антиоксидантного фермента СОД эритроцитов в группе 1. Исследуемый препарат в новой схеме режима дозирования значимо повышал уровень фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (ГП) в эритроцитах. До начала терапии (визит 0) значимого различия между группами не было ($p = 0,199$), после терапии (визит 11), уровень фермента ГП в эритроцитах значительно выше ($p = 0,003$) в группе получавших Виферон® по сравнению с группой детей, получавших плацебо.

Установлено, что препарат Виферон® (суппозитории ректальные) в новой схеме режима дозирования значимо сравнительно с плацебо улучшает динамику восстановления показателей антиоксидантного статуса организма у детей с ОРВИ II–IV групп здоровья.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о положительном влиянии нового режима интерферонотерапии (препарат интерферон альфа-2b с витаминами E и C в виде ректальных суппозиторий) на динамику показателей антиоксидантного статуса и терапевтической эффективности, безопасности в комплексном лечении гриппа и других ОРВИ у детей с функциональными и морфофункциональными отклонениями в состоянии здоровья в условиях двойного слепого плацебо-контролируемого исследования.

Сочетание основного действующего вещества лекарственной формы Виферон® (суппозитории ректальные) — интерферона альфа-2b человеческого рекомбинантного — и высокоактивных антиоксидантов (альфа-токоферола ацетата и аскорбиновой кислоты) позволяет снизить терапевтически эффективную концентрацию интерферона альфа-2b, избежать проявления побочных эффектов его парентеральных лекарственных форм и обеспечить возможность применения препаратов интерферона для лечения детей с ОРВИ II–IV групп здоровья.

Результаты исследования показали, что использование новой схемы дозирования препарата позволяет значимо снижать активность процессов ПОЛ мембран клеток, восстанавливать антиоксидитель-

ную защитную систему организма, а также способствует более быстрой ликвидации дисбаланса в системе ПОЛ-АОЗ и, соответственно, восстановления нарушенных функций организма, что особенно важно при лечении ОРВИ и гриппа у детей, имеющих функциональные и морфофункциональные отклонения в состоянии здоровья.

Эффективность терапии ОРВИ у детей с использованием препарата Виферон® (суппозитории ректальные) по модифицированной схеме проявлялась в виде значимого по сравнению с плацебо улучшения общего состояния больного и сокращения срока выздоровления ($p = 0,000$); уменьшения числа осложнений ОРВИ и повторных эпизодов заболевания в период последующего наблюдения через 1, 3 и 6 месяцев после проведенного лечения ОРВИ у детей II–IV групп здоровья.

Выводы

1. Проведенное исследование показало клиническую эффективность и безопасность новой схемы дозирования препарата Виферон® по сравнению с плацебо в лечении гриппа и других ОРВИ у детей II–IV группы здоровья в возрасте от 1 месяца до 18 лет.
2. Комплексная терапия ОРВИ у детей, имеющих функциональные и морфофункциональные отклонения в состоянии здоровья, с использованием препарата интерферон альфа-2b с витаминами E и C по модифицированной схеме позволяет значительно сократить срок наступления улучшения и общего выздоровления пациентов, снизить количество осложнений гриппа и других ОРВИ, сократить количество повторных эпизодов заболевания через 1, 3 и 6 месяцев после проведенного лечения.
3. Курсовое 10-дневное применение препарата Виферон®, суппозитории ректальные, для лечения гриппа и других ОРВИ у детей, имеющих отклонения в состоянии здоровья, не оказывает негативного влияния на жизненно-важные параметры, показатели общего анализа крови и общего анализа мочи, не приводит к увеличению концентрации специфических нейтрализующих интерферон-альфа-2b антител.
4. Выявлено, что у пациентов с гриппом и другими ОРВИ, получавших комплексную симптоматическую терапию и препарат Виферон® (суппозитории ректальные), наблюдается более выраженное восстановление функционирования антиокислительной защитной системы организма и снижение процессов ПОЛ мембран по сравнению с пациентами, получавшими комплексную терапию и препарат плацебо.
5. Показано, что препарат интерферон альфа-2b с витаминами E и C отвечает требованиям эффективности и безопасности, результаты исследования свидетельствуют о целесообразности назначения препарата Виферон® (суппозитории ректальные) в новом режиме дозирования при лечении ОРВИ и гриппа у детей, относящихся ко II–IV группам здоровья.

Список источников

1. Геппе Н. А. [и др.] Острые инфекции дыхательных путей у детей. Диагностика, лечение, профилактика: клиническое руководство. 2-е изд. Москва: МедКом-Про. 2020: 232.
2. Ершов Ф.И., Наровлянский А.Н. Теоретические и прикладные аспекты системы интерферонов: к 60-летию открытия интерферонов. Вопросы вирусологии. 2018; 63(1): 10-18. doi: 10.18821/0507-4088-2018-63-1-10-18 7
3. Малиновская В.В. Особенности системы интерферона в онтогенезе. Система интерферона в норме и при патологии. Москва: Медицина. 1996: 117-134.
4. Малиновская В.В., Тимина В.П., Мазанкова Л.Н., Чеботарева Т.А. Иммунопатогенез острых респираторных инфекций, тактика рационального выбора этиотропной и иммуномодулирующей терапии у детей. Детские инфекции. 2013; (4): 14-19. doi: 10.22627/2072-8107-2013-12-4-14-19
5. 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.
6. Мартынова Г.П., Савченко А.А., Строганова М.А., Богвилене Я.А., Иккес Л.А., Беленюк В.Д., Шаврина Е.О. Влияние рекомбинантного интерферона α -2b на цитокинпродуцирующую активность клеток иммунной системы у детей с COVID-19. Инфекционные болезни. 2022; 20(3): 26-34. doi: 10.20953/1729-9225-2022-3-26-34
7. Ермакова И.Н., Шувалов А.Н., Брагина Г.С., Паршина О.В., Гусева Т.С. Комплексная терапия острых респираторных вирусных инфекций с бактериальными осложнениями у детей дошкольного возраста. Лечщий Врач. 2021; 8 (24): 25-30.
8. Чудакова Т.К., Михайлова Е.В. Эффективность интерферонотерапии при острых респираторных вирусных инфекциях у детей раннего возраста. Детские инфекции. 2020; 19 (1): 13-16.
9. Афанасьева О.И., Королева Е.Г., Дриневский В.П., Головачева Е.Г., Милькинт К.К., Никитина Е.А., Афанасьева В.С. Отягощенный преморбидный фон как фактор риска неблагоприятного течения гриппа у детей. Детские инфекции. 2011; 4: 25-28.
10. Руженцова Т.А., Левицкая Д.С. Лечение острых респираторных вирусных инфекций и гриппа у детей: результаты метаанализа. Лечащий врач. 2020; 3: 52-56. doi: 10.26295/OS.2020.93.40.008
11. Захарова И.Н., Торжхоева Л.Б., Заплатников А.Л., Коровина Н.А., Малиновская В.В., Чеботарева Т.А., Глухарева Н.С., Курбанова Х.И., Короид Н.В. Особенности системы интерферона при острых респираторных инфекциях и клинико-иммунологическая эффективность модифицированной интерферонотерапии у детей раннего возраста. Эффективная фармакотерапия. Педиатрия. 2011; 1: 70-73.

12. Образцова Е.В., Головачева Е.Г., Осидак Л.В., Афанасьева О.И., Семенов Т.А., Выжлова Е.Н., Шувалов А.Н. Рациональная терапия острых респираторных инфекций у детей раннего возраста препаратом рекомбинантного интерферона альфа-2b. *Инфекционные болезни*. 2020;18(3):1-8.
13. Ходжаева Н.М., Сабурова А.М., Бобоева З.Р. Состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у детей со скарлатиной. *Вестник Авиценны Таджикского ГМУ им. Абуали Ибни Сино*. 2019; 1: 43-47.
14. Николаева С.В., Хлыповка Ю.Н., Горелов А.В. Острые респираторные инфекции у детей: оптимизация тактики терапии. *РМЖ*. 2019; 10: 42-45.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Ермакова Ирина Николаевна (контактное лицо) — к.м.н., доцент кафедры поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России; 170100, Тверь, ул. Советская, д. 4; tver-laktionova@mail.ru

Поступила в редакцию / The article received 07.06.2024.

Принята к публикации / Was accepted for publication 06.11.2024.