Н.В. БОЛОТОВА,
В.В.КРАСНОВ,
В.Б.КУЗИН,
П.Я. ГАПОНЮК,
А.И. ЩИПАНОВА

СГМУ, НГМА,
ЗАО «ФИРН М»

Лечение ОРВИ и гриппа у беременных женщин и детей

Грипп и ОРВИ ежегодно, по данным ВОЗ, поражают четверть населения Земли, что составляет около 90% всей инфекционной заболеваемости. Возбудители ОРВИ и гриппа подавляют иммунитет больного, вызывая вторичный иммунодефицит, который способствует развитию осложнений, от которых ежегодно в мире умирает почти 4,5 млн человек, и эта печальная статистика ставит ОРВИ на первое место по причине смертности от инфекционных заболеваний.

Ежегодно в России регистрируется от 27,3 до 41,2 миллиона больных гриппом и другими респираторными вирусными инфекциями (3). В 2005 году в Российской Федерации, по данным Росздрава и Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей, зарегистрировано 26,7 млн случаев заболевших ОРВИ, в том числе 16 млн детей до 14 лет (2). Профилактика и лечение ОРВИ и гриппа достаточно сложны в связи с широкой циркуляцией многочисленных представителей респираторных вирусов (более 200 возбудителей), большим числом источников инфекции, легкостью реализации механизма ее передачи (4). Проводимая специфическая профилактика не может в полной мере защитить все население от ОРВИ и гриппа по ряду серьезных обстоятельств:

– специфическая профилактика рекомендуется **только против гриппа**, который в этиологической структуре ОРВИ в настоящее время занимает не более 30%; для заболеваний, вызываемых другими респираторными вирусами, специфической профилактики не разработано;

– не всегда происходит полноценная выработка антител на введение специфической вакцины; именно поэтому в приказах МЗ РФ предусматривается комплексная специфическая и неспецифическая профилактика гриппа и ОРВИ:

– ежегодная вакцинация против гриппа одних и тех же людей нежелательна, поскольку увеличивается антигенная нагрузка на организм, что способствует риску развития аллергической реакции на компоненты вакцины, а в ряде случаев может привести даже к иммунодепрессии;

– вакцины против гриппа не могут использоваться в разгар эпидемии, т. к. необходимо время для выработки антител;

– экстренная индивидуальная профилактика (предупреждение заболевания при общении с больным) при помощи вакцин также невозможна.

Специфические и неспецифические факторы защиты организма тесно связаны между собой и дополняют друг друга. Чем выше воспалительная реакция, тем выше уровень защитных реакций, в том числе цитокино- и антителообразования. Ведущая роль в противовирусной защите организма принадлежит системе интерферонов – естественных цитокинов, обладающих универсальным противовирусным действием (6).

Химиопрепараты (ремантадин, арбидол, анаферон, озельтамивир и др.) – это средства этиотропной терапии, **интерфероны же обладают комбинированным этиотропным и иммуномодулирующим действием (7).**

К настоящему времени сложилось представление о многокомпонентной системе ИФН, которая совместно с иммунной системой обеспечивает сохранение постоянства внутренней среды организма (гомеостаза). В целом биологическое действие интерферонов характеризуется следующими чертами:

1. противовирусной активностью против большинства ДНК- и РНК-содержащих вирусов, бактерий, риккетсий и других инфекционных агентов;
2. внутриклеточной активностью с дистанционным характером действия (интерферон действует на вирусы лишь в процессе их размножения, через рецепторы цитоплазматической мембраны клетки);
3. нечувствительностью к антителам против вирусов, их индуцирующих;
4. последействием (даже после удаления интерферона в обработанных клетках сохраняется способность подавлять размножение вирусов);

Следует указать на его активное участие совместно с другими цитокинами как в запуске и интенсификации механизмов специфического иммунитета, так и в самой ранней стимуляции неспецифических факторов защиты. Под действием ИФН повышается эффективность иммунного распознавания антигенов и усиливается фагоцитарная и цитолитическая функции иммунокомпетентных клеток, направленные на элиминацию возбудителя.

Все это позволяет рассматривать интерферон как наиболее перспективное средство защиты от ОРВИ и гриппа, тем более что современ-

ные генно-инженерные технологии позволяют получать в достаточном количестве высокоочищенный интерферон. Использование рекомбинантного интерферона вместо природного позволило решить несколько важных задач: преодолеть дефицит естественного сырья (донорской крови) для производства; уменьшить стоимость конечного продукта; обеспечить полную безопасность препарата с точки зрения контаминации вирусами гематоконтактных инфекций (гепатитов, ЦМВ, ВИЧ и др.).

Отечественные и зарубежные инъекционные препараты рекомбинантного интерферона альфа-2 прочно вошли в арсенал современных средств лечения многих инфекционных заболеваний человека. Инъекционное введение ИФН связано с общеизвестными опасностями и рядом побочных эффектов: повышением температуры, ознобом, головной болью, чувством разбитости, иногда диспепсическими расстройствами, лейко- и тромбоцитопенией и т. д. Вместе с тем клинический опыт показал, что при местном применении интерферона можно избежать побочных реакций и в тоже время получить достаточно выраженный лечебный эффект.

Специалистами ЗАО «ФИРН М» разработана новая лекарственная форма рекомбинантного интерферона альфа-2 для интраназального применения **«Гриппферон, капли в нос»** – для профилактики и лечения ОРВИ и гриппа. Препарат не имеет аналогов в мире. Приоритет подтвержден патентом на международном уровне (патент 2140285 от 21.01.99 во Всемирной организации интеллектуальной собственности РСТ в Женеве). Препарат **«Гриппферон, капли в нос»** зарегистрирован в Российской Федерации и разрешен к медицинскому применению МЗ РФ (приказ № 375 от 30.09.99). Регистрационное удостоверение МЗ РФ РУ № 000089/01-2000. Лицензия МЗ РФ на производство, хранение и реализацию лекарственных средств 15/0037-Л/02 от 19.07.02, сертификат производства № 001609, 02-73024, выданный ГИСК им. Л.А. Тарасевича).

Основная трудность в создании готовой лекарственной формы заключалась в обеспечении стабильности свойств интерферона в растворе. Благодаря оптимально подобранному физико-химическому составу препарата, удалось добиться стабильной активности интерферона в растворе в течение двух лет и обеспечить продолжительный контакт ИФН со слизистой носовой полости. Интраназальное использование препарата позволило создать мощный барьер непосредственно на месте первичного внедрения и размножения вирусов, передающихся воздушно-капельным путем. Аппликация интерферона альфа-2 в носовых ходах блокирует все респираторные вирусы, не давая им внедрять в клетки свою наследственную информацию.

Следует подчеркнуть, что при местном использовании препарата в отличие от парентерального введения, не образуются антитела, нейтрализующие антивирусную активность рекомбинантного ИФН альфа-2. В отличие от препаратов для парентерального введения Гриппферон не вызывает развития побочных эффектов, к нему не развивается привыкание и резистентность. Препарат хорошо распределяется по поверхности слизистой и длительно (более 3 часов) на ней сохраняется. В состав препарата включены рекомбинантный человеческий интерферон альфа-2 не менее 10000 МЕ/мл, поливинилпирролидон, полиэтиленоксид и трилон Б. Указанные полимерные соединения стабилизируют молекулу интерферона, повышают его активность, обеспечивают более прочный контакт с клетками слизистой носа и способствуют проникновению интерферона в межклеточное пространство. Гриппферон обеспечивает абсорбирующее и подсушивающее действие, что усиливает лечебный эффект, поэтому использование препарата **«Гриппферон, капли в нос»** не требует сосудосуживающей терапии.

Таким образом, **«Гриппферон, капли в нос»**, представляет собой готовую к употреблению жидкую лекарственную форму α2-интерферона, расфасованную в индивидуальные пластиковые флаконы-капельницы емкостью 10 мл, что обеспечивает удобство использования в качестве профилактического и лечебного средства на рабочем месте и в домашних условиях.

Целью данного исследования явилась оценка терапевтической эффективности и переносимости препарата **«Гриппферон, капли в нос»** для лечения гриппа и ОРВИ у детей до 1 года и беременных женщин. Было проведено открытое рандомизированное исследование, в котором больные подразделялись на две группы методом случайного отбора в зависимости от порядка обращения за медицинской помощью.

Оценка терапевтической эффективности и переносимости препарата при лечении ОРВИ легкой и средней степени тяжести у детей первого года жизни.

Критерии отбора группы больных:

– возраст до 1 года;

– обращение к врачу не позднее 24-48 часов с момента заболевания;

– форма тяжести: легкая и среднетяжелая;

– информационное согласие родителей на участие в испытаниях.

Группа больных, не включенных в исследование:

– осложненное течение болезни;

– присоединение вторичной инфекции;

– гиперчувствительность, аллергические реакции на компоненты препарата.

Критерии прекращения участия больных в исследовании:

– отсутствие эффекта от лечения в течение 5 дней с начала применения препарата;

– появление побочных эффектов (рвота, тошнота, аллергические проявления и т. п.);

– ухудшение состояния (нарастание интоксикации, температуры, появление высыпаний и т. п.)

• Всего в исследовании приняло участие 72 ребенка первого года жизни, из которых были сформированы две равноценные по клиническим признакам группы. Опытная группа получала в качестве этиопатогенетического средства препарат **«Гриппферон, капли в нос»** по 1 капле в каждый носовой ход 5 раз в день. Дети контрольной группы получали в качестве аналогичного средства интерферон человеческий лейкоцитарный для интраназально-

го применения по 5 капель в каждый носовой ход 5 раз в день.

• В качестве базовой терапии применялись антипиретики, антигистаминные и десенсибилизирующие средства, поливитаминные комплексы, закапывание в нос сосудосуживающих средств, противокашлевые препараты, фитотерапия. В обеих группах базовое лечение использовалось одинаково часто. Необходимо отметить, что в контрольной группе со 2-го дня наблюдений у двух пациентов возникла необходимость назначения антибиотиков (амоксициллин в течение 5 дней), в опытной группе антибиотики и антибактериальные химиопрепараты не назначались.

Анализ клинических проявлений и результатов лечения у детей опытной и контрольных групп проводился в соответствии с тяжестью течения ОРВИ (таблица 1).

Из таблицы 2 видно, что самым частым проявлением ОРВИ у детей всех подгрупп был синдром ринита, его частота колебалась от 67,7% до 92%.

В обеих группах у большинства детей заболевание началось остро с подъема температуры. Наиболее частыми симптомами ОРВИ явились гиперемия зева, отек слизистой носа, кашель, чихание (таблица 3, 4). Редкими симптомами были хрипы в легких и абдоминальный синдром. В опытной группе у 26,7% детей заболевание развивалось на фоне отягощенного преморбидного анамнеза, в контрольной группе отягощенный преморбидный фон встречался у 31,8% детей. Наиболее частым преморбидным состоянием являлась перинатальная энцефалопатия.

Анализ продолжительности симптоматики в исследуемых группах детей показал, что не выявлено статистически достоверной разницы клинических симптомов (таблица 3).

Однако обращает внимание тенденция более короткого сохранения всех клинических признаков ОРВИ в опытной группе больных, получавших в качестве основного лечебного средства «Гриппферон». Важно отметить и тот факт, что продолжительность заболевания составила 5,9±0,5 дней в опытной группе и 9,4±1,9 дней в контрольной группе. Имеет определенное значение и то, что заболевание в опытной группе протекало в более легкой форме по сравнению с контрольной группой (таблица 1).

Более того, проведенный корреляционный анализ выявил существенную корреляцию зависимости продолжительности сохранения таких клинических признаков заболевания, как гиперемия слизистой ротоглотки (коэффициент Пирсона 0,82; $p<0,05$), чихания (коэффициент Пирсона 0,89; $p<0,05$), сроки нормализации температуры (коэффициент Пирсона 0,89; $p<0,05$). Наиболее выраженная корреляция используемого препарата выявлена с продолжительностью ОРВИ у детей первого года жизни (коэффициент Пирсона 0,94; $p<0,05$). Проведенный корреляционный анализ показал достоверную корреляционную взаимосвязь, т. е. при назначении «Гриппферона, капли в нос» существенно сокращаются сроки гиперемии слизистой рогоглотки, чихания, достоверно быстрее нормализуется температура тела, в целом сокращается продолжительность заболевания.

Таким образом, препарат «Гриппферон, капли в нос» целесообразно включать в план лечения ОРВИ у детей первого года жизни с легкой и среднетяжелой формами заболевания. Применение препарата не вызывало ни у одного из детей каких-либо побочных реакций, даже у детей с аллергически отягощенным анамнезом. Осложнений от перенесенных ОРВИ в опытной группе не зафиксировано. В контрольной группе осложнения наблюдали у 4 детей. Кроме того, в контрольной группе на протяжении первого месяца после заболевания у 2 детей имели место повторные ОРВИ, тогда как в опытной группе детей, получавших «Гриппферон», повторных ОРВИ не зарегистрировано.

Оценка терапевтической эффективности и переносимости препарата при лечении ОРВИ легкой и средней степени тяжести у беременных женщин.

Критерии отбора группы больных:

– возраст пациентов от 18 до 35 лет;

– беременность;

– обращение за медицинской помощью не позднее 48 часов с момента заболевания;

Таблица 1. **Распределение детей по клиническим формам в динамике течения ОРВИ**

Клинические формы ОРВИ	Опытная группа	Контрольная группа
Легкая степень болезни	70%	45,5%
Среднетяжелая степень болезни	30%	54,5%

Таблица 2. **Распространенность синдромов поражения системы органов дыхания у детей с легкой и среднетяжелой формами ОРВИ**

Синдромы	Опытная группа		Контрольная группа	
	Легкая форма	Среднетяжелая форма	Легкая форма	Среднетяжелая форма
Ринит	90,5%	66,7%	90%	91,7%
Ларингит	28,6%	66,7%	40%	66,7%
Конъюнктивит	23,8%	33,3%	20%	.25%
Бронхит	–	11,1%	–	8,3%

Таблица3. **Продолжительность клинической симптоматики у детей с ОРВИ в зависимости от используемого препарата**

Клинический признак	Группа, получавшая Гриппферон	Контрольная группа	Критерий достоверности (p)
Гиперемия зева	4,6±0,7	6,1±0,6	>0,05
Кашель	4,6±1,3	6,5±0,9	>0,05
Чихание	1,8±0,4	2,9±0,6	>0,05
Выраженный отек слизистой	2,3±1,4	2,2±1,0	>0,05
Умеренный отек слизистой	3,4±0,8	4,7±1,2	>0,05
Нарушение состояния	1,3±0,5	3,0±1,8	>0,05
Нормализация температуры (день болезни)	3,0±0,6	4,4±1,1	>0,05

– форма тяжести заболевания: легкая и среднетяжелая;

– информированное согласие пациентов на участие в исследовании.

Больные, не включенные в исследование:

– осложненное течение болезни;

– осложненное течение беременности;

– присоединение вторичной инфекции;

– гиперчувствительность, аллергические реакции на компоненты препарата.

В клиническом исследовании приняло участие 80 пациентов с клинически установленным диагнозом ОРВИ легкой и среднетяжелой формы, находящиеся под наблюдением врачей женской консультации. Пациентки были разделены на две равноценные по клиническим критериям группы: опытная группа получала «Гриппферон, капли в нос» ежедневно по 3 капли в каждый носовой ход 5-6 раз в течение суток; контрольная группа пациентов аналогично получала плацебо. Активный период наблюдения составил 5 дней, при этом оценка состояния проводилась до лечения и далее ежедневно. Кроме исследуемых препаратов в плане базовой терапии применяли антипиретики, антигистаминные и десенсибилизирующие средства, поливитаминные комплексы, противокашлевые препараты, фитотерапию. В обеих группах у большинства пациенток заболевание начиналось остро с повышением температуры тела. Основными клиническими симптомами являлись насморк, кашель, чихание, гиперемия слизистой ротоглотки. Как видно из результатов, представленных в таблице 4, в исследуемых группах выявлено статистически достоверная разница динамики клинических симптомов.

Проведенный корреляционный анализ выявил существенную корреляцию зависимости от лечения продолжительности сохранения таких клинических признаков заболевания, как гиперемия слизистой ротоглотки ($p<0,05$), чихания ($p<0,05$), сроки нормализации температуры ($p<0,05$). Наиболее выраженная корреляция препарата «Гриппферона» выявлена по продолжительности течения ОРВИ ($p<0,05$). Проведенный корреляционный анализ применения препарата «Гриппферона» показал статистически достоверную взаимосвязь, выраженную в существенном сокращении сроков гиперемии слизистой ротоглотки, чихания, достоверно быстрой нормализации температуры тела, сокращении продолжительности течения заболевания по сравнению с плацебо и соответственно более быстрому восстановлению нарушенных функций организма и выздоровлению (таблица 5).

Различия продолжительности указанных симптомов статистически достоверны ($p<0,05$). Применение исследуемых препаратов как в опытной, так и в контрольной группах не сопровождалось развитием побочных клинических эффектов. При этом в динамике лабораторных гематологических показателей не отмечалось существенных и тем более патологических изменений, референтные значения были однотипными и не выходили за рамки физиологической нормы. Полная их нормализация наблюдалась к моменту клинического выздоровления. Ни в одном из случаев не отмечалось каких-либо аллергических реакций. Все пациентки перенесли препараты удовлетворительно. Следует отметить, что в контрольной группе у 2 пациенток имели место осложнения (конъюнктивит, бронхит), поэтому в одном случае возникла необходимость в назначении антибиотиков.

Таблица 4. Продолжительность клинических симптомов ОРВИ в динамике лечения

Клинический признак	Продолжительность симптомов, в днях	
	Опытная группа	Контрольная группа
Гиперемия зева	4,6±0,7	6,1±0,6
Кашель	4,6±1,3	6,5±0,9
Чихание	1,8±0,4	2,9±0,6
Выраженный отек слизистой носа	2,3±1,4	2,2±1,0
Умеренный отек слизистой носа	3,4±0,8	4,7±1,2
Нарушение состояния	1,3±0,5	3,0±1,8
Нормализация температуры	3,0±0,6	4,4±1,1

Приоритетность препарата «Гриппферон, капли в нос» среди разнообразия предлагаемых средств на фармацевтическом рынке обеспечивается следующими его особенностями:

1. прямым воздействием на этиологическую причину заболевания, которое проявляется в существенно более быстром исчезновении ряда клинических симптомов заболевания и сокращении сроков болезни, что особенно важно при лечении таких групп населения, как дети и беременные женщины;
2. широким спектром действия (все респираторные вирусы);
3. практическим отсутствием противопоказаний к применению;
4. отсутствием побочных эффектов.
5. позволяет избежать назначения антибиотиков и антибактериальных химиопрепаратов.

Таблица 5. Продолжительность клинических симптомов ОРВИ при применении препарата «Гриппферон, капли в нос»

Группы больных	Продолжительность клинических симптомов, в днях				Длительность заболевания
	Лихорадочная реакция	Гиперемия зева	Отек слизистой носа	Кашель	
Опытная	3,75±0,61	2,8±0,45	2,6±0,63	2,39±0,93	3,8±0,5
Контрольная	5,93±4,25	4,25±0,63	4,61±0,68	5,22±0,76	5,4±0,9

Список литературы:

1. Гендон Ю.З. Стратегия борьбы с гриппом с помощью вакцин//Бюллетень Вакцинация. – 1999. – №5. – 20-23
2. Учайкин В.Ф. Диагностика, лечение и профилактика гриппа и острых респираторных заболеваний у детей//Пособие для врачей. – 2005. – 2
3. Российский статистический ежегодник Стат Сб М Госкомстат России. – 1998.-32
4. Учайкин В.Ф. Руководство по инфекционным заболеваниям у детей. – 1998. – 582
5. Логинов А.В. рекомендации по иммунизации детей младшего возраста против гриппа//Бюллетень Вакцинация. – 2005. – №3. – 10-15
6. Ершов Ф.И. Взаимосвязь и взаимоотношения между системами интерферона и иммунитета//Система интерферона в норме и при патологии. – 1996. – 88-115
7. Колобухина Л.В. Лечение и профилактика гриппа//Русский медицинский журнал. – 2004. – №17. – 23-26
8. Жаркова Н.Е. Опыт применения Арбидола в клинической практике//русский медицинский журнал. – 2006. – №21. – 28-31