

Г.П. Мартынова<sup>1</sup>, Я.А. Богвилене<sup>1</sup>, И.А. Соловьева<sup>1</sup>, И.А. Кутищева<sup>1</sup>, Т.А. Картель<sup>1</sup>, И.Ю. Хохлова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого

<sup>2</sup> Городская детская клиническая больница № 1, Красноярск

## Возможности оптимизации терапии гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций в практике педиатра

### Контактная информация:

Мартынова Галина Петровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней с курсом последипломного образования Красноярского Государственного медицинского университета имени В.Ф. Войно-Ясенецкого

Адрес: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1, тел.: (391) 220-13-95

Статья поступила: 03.02.2012 г., принята к печати: 01.03.2012 г.

*Представлены результаты работы по изучению безопасности и клинической эффективности индуктора интерферона при гриппе и других острых респираторных вирусных инфекциях у детей в возрасте 7–14 лет. Показано, что противовирусное иммуностимулирующее средство сокращает продолжительность основных симптомов заболевания, предупреждает развитие осложнений и может быть рекомендовано к применению в педиатрической практике для лечения гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций.*

**Ключевые слова:** индуктор интерферона, грипп, ОРВИ, лечение, дети.

114

Острые респираторные инфекции остаются самой распространенной патологией человека; их рост регистрируется во многих странах мира вне зависимости от климатогеографической зоны и уровня социально-экономического развития [1]. Стабильно высокий уровень заболеваемости гриппом и другими острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) сохраняется среди всех возрастных групп населения, при этом дети болеют значительно чаще [2, 3]. Особую группу риска представляют часто болеющие дети (ЧБД), у которых повторные и тяжело протекающие ОРВИ неблагоприятно влияют на состояние здоровья, приводят к дезадаптации основных функциональных систем организма, способствуют формированию хронических очагов инфекции, препятствуют проведению профилактических

прививок, отягощают преморбидный фон, задерживают физическое и психомоторное развитие [4, 5].

Известно, что резистентность к инфекциям зависит от генетически детерминированной активности иммунокомпетентных клеток (ИКК) человека по выработке интерферона (IFN). Развитие инфекционного процесса при острых респираторных инфекциях реализуется в случае имеющегося дефицита синтеза интерферона и других цитокинов, являющихся гуморальными продуктами ИКК. Иммунная система детей характеризуется высокой пролиферативной активностью лимфоцитов с преобладанием фракции недифференцированных, «наивных» лимфоцитов, сниженной цитотоксической и IFN-продуцирующей активностью ИКК [6, 7].

G.P. Martynova<sup>1</sup>, Ya.A. Bogvilene<sup>1</sup>, I.A. Soloveva<sup>1</sup>, I.A. Kutischeva<sup>1</sup>, T.A. Kartel<sup>1</sup>, I.Yu. Hohlova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voino-Yasenetsky

<sup>2</sup> Krasnoyarsk Child Health Clinic № 1

## Therapy optimization of influenza virus infection and other acute respiratory viral infection in pediatric practice

*The results of studies of the safety and clinical efficacy of interferon inducer in influenza and other acute respiratory viral infections in children aged 7–14 years are presented. It is shown that the antiviral immunostimulating agent reduces main symptoms of the disease, prevents the development of complications and can be recommended for use in pediatric patients for the treatment of influenza and other acute respiratory viral infections.*

**Key words:** interferon inducer, tilorone, influenza virus infection, acute respiratory viral infection, treatment, children.

На современном этапе изучение роли цитокинов, особенно IFN, в патогенезе ОРВИ является основополагающим для осмысления причин их тяжелого и осложненного течения, а также для установления причин формирования особой группы ЧБД [8]. Изначально слабый иммунный ответ организма детей с выраженной недостаточностью системы интерферона определяет тяжесть и характер течения заболевания, способствует развитию бронхолегочных осложнений, требует оптимизации терапии ОРВИ с использованием препаратов, обладающих противовирусными и иммуномодулирующими свойствами [9, 10].

В последние годы в арсенале клиницистов появились новые лекарственные препараты для лечения и профилактики гриппа и других ОРВИ — индукторы интерферонов. Как известно, сами IFN являются медиаторами иммунитета, обладающими универсально широким спектром биологической активности, в частности противовирусным и иммуномодулирующим эффектом. Выработка IFN — первая линия защиты клетки от вирусной инфекции, значительно опережающая синтез специфических антител и другие факторы иммунитета. В отличие от антител IFN ингибируют внутриклеточные этапы репродукции вирусов в зараженных клетках и обеспечивают невосприимчивость к вирусам окружающих здоровых клеток [11]. Указанные факты послужили основанием для использования препаратов IFN в лечении и профилактике гриппа и ОРВИ, а в последующем — для применения с этой целью индукторов интерферона [3, 9, 10].

Противовирусное действие интерферонов и индукторов интерферона аналогично, однако, последние имеют целый ряд преимуществ перед экзогенными IFN. К индукторам IFN относят лекарственные препараты, повышающие способность клеток организма к синтезу эндогенного интерферона, обладающие не только противовирусным, но и иммуностимулирующим эффектом, что позволяет отнести их к новому поколению препаратов универсально-широкого спектра действия [11–13].

Клиническая эффективность использования индукторов интерферона у детей при гриппе и других ОРВИ показана в ряде исследований [14–17]. Выбор конкретного препарата из группы индукторов IFN для лечения ОРВИ у детей определяется возрастом ребенка и индивидуальной переносимостью.

Первым пероральным индуктором эндогенных IFN  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  является тилорон (Амиксин, ОАО «Фармстандарт-Томскхимфарм», Россия; рег. номер: ЛСР-000175/08, 24.01.08).

Разработанный более 30 лет тому назад тилорон является наиболее изученным среди имеющихся на фармацевтическом рынке индукторов IFN с хорошо известным профилем безопасности и эффективности при широком круге заболеваний инфекционного и неинфекционного генеза. К настоящему времени опубликовано свыше 450 научно-исследовательских работ, в которых экспериментально и клинически изучена и обоснована безопасность и эффективность тилорона при различных заболеваниях у детей и взрослых.

Механизм противовирусного действия препарата связан с ингибированием трансляции вирус-специфических белков в инфицированных клетках, в результате чего подавляется репродукция вирусов [9, 12, 18]. Несмотря на разнообразие генетического материала вирусов,

тилорон (так же, как IFN) подавляет универсальные процессы репликации, именно поэтому к действию иммуностимулирующего средства чувствительны практически все вирусы, содержащие РНК или ДНК. Тилорон индуцирует синтез всех классов интерферонов, включая IFN  $\gamma$ . Важной особенностью является его способность длительно поддерживать терапевтические концентрации сывороточного IFN в крови. При приеме внутрь одной дозы препарата титр IFN в сыворотке крови достигает максимальных значений уже через 24 ч, длительность циркуляции IFN в кровотоке составляет 4–5 сут, что свидетельствует о его пролонгированном эффекте.

Тилорон хорошо сочетается с другими противовирусными препаратами, иммуномодуляторами и антибиотиками (аддитивный эффект). Перечисленные свойства препарата явились обоснованием для возможности его применения у детей.

Так, изучение терапевтической эффективности и безопасности тилорона при гриппе и ОРВИ у 180 детей в возрасте старше 7 лет в многоцентровом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании продемонстрировало влияние препарата на скорость разрешения основных клинических симптомов заболевания, быстроту элиминации возбудителя, значительное улучшение показателей интерферонового статуса [19].

Цель настоящей работы — определение безопасности и клинической эффективности тилорона при гриппе и других ОРВИ у детей в возрасте 7–14 лет.

#### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа проводилась в детском поликлиническом отделении МБУЗ ГДКБ № 1 г. Красноярск в ноябре-декабре 2010 г.

Проведено ретроспективное исследование, в которое включили данные из амбулаторных карт 60 детей в возрасте 7–14 лет с диагностированным гриппом или другими ОРВИ в первые 48 ч от начала болезни.

Больные были разделены на 2 группы:

- I — основная ( $n = 30$ ), получавшая тилорон;
- II — контрольная ( $n = 30$ ), получавшая стандартную терапию без использования иммуностимулирующих препаратов. Группы больных не имели гендерных различий.

Детям основной группы назначался Амиксин в дозе 60 мг (1 таблетка) один раз в день после еды в 1, 2 и 4-й дни; курсовая доза составила 180 мг. В случае медленной обратной динамики на фоне проводимой терапии в основной группе препарат применяли на 1, 2, 4, 6-й дни от начала лечения; курсовая доза — 240 мг.

Спектр других медикаментов, назначаемых в острый период больным обеих групп, был традиционным и включал антипиретики, деконгестанты, солевые растворы для промывания носа, муколитики или отхаркивающие средства, десенсибилизирующие препараты по показаниям. Антибактериальная терапия назначалась только при наличии показаний.

Наблюдение и лечение детей осуществлялось в соответствии с условием, согласно которому каждый пациент осматривался педиатром не менее 4 раз. Эффективность терапии оценивалась по срокам нормализации температуры, исчезновению симптомов интоксикации (головная боль, слабость, вялость, снижение аппетита), уменьше-

нию катаральных симптомов (насморк, кашель, воспалительные изменения в ротоглотке). Одновременно учитывали возможность побочных реакций.

Полный период наблюдения за каждым больным составлял не менее 7 дней, в случае медленной обратной динамики — до полного выздоровления.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием вариационного анализа и определением среднего арифметического ( $M$ ), средней ошибки среднего арифметического ( $m$ ) с последующим установлением достоверности различий между средними показателями в группах ( $p$ ).

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнительная оценка эффективности терапии тилорон проводилась у 60 детей, среди них мальчиков было 31, девочек — 29. В основной группе средний возраст пациентов составил  $11,3 \pm 2,7$  лет, в контрольной группе —  $12,6 \pm 1,4$  лет. Существенных различий в возрастной структуре больных в наблюдавшихся группах не установлено.

Этиология инфекции была установлена методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) у 81,6% (49 человек) детей, из них у 59,2% (29) была выявлена моно-, а у 40,8% (20) — микст-инфекция. У 18,4% (11) больных этиология ОРВИ по различным причинам не была установлена. У наблюдавшихся больных преобладал грипп

(77,5%): в виде моноинфекции у 34,7% (17), в ассоциации с другими инфекциями у 42,8% (21). Этиологическая структура ОРВИ в обеих группах была вполне сопоставима (табл. 1).

У всех наблюдаемых больных заболевание начиналось остро, с повышения температуры до  $38^{\circ}\text{C}$  (63,3%) и  $38,5\text{--}39^{\circ}\text{C}$  (43,3%). Фебрильная лихорадка свыше  $39^{\circ}\text{C}$  имела место только у 13% (4) детей основной группы с гриппом. Жалобы на вялость, недомогание, снижение аппетита отмечали 40% детей, получающих тилорон, и 46,7% — контрольной группы. Головная боль имела место в 30 и 23,3%, соответственно. Обильное слизистое отделяемое из носа отмечено у 46,6% пациентов основной группы и 50% — контрольной; заложенность носа со скудным отделяемым отмечалась в 30 и 26,6%, соответственно. Указания на кашель были у 83,3% детей основной группы и 90% — группы сравнения. Проявления конъюнктивита (5 человек) характерны были при микст-вариантах гриппа и аденовирусной инфекции (табл. 2). С учетом вышеперечисленной симптоматики у всех больных диагностирована среднетяжелая форма ОРВИ.

Таким образом, по половозрастному составу, этиологической структуре, тяжести заболевания, составу базисной терапии группы наблюдаемых больных были сопоставимы.

Анализируя длительность основных симптомов заболевания на фоне проводимой терапии в сравниваемых

Таблица 1. Нозологические формы ОРВИ

Нозологическая форма	Основная группа, n = 23		Контрольная группа, n = 26	
	абс.	%	абс.	%
<b>Моноформа ОРВИ</b>	12	52,2	14	53,8
Вирусы гриппа:				
H3N2	5		3	
H1N1	1		3	
H1N1swine	2		3	
Парагрипп	3		3	
Респираторный синцитиальный вирус	1		2	
<b>Смешанные формы ОРВИ</b>	11	47,8	12	46,2
Вирус гриппа А (H3N2) + В	3		2	
Вирус гриппа В + парагрипп	4		3	
Аденовирус + вирус гриппа А (H1N1)	2		3	
Вирус гриппа А (H1N1) + парагрипп	2		2	
РС-вирус + парагрипп	–		2	

Таблица 2. Клинические симптомы болезни у наблюдаемых больных ОРВИ

Симптомы	Основная группа, n = 30		Контрольная группа, n = 30	
	абс.	%	абс.	%
Повышение температуры	30	100	30	30
Вялость, недомогание	12	40	14	46,7
Ринорея	14	46,6	15	50
Кашель	25	83,3	27	90
Першение в горле	12	40	8	26,7
Заложенность носа	9	30	8	26,7
Головная боль	9	30	7	23,3
Сыпь	–	–	1	3,3

группах можно отметить, что у всех 30 детей, получающих тилорон, симптомы интоксикации и лихорадки купировались к 5-му дню терапии. При этом у 76,7% (23) больных основной группы температурная реакция была купирована уже в первые 3 дня болезни (из них у 36,7% — в первые 2 дня), и только у 23,3% (7) длительность температуры составила 4–5 дней. Средняя продолжительность температурной реакции у детей, получающих тилорон, составила  $2,8 \pm 0,4$  дня (табл. 3).

В II группе больных, получающих только традиционную терапию, ни у одного ребенка не произошло нормализации температуры в первые два дня заболевания; у 53,3% (16) снижение температуры произошло к концу третьих, а у 40% (12) — только на 5-е сут; у 6,7% (2) — сохранялась более 5 дней. Средняя продолжительность лихорадки в данной группе составила  $3,7 \pm 0,6$  дней, что было достоверно выше по сравнению с детьми основной группы;  $p < 0,001$  (см. табл. 3).

Наряду со снижением температуры у 80% (24) больных, получающих в составе терапии индуктор IFN, в течение

первых 3 дней исчезли и другие симптомы интоксикации (головная боль, головокружение, слабость, плохой аппетит), только у 20% (6) они присутствовали в течение 4 дней; средняя продолжительность симптомов интоксикации составила  $2,8 \pm 0,8$  дня (табл. 4). В контрольной группе, получающей стандартную терапию, у 70% (21) больных симптомы интоксикации сохранялись до 5 дней, а у 30% (9) — более 5 дней при средней их продолжительности до  $4,2 \pm 1,2$  дней, что достоверно превышало соответствующие значения в основной группе;  $p < 0,005$  (см. табл. 4).

Продолжительность катаральных симптомов также была достоверно короче в основной группе по сравнению с группой больных, получающих традиционную терапию, что в среднем составило  $2,1 \pm 1,1$  против  $5,2 \pm 0,4$  дней, соответственно;  $p < 0,01$  (табл. 5).

У 76,7% (23) больных основной группы к концу недели были купированы основные клинические проявления болезни, что расценивалось как клиническое выздоровление. Только у 23,3% (7) детей заболевание осложнилось развитием гайморита (3), бронхита (2), отита (2) (табл. 6).

**Таблица 3.** Продолжительность температурной реакции у наблюдаемых больных ОРВИ

Длительность в днях	Основная группа, n = 30		Группа сравнения, n = 30	
	абс.	%	абс.	%
1–2	11	36,7	–	–
3 дня	12	40,0	16	53,3
4–5 дней	7	23,3	12	40,0
> 5 дней	–	–	2	6,7
Средняя продолжительность	$2,8 \pm 0,4$		$3,7 \pm 0,6^*$	

Примечание. \* —  $p < 0,001$ .

**Таблица 4.** Продолжительность симптомов интоксикации у наблюдаемых больных ОРВИ

Длительность в днях	Основная группа, n = 30		Контрольная группа, n = 30	
	абс.	%	абс.	%
1–2	11	36,7	–	–
3	13	43,3	–	–
4–5	5	16,7	21	70
> 5	1	3,3	9	30
Средняя продолжительность	$2,8 \pm 0,8$		$4,2 \pm 1,2^*$	

Примечание. \* —  $p < 0,005$ .

**Таблица 5.** Продолжительность катаральных симптомов у наблюдаемых больных ОРВИ

Длительность в днях	Основная группа, n = 30		Контрольная группа, n = 30	
	абс.	%	абс.	%
1–2	16	53,3	1	3,3
3	12	40,0	9	30,0
4–5	2	6,7	7	23,3
> 5	–	–	13	43,3
Средняя продолжительность	$2,1 \pm 1,1$		$5,2 \pm 0,4^*$	

Примечание. \* —  $p < 0,01$ .

**Таблица 6.** Характер течения ОРВИ у наблюдаемых больных

Течение болезни	Основная группа, n = 30		Контрольная группа, n = 30	
	абс.	%	абс.	%
Неосложненное	23	76,7	14	46,7*
Осложненное:	7	23,3	16	53,3*
• бронхитом	2		7	
• гайморитом	3		5	
• отитом	2		4	

Примечание. \* —  $p < 0,05$ .

**Таблица 7.** Продолжительность болезни у наблюдаемых больных (в днях)

Характер течения болезни	Основная группа, n = 30	Контрольная группа, n = 30	p
Неосложненное	3,2 ± 0,2	5,6 ± 1,2	$p < 0,01$
Осложненное	6,8 ± 0,8	8,2 ± 1,3	$p < 0,05$

Среди детей с ОРВИ, получающих только традиционную терапию, исчезновение клинических проявлений ОРВИ к седьмому дню было отмечено лишь в 46,7% (14) случаев; у 53,3% (16) больных заболевание сопровождалось развитием бронхита (7), отита (4), гайморита (5) (см. табл. 6).

При достоверном сокращении периода купирования основных симптомов заболевания значительно сократились и сроки лечения пациентов с ОРВИ. Так, средняя продолжительность болезни при неосложненном течении у больных основной группы составила  $3,2 \pm 0,2$  дня, тогда как в контрольной —  $5,6 \pm 1,2$  дней ( $p < 0,01$ ), при осложненном течении —  $6,8 \pm 0,8$  и  $8,2 \pm 1,3$  дней, соответственно;  $p < 0,05$  (табл. 7).

В процессе терапии у всех больных отмечена хорошая переносимость тилорона, побочные реакции на прием препарата не отмечались.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты настоящего наблюдения свидетельствуют о клинической эффективности индуктора интерферона Амиксин при лечении гриппа и других ОРВИ. На фоне терапии препаратом у детей в возрасте 7–14 лет независимо от этиологии и клинических проявлений достоверно сокращались общая продолжительность болезни, длительность симптомов интоксикации, лихорадки, катаральных явлений в носо- и ротоглотке. Кроме того, на фоне терапии противовирусным иммуномодулирующим препаратом снижался риск развития осложнений. Ни в одном случае применения тилорона у детей не было зарегистрировано побочных эффектов. Тилорон может быть рекомендован к применению в педиатрической практике для лечения гриппа и ОРВИ как в амбулаторных условиях, так и при лечении пациентов в стационаре.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Киселев О.И., Маринич И.Г., Соминина А.А. Грипп и другие респираторные вирусные инфекции: эпидемиология, профилактика, диагностика и терапия. СПб. 2003. 112 с.
2. Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях за январь 2011 г. в Российской Федерации. *Детские инфекции*. 2011; 10 (1): 3.
3. Гарашенко Т.И. и др. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика. *Научно-практическая программа Союза педиатров России*. Москва. 2002. 73 с.
4. Альбицкий В.Ю. Часто болеющие дети / под ред. В.Ю. Альбицкого, А.А. Баранова, И.А. Камаева. *Нижний Новгород: НГМА*. 2003. 180 с.
5. Учайкин В.Ф., Нисевич Н.И., Шамшева О.В. Инфекционные болезни у детей. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2006. С. 64, 116.
6. Безруков К.Ю., Стерина Ю.И. Часто и длительно болеющий ребенок. СПб.: *ИнформМед*. 2011. 168 с.
7. Железникова Г.Ф., Иванова В.В. Иммунопатогенез осложненного, затяжного или хронического течения инфекций у детей и подходы к иммунокоррекции. *Детские инфекции*. 2003; 3: 58–61.
8. Ярцев М.Н., Яковлева К.П., Плахтиенко М.В. Иммунная недостаточность и часто болеющие дети: сборник тематических статей. *Российский аллергологический журнал*. 2006. С. 7–15.
9. Костинов М.П. Иммунокоррекция в педиатрии. М.: *Медицина*. 2001. С. 128.
10. Намазова Л.С., Ботвиньева В.В., Вознесенская Н.И. Современные возможности иммунотерапии часто болеющих детей с аллергией. *Педиатрическая фармакология*. 2007; 1 (4): 27–32.
11. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). М.: *ГЭОТАР-Медиа*. 2005. С. 368.
12. Образцова Е.В. Препараты интерферона и его индукторов в лечении гриппа и острых респираторных вирусных инфекций у детей. *Автореф. дис. ... канд. мед. наук*. СПб. 2007. 23 с.
13. Козлов В.А., Борисов А.Г., Смирнова С.В., Савченко А.А. Практические аспекты диагностики и лечения иммунных нарушений: руководство для врачей. *Новосибирск: Наука*. 2009. 274 с.
14. Образцова Е.В., Осидак Л.В., Головачева Е.Г. Препараты интерферона и его индукторы при гриппе и ОРВИ у детей. *Детские инфекции*. 2010; 9 (1): 35–40.
15. Харламова Ф.С. Клиническая эффективность препарата Кагоцел при гриппе и ОРВИ у детей с 2 до 6 лет. *Детские инфекции*. 2011; 9 (4): 34–41.
16. Заплатников А.Л. и др. Инфекционные заболевания у детей. Современные тенденции профилактики и лечения в группах риска. *Поликлиника*. 2009; 1: 111–114.
17. Варганян Р.Ф., Сергеева Э.М., Чешик С.Г. Оценка терапевтической эффективности препарата Кагоцел у детей младшего и дошкольного возраста с острыми респираторными вирусными инфекциями. *Детские инфекции*. 2011; 10 (1): 36–41.
18. Григорян С.С. и соавт. Интерферониндуцирующая активность Амиксина и его влияние на интерфероновый статус. *Вопросы вирусологии*. 1990; 35 (1): 61–64.
19. Учайкин В.Ф., Чешик С.Г., Балаболкин И.И. Терапевтическая эффективность и безопасность Амиксина при гриппе и других респираторных вирусных инфекциях у детей. *РМЖ*. 2001; 9 (19): 72–75.