

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА КАГОЦЕЛ® ПРИ ГРИППЕ И ОРВИ У ДЕТЕЙ С 2 ДО 6 ЛЕТ

Ф. С. ХАРЛАМОВА, О. В. КЛАДОВА, Э. М. СЕРГЕЕВА, А. А. ШЕРБАКОВА,
К. П. ЯБЛОНСКАЯ, Т. П. ЛЕГКОВА, Л. И. ФЕЛЬДИКС, Л. А. РОГОВА, О. С. САМСОН, В. Ф. УЧАЙКИН

ГОУ ВПО РОССИЙСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ РОСЗДРАВА ИМ. Н. И. ПИРОГОВА, НИИЭМ ИМ. Н. Ф. ГАМАЛЕИ, МОРОЗОВСКАЯ ДЕТСКАЯ ГОРОДСКАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА, МОСКВА

Проведена оценка клинической эффективности и безопасности препарата Кагоцел® в слепом, сравнительном, плацебо-контролируемом исследовании при гриппе и других острых респираторных вирусных инфекциях у детей в возрасте от 2 до 6 лет в дозе 12 мг (на курс 72 мг).

Показано, что Кагоцел® хорошо переносится детьми, при этом сокращается продолжительность симптомов интоксикации, лихорадки, основных симптомов стенозирующего ларинготрахеита (бронхита), катаральных явлений в носо-ротоглотке, и уменьшаются сроки антибиотикотерапии и пребывания в стационаре. Кагоцел® может быть рекомендован для применения в педиатрической практике для лечения гриппа и ОРВИ у детей с 2-летнего возраста.

Ключевые слова: ОРВИ, грипп, противовирусное средство, Кагоцел, клиническая эффективность и безопасность, дети

УДК 616.921.5:615.03

Контактная информация: Харламова Флора Семеновна — д.м.н., проф. кафедры инфекционных болезней у детей РГМУ; 117049, Москва, 4-й Добрынинский пер., 1, МДГКБ; (495) 236-25-51

CLINICAL EFFICACY OF KAGOCEL® PREPARATION FOR TREATMENT OF INFLUENZA AND ARVI IN CHILDREN AGED 2 TO 6 YEARS

F. S. KHARLAMOVA, O. V. KLADOVA, E. M. SERGEEVA, A. A. SHCHERBAKOVA,
K. P. YABLONSKAYA, T. P. LEGKOVA, L. I. FELDFIKS, L. A. ROGOVA, O. S. SAMSON, V. F. UCHAYKIN

RUSSIAN STATE MEDICAL UNIVERSITY,
RESEARCH INSTITUTE OF EPIDEMIOLOGY AND MICROBIOLOGY NAMED AFTER N.F. GAMALEYA,
MOROZOV CHILDREN'S CLINICAL HOSPITAL, MOSCOW

Blind randomized placebo-controlled study was carried out to estimate the clinical efficacy and safety of Kagocel® preparation in a dose of 12 mg (72 mg per course) at influenza and other acute respiratory viral infections in children aged 2 to 6.

It was proved that Kagocel® is well tolerated by children. The preparation helps shorten the longevity of intoxication symptoms, fever, catarrhal effects in nasopharynx and cardinal symptoms of stenosing laryngotracheitis (bronchitis). The duration of antibiotic therapy and hospital stay is reduced. Kagocel® can be recommended for application in pediatric practice for treatment of ARVI and influenza in children older than 2 years.

Key words: ARVI, influenza, antiviral preparation, Kagocel, clinical efficacy and safety, children

Стабильно высокий уровень заболеваемости гриппом и другими острыми респираторными инфекциями (ОРИ) сохраняется в настоящее время среди всех возрастных групп населения. По данным Федерального Центра гигиены и эпидемиологии ФГУ Роспотребнадзора России в 2008—2009 гг. уровень заболеваемости среди детей в возрасте до 17 лет значительно превосходил таковой у взрослых, при этом дети болели гриппом в 4,5 раза чаще [1].

Грипп и другие острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) у детей, особенно раннего возраста, характеризуются высокой частотой возникновения и более тяжелым течением, нередко с серьезными осложнениями.

В последнее время возвращаются в циркуляцию и появились новые варианты вирусов, такие как вирус гриппа А H5N1, пандемический Калифорния 0409-H1N1-new, метапневмовирус, бокавирус, коронавирусы (CoVNL63, CoVHKU1, CoV SARS), энтеровирус (EV 71). Всемирной организацией здравоохранения в 2009 году была объявлена VI фаза пандемии гриппа А Калифорния 0409-H1N1-new, причиной которой явился реассортант вирусов гриппа птиц, свиньи и человека. Новая гриппозная инфекция, при которой имеет место высокая смертность среди групп риска (детей и пациентов, страдающих хроническими заболеваниями), зарегистрирована более, чем в 100 странах мира.

Особая восприимчивость данной группы населения к гриппу объясняется патогенностью возбудителя, отсутствием специфического иммунитета, ограниченностью пре-

паратом специфического лечения и профилактики. Применение противовирусной терапии при гриппе и других ОРВИ реализуется узким спектром существующих химиопрепаратов, предельностью сроков их назначения (к примеру, осельтамивир активен по отношению к вирусам гриппа только в течение 48 часов от начала заболевания), развивающейся резистентностью к ним, ограниченными возрастными показаниями для использования, а также спектром побочных действий.

Известно, что резистентность к инфекциям зависит от генетически детерминированной активности иммунокомпетентных клеток (ИКК) человека к выработке интерферона (ИФН). Развитие инфекционного процесса при острых респираторных инфекциях реализуется в случае имеющегося дефицита синтеза интерферона и других цитокинов, являющихся гуморальными продуктами ИКК [2—4]. Имунная система детей характеризуется высокой пролиферативной активностью лимфоцитов с преобладанием фракции недифференцированных, «наивных» лимфоцитов, сниженной цитотоксической и ИФН-продуцирующей активностью ИКК [3, 4]. В последние годы изучение роли цитокинов, особенно ИФН, в патогенезе ОРИ явилось основополагающим для осмысления причин тяжелого и осложненного течения этих заболеваний, а также для установления причин формирования особой группы «часто болеющих детей» (ЧБД).

Показано, что у 76,7—90,0% пациентов с наличием фоновой патологии, в том числе у ЧБД с неблагоприятным

аллергоанамнезом и/или хроническими очагами инфекций, имеет место снижение активности всех показателей ИФН статуса [4].

В детском возрасте высокая восприимчивость к возбудителям ОРВИ обусловлена отсутствием иммунологической памяти предыдущих контактов с патогенами. Из-за незрелости иммунитета не происходит адекватного восстановления функциональных характеристик иммунной системы при повторяющихся ОРВИ, при этом выраженная недостаточность системы ИФН определяет тяжесть течения заболевания, его продолжительность и способствует развитию бронхолегочных и других осложнений.

Спектр препаратов ИФН и его индукторов, рекомендованных для лечения гриппа и других ОРВИ у детей, не очень велик и требует достаточного обоснования для рациональной тактики их применения.

Одной из главных проблем лечения гриппа и других ОРВИ у детей является поиск оптимально эффективных и безопасных средств этиотропной, иммуномодулирующей терапии, комплаентной для ребенка. Согласно предъявляемым требованиям, этиотропные препараты должны сочетать в себе свойства ингибитора вирусной репродукции и эффективного стимулятора иммунной защиты организма с целью устранения инертности специфического противовирусного иммунного ответа у детей.

Согласно разработанным критериям назначения препаратов ИФН и его индукторов при гриппе и других ОРВИ, таковые показаны пациентам с умеренным уровнем сывороточного ИФН- α и - γ , а также с исходно низкими показателями спонтанной продукции ИФН- α и - γ ИКК, что имеет место у детей в возрасте от 1 до 6 лет, а также у лиц с аллергопатологией в анамнезе [4].

Отечественный индуктор интерферона — препарат Кагоцел® хорошо зарекомендовал себя в ряде экспериментальных и клинических исследований у взрослых и детей старше 6 лет.

В 2006 г. в НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского противовирусная активность препарата Кагоцел® была изучена в культуре клеток, зараженных высокопатогенным вирусом гриппа А/Н5N1 [5]. В 2007 г. в НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского, в 2008—2009 гг. в ГП ГНЦ «Институт иммунологии ФМБА», и в 2007—2009 гг. в ГОУ ВПО РГМУ Росздрава на кафедре инфекционных болезней у детей были проведены клинические исследования по изучению клинической и профилактической эффективности препарата Кагоцел® при гриппе и ОРВИ у детей старше 6 лет. В 2009 г. доказана его высокая эффективность при пандемическом гриппе А(Н1N1)/Калифорния/04/09 [6—8].

Кроме того, в ходе указанных исследований было отмечено, что препарат Кагоцел® не обладает токсичностью даже при применении в культуре клеток человека в очень высоких дозах [10].

Препарат Кагоцел® (Kagocel®, ООО «НИАРМЕДИК ПЛЮС», Россия, регистрационный номер Р N° 002027/01 —

19.11.07) представляет собой высокомолекулярное соединение, синтезированное на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы и низкомолекулярного природного полифенола, получаемого из растительного сырья (хлопчатник) путем химического синтеза.

Основным механизмом действия препарата Кагоцел® является способность индуцировать образование в организме человека так называемого позднего интерферона, являющегося смесью α - и β -интерферонов, обладающих высокой противовирусной активностью. Препарат Кагоцел® вызывает продукцию интерферона практически во всех популяциях клеток, принимающих участие в противовирусном ответе организма: Т- и В- лимфоцитах, макрофагах, гранулоцитах, фибробластах, эндотелиальных клетках. При приеме внутрь одной дозы препарата Кагоцел® титр интерферона в сыворотке крови достигает максимальных значений через 48 часов. Интерфероновый ответ организма на введение препарата Кагоцел® характеризуется продолжительной (до 4—5 суток) циркуляцией интерферона в кровотоке. Динамика накопления интерферона в кишечнике при приеме внутрь препарата Кагоцел® не совпадает с динамикой титров циркулирующего интерферона. В сыворотке крови продукция интерферона достигает высоких значений лишь через 48 часов после приема препарата Кагоцел®, в то время как в кишечнике максимум продукции интерферона отмечается уже через 4 часа. Препарат Кагоцел® при назначении в терапевтических дозах, не токсичен, не накапливается в организме. Препарат не обладает мутагенными и тератогенными свойствами, не канцерогенен и не обладает эмбриотоксическим действием. Наибольшая эффективность при лечении препаратом Кагоцел® достигается при его назначении не позднее 4-го дня от начала острой инфекции. Из организма препарат выводится, в основном, через кишечник: через 7 суток после приема из организма выводится 88% введенной дозы, в том числе 90% — с фекалиями и 10% — с мочой. В выдыхаемом воздухе препарат не обнаружен [11—13].

Перечисленные свойства препарата Кагоцел® явились обоснованием для возможного его применения у детей более раннего возраста, начиная с 2 лет.

Цель исследования: оценить клиническую эффективность и безопасность препарата Кагоцел® при гриппе и других острых респираторных вирусных инфекциях у детей в возрасте от 2 до 6 лет.

Материалы и методы исследования

Фаза клинического исследования — III (регистрация препарата по новым показаниям — у детей в возрасте от 2 до 6 лет). Дизайн исследования: слепое, сравнительное, плацебо-контролируемое исследование по оценке эффективности и безопасности препарата Кагоцел® для лечения гриппа и других острых респираторных заболеваний у детей.

Всего в исследование было включено 60 детей в возрасте от 2 до 6 лет, у которых на момент поступления в стационар отмечались клинические признаки острой рес-

пираторной вирусной инфекции в форме стенозирующего ларинготрахеита со стенозом гортани 1 степени — у 41 и со 2 степенью стеноза — у 13 детей; у 6 детей был ларингит без признаков стеноза, из них у 4 — в виде ларинготрахеобронхита и у 2 — с признаками бронхообструкции.

Из исследования исключались больные, участвовавшие в других клинических испытаниях в течение последних 4-х недель; больные с повышенной чувствительностью к любому из компонентов препарата Кагоцел®; страдающие хроническими почечными, эндокринными, гематологическими, иммунными, неврологическими, психиатрическими, сердечно-сосудистыми заболеваниями или другими заболеваниями/состояниями, которые, по мнению врача, могут повлиять на результаты исследования; дети, получающие лечение какими-либо иммуномодуляторами в течение 28 дней, предшествующих 1 дню исследования.

Пациенты были распределены по случайному признаку на 2 группы: испытываемая (группа 1) и сравнения (группа 2), по 30 детей в каждой. Дети в группах были сопоставимы по возрасту, полу и клиническим проявлениям ОРВИ.

В первой группе детей в возрасте от 2 до 3 лет было 10, с 3 до 6 — 20; девочек — 12, мальчиков — 18. Стеноз гортани 1 степени был у 19 больных, из них у 3 сочетался с проявлениями бронхообструкции; 2 степень стеноза гортани была у 7 больных и у 4 детей были только симптомы ларингита без признаков стеноза. Рецидивирующий круп был у 6 детей. Из сопутствующей патологии отит был у 4; конъюнктивит — у 1; дисбактериоз — у 3; бронхиальная астма — у 1; гастроэнтерит — у 1. Антибактериальная терапия проводилась у 11 больных в связи с отитом и бронхитом вирусно-бактериальной этиологии.

Во второй группе детей в возрасте от 2 до 3 лет было 17 и старше 3 лет — 13; девочек — 12, мальчиков — 18. Проявления стеноза гортани 1 степени были у 22 больных, из них у одного с признаками бронхообструкции; 2 степень стеноза гортани была у 6 детей. У 6 детей имел место стенозирующий ларинготрахеобронхит. У 2 детей был ларингит без признаков стеноза. Рецидивирующий круп был у 4 больных. Из сопутствующей патологии: отит — у 4 детей; конъюнктивит у — 1; дисбактериоз — у 3; реактивный панкреатит — у 2, кандидоз — у 1. Антибактериальная терапия проводилась у 9 больных в связи с отитом и бронхитом вирусно-бактериальной этиологии.

Лечение прибывает вовремя

НАПРАВЛЕНИЕ РЕЙСА	ПРИЛЕТ ПО РАСП.	СТАТУС
Профилактика	17:00	отменен
Головная боль	18:00	прибыл
Ринит	19:30	прибыл
Озноб	19:50	прибыл
Пикоразна	20:00	прибыл
Лечение	20:30	опаздывает



кагоцел®
противовирусный препарат

Кагоцел® – современный противовирусный препарат для профилактики и лечения ОРВИ и гриппа у детей и взрослых, эффективный даже при назначении в относительно поздние сроки – вплоть до 4-го дня от начала болезни

- Кагоцел® быстро улучшает самочувствие ребенка и достоверно сокращает продолжительность клинических симптомов гриппа и ОРВИ вне зависимости от этиологии заболевания
- Эффективно устраняет стеноз гортани и симптомы ларинготрахеита
- Достоверно укорачивает сроки антибактериальной терапии при лечении осложнений ОРВИ
- Кагоцел® способствует снижению заболеваемости ОРВИ и гриппом у часто болеющих детей
- Кагоцел® хорошо переносится, не вызывает развития побочных эффектов*



Таблица 1. Варианты сочетаний микст-ОРВИ у детей в возрасте от 2 до 6 лет

Этиология	Всего больных n = 26	Группа Кагоцел n = 14	Группа Плацебо n = 12
Бокавирус + РС-вирус	1	1	—
Аденовирус + метапневмовирус	1	1	—
Вирусы гриппа А (H3N2) + В	1	—	1
Метапневмовирус + РС-вирус	3	2	1
Аденовирус + риновирус	1	1	—
Вирус гриппа А (H3N2) + аденовирус	1	—	1
Аденовирус + РС-вирус	3	1	2
Аденовирус + бокавирус	1	1	—
Вирус гриппа А (H1N1) + аденовирус	2	1	1
Вирусы гриппа А (H1N1) + В	1	1	—
Вирусы гриппа А (H1N1) + А (H3N2)	2	1	1
Вирус гриппа В + парагрипп	1	1	—
Вирус гриппа В + метапневмовирус	1	—	1
Вирус гриппа А (H1N1) + парагрипп	1	1	—
Аденовирус + парагрипп	1	1	—
Метапневмовирус + риновирус	2	1	1
Вирус гриппа А (H1N1) + аденовирус + парагрипп	1	—	1
Бокавирус + риновирус	2	—	2

Больные первой группы получали препарат Кагоцел® по 1 таблетке (12 мг) два раза в день в течение первых 2-х дней, затем по 1 таблетке 1 раз в день в течение последующих 2-х дней. Суммарная доза препарата на

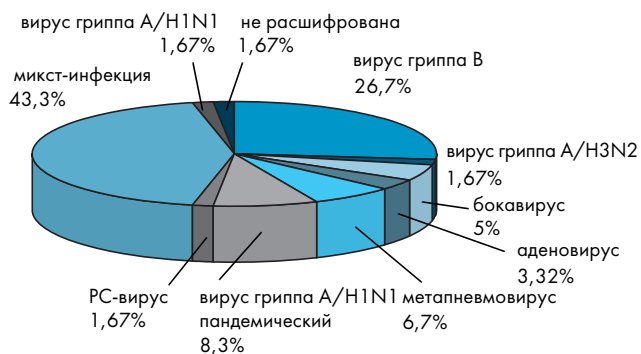


Рисунок 1. Этиологическая структура ОРВИ с ОСЛТ у детей в возрасте от 2 до 6 лет (в январе—марте 2010 г.)

1 пациента за 4 дня составляла 72 мг (6 таблеток), а суточная доза на одного пациента — 24 мг (2 таблетки в день).

Больные второй группы получали плацебо по такой же схеме в течение 4 дней.

Все пациенты, независимо от группы, получали симптоматическое лечение в полном объеме (ингаляции, микстура от кашля, капли в нос, жаропонижающие и десенсибилизирующие средства), за исключением противовирусных препаратов и иммуномодуляторов. По поводу бронхита и отита проводилась антибактериальная терапия антибиотиками широкого спектра действия (цефалоспорины или макролидами).

Учет основных клинических симптомов в соответствии с индивидуальной картой больного проводился до приема препарата (0 день), затем ежедневно в течение 5 дней от начала приема препарата и, при необходимости, на 7 и 9-й дни. У всех больных в 1-й день (до лечения) и на 5-й день (после лечения) исследователи брали: общий анализ крови; общий анализ мочи; биохимический анализ крови. Вирусологическое исследование проводилось у всех больных до назначения терапии, т.е. в первый день (методом ПЦР).

Клиническая эффективность препарата оценивалась на основании частоты и длительности основных симптомов болезни и динамики лабораторных исследований, при этом учитывались сроки нормализации температуры и исчезновения симптомов токсикоза (интоксикации); сроки обратного развития катаральных симптомов, сухого кашля и начала продукции мокроты, ларингита, стеноза гортани и бронхита; возникновения осложнений в процессе лечения.

В показателях безопасности учитывалась вероятность: — нежелательных явлений; — изменения количества эритроцитов и нейтрофилов периферической крови; — повышения уровня печеночных ферментов.

Результаты и их обсуждение

Этиология заболевания была расшифрована методом ПЦР у 59 (98,33%) больных, среди них у 33 (55,03%) была выявлена моноинфекция, у 26 (43,3%) больных диагностирована микст-инфекция и у 1 (1,67%) больного этиология заболевания не была расшифрована. Возбудителями моноинфекции явились: вирус гриппа В — у 16 (26,7%), бокавирус — у 3 (5,0%), вирус гриппа А (H3N2) — у 1 (1,67%); метапневмовирус — у 4 (6,7%), респираторно-синцициальный вирус (РС-вирус) — у 1 (1,67%), вирус гриппа А (H1N1 Калифорния 0409-пандемический) — у 5 (8,3%), аденовирус — у 2 (3,32%), вирус гриппа А (H1N1) — у 1 (1,67%) пациента (табл. 1, рис. 1, 2).

Характерной особенностью клинических проявлений при гриппе, в том числе и пандемическом, были более продолжительные симптомы интоксикации и лихорадки, а также присоединение острого среднего отита; при бокавирусной и метапневмовирусной инфекциях (в моно-

микст-вариантах), в основном, тотально поражались верхние и нижние дыхательные пути с явлениями ларинго- и бронхообструкции. Проявления конъюнктивита характерны были при моно- и микст-вариантах аденовирусной инфекции.

В обеих группах дети в связи с бактериальными осложнениями получали антибактериальные препараты. В группе детей, принимавших Кагоцел®, у 19 (63%) больных лечение шло на фоне симптоматической терапии, у 11 (37%) — в сочетании с антибиотиками, в группе, получавшей плацебо, у 21 (70%) больного в лечении антибиотики отсутствовали и у 9 (30%) — при лечении осложнений ОРЗ были назначены антибактериальные препараты.

В группе детей, получавших Кагоцел® на фоне симптоматической терапии, у всех 19 больных симптомы интоксикации и лихорадки купировались к 5 дню терапии, при этом продолжительность лихорадки в этой группе составила, в среднем, $1,7 \pm 0,4$ дня, а интоксикации — $1,3 \pm 0,4$ дня. В контрольной группе, получавшей плацебо, у 4 из 21 больных (19%) симптомы интоксикации сохранялись до 5 дня терапии, при средней их продолжительности до $2,75 \pm 0,2$, а продолжительность лихорадки — до $2,8 \pm 0,3$ дня (табл. 2).

Продолжительность катаральных явлений достоверно была короче в основной группе в сравнении с группой больных, получавших плацебо, что, в среднем, составило $4,2 \pm 0,2$ дня против $5,9 \pm 0,3$ дня ($p \leq 0,001$) соответственно (табл. 2).

Достоверно различался темп исчезновения сухого кашля и появления продукции мокроты. У больных на фоне приема препарата Кагоцел® исчезновение сухого кашля наступало достоверно быстрее, в сравнении с больными, получавшими плацебо, что составило, в среднем, $4,4 \pm 0,3$ дня против $5,4 \pm 0,3$ дня ($p < 0,001$) соответственно (табл. 2).

Симптомы ларингита исчезали достоверно быстрее у детей, получавших Кагоцел®, в среднем, спустя $3,2 \pm 0,1$ дня, в сравнении с детьми, получавшими плацебо, у которых таковые купировались, в среднем, к $5,2 \pm 0,2$ дня, ($p < 0,001$), (табл. 2).

Симптомы стеноза гортани у детей, получавших Кагоцел®, купировались ко 2 дню терапии у 100% больных при средней продолжительности $1,8 \pm 0,4$ дня, а у детей, получавших плацебо, на 2 день симптомы стеноза гортани сохранялись у 20%, при средней продолжительности $2,4 \pm 0,2$ дня (табл. 2).

На фоне терапии препаратом Кагоцел® количество койко-дней, проведенных детьми в стационаре, достоверно сокращалось в сравнении с таковым при приеме плацебо и составило, в среднем, $4,7 \pm 0,3$ дня против $6,3 \pm 0,3$ дня ($p < 0,05$) соответственно (табл. 2).

Нами прослеживалось влияние препарата Кагоцел® в сравнении с действием плацебо среди детей, получавших в комплексной терапии антибиотика, что было связано с бактериальными осложнениями (отитом и бронхитом). Ре-

Таблица 2. Продолжительность симптомов ОРВИ у детей от 2 до 6 лет, получавших Кагоцел и плацебо ($n = 40$)

Симптомы	Длительность в днях ($M \pm m$)	
	Кагоцел + + симптоматическая терапия ($n = 19$)	Плацебо + + симптоматическая терапия ($n = 21$)
Лихорадка	$1,7 \pm 0,4$	$2,8 \pm 0,3^*$
Интоксикация	$1,3 \pm 0,4$	$2,75 \pm 0,2^{**}$
Катаральные явления	$4,2 \pm 0,2$	$5,9 \pm 0,3^{**}$
Сухой кашель	$4,4 \pm 0,3$	$5,4 \pm 0,3^{**}$
Ларингит	$3,2 \pm 0,1$	$5,2 \pm 0,2^{**}$
Стеноз гортани	$1,8 \pm 0,4$	$2,4 \pm 0,2$
Койко-дни	$4,7 \pm 0,3$	$6,3 \pm 0,3^*$

различия достоверны: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,001$

Таблица 3. Продолжительность симптомов ОРВИ у детей от 2 до 6 лет, получавших Кагоцел и плацебо на фоне антибактериальной терапии по поводу бактериальных осложнений ($n = 20$)

Симптомы	Длительность в днях ($M \pm m$)	
	Кагоцел + антибио- тикотерапия ($n = 11$)	Плацебо + антибио- тикотерапия ($n = 9$)
Лихорадка	$2,9 \pm 0,6$	$4,3 \pm 0,3^*$
Интоксикация	$3,8 \pm 0,3$	$5 \pm 0,7$
Катаральные явления	$5,7 \pm 0,4$	$6,9 \pm 0,5^*$
Сухой кашель	$5,7 \pm 0,3$	$6,8 \pm 0,4^*$
Ларингит	$3 \pm 0,2$	$4,8 \pm 0,3^{**}$
Стеноз гортани	$2,4 \pm 0,1$	$3,2 \pm 0,2^{**}$
Койко-дни	$6,1 \pm 0,3$	$7,3 \pm 0,4^*$

различия достоверны: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,001$

зультаты исследований представлены в таблице 3 и свидетельствуют о достоверном укорочении сроков применения антибиотиков на фоне приема препарата Каго-

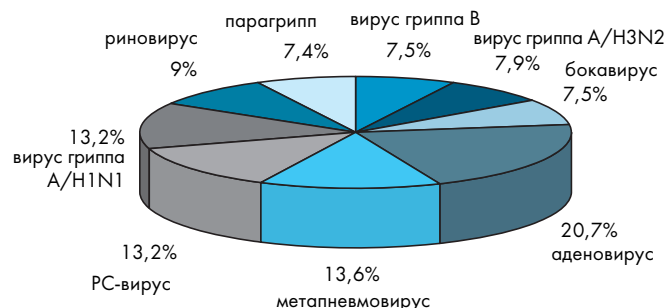


Рисунок 2. Этиологическая структура микст-ОРВИ с ОСЛТ у детей в возрасте от 2 до 6 лет (в январе—марте 2010 г.)

цел® в сравнении с таковыми у детей в группе, принимавших плацебо.

Мы не выявили достоверной зависимости темпа купирования основных клинических симптомов гриппа и ОРВИ от этиологии заболевания (моно- или микст-инфекции) на фоне терапии Кагоцелом.

В процессе терапии у всех больных отмечена хорошая переносимость препарата Кагоцел® при отсутствии побочных реакций, что подтверждалось отсутствием отрицательной динамики в состоянии больных и показателях периферической крови, биохимии крови и общего анализа мочи в динамике наблюдения.

При гриппе и других респираторных вирусных инфекциях развивается выраженная острая иммуносупрессия, сопровождающаяся угнетением системы интерферона.

В случаях массивного заражения, при сниженной сопротивляемости организма (что имеет место при физиологическом иммунодефиците у детей первых лет жизни или дефектности системы интерферона и клеточного иммунитета), неблагоприятной экологической обстановке, стрессах и др. указанные эффекты интерферона оказываются недостаточными для прекращения инфекционного процесса. Развитие заболевания в таком случае сопровождается каскадом цитокиновых реакций — активацией CD4+, CD8+ Т-клеток с последующим развитием специфического Т- и В-клеточного опосредованного иммунитета [14]. Активизируется экспрессия генов рецепторов цитокинов ИЛ-1, ФНО- α , усиливающего зависимость от ИЛ-12 продукцию γ -ИНФ; усиливается цитолитическая активность СТЛ и продукция ИНФ; индуцируется пролиферация NK и CD8+ Т-клеток памяти. Этот этап цитокиновых реакций обладает иммунорегуляторными свойствами, и конечным их результатом является развитие специфического иммунного ответа [15].

Судьба вирусной инфекции напрямую зависит от способности вируса подавлять активацию системы интерферона, тем самым обеспечивается высокая эффективность трансляции вирусных м-РНК. Это можно продемонстрировать на примере гриппозной инфекции [16].

Неструктурный белок вируса гриппа NS1 блокирует сплайсинг пре-мРНК в инфицированных клетках и подавляет ядерный экспорт клеточных РНК в цитоплазму, что приводит к прекращению синтеза белков, необходимых для жизнедеятельности клеток. Кроме того, вирус гриппа обладает пусковыми механизмами апоптоза, центральным звеном которого являются митохондрии, превращающиеся в мишень другого вирус-специфического геномного белка PB1-F2-фактора патогенности вируса гриппа А. В этом случае апоптоз инфицированных клеток выполняет особые функции, направленные не на снижение количества инфицированных клеток, а на снижение числа ИНФ-продуцирующих клеток. Такая схема взаимоотношений системы ИНФ и вирусного агента характерна для многих вирусов [16]. При эффективной репродукции вируса, подавлении синтеза белка и системы ИНФ, клеточная гибель наступает через 20–40 часов после нача-

ла репликации. Особое место среди респираторных вирусов в механизме подавления ранних цитокиновых реакций и ИНФ 1 типа занимает РС-вирус. Этот вирус блокирует внутриклеточную передачу сигналов с рецепторов ИНФ 1 и 2 типов в систему транскрипционных активаторов STAT1,2. РС-вирус подавляет фосфорилирование и активацию транскрипционного фактора STAT2, что приводит к полной блокаде сигнала с рецепторов α/β -ИНФ и не подавляет трансдукцию сигнала с рецепторов γ -ИНФ. Исследования последних лет свидетельствуют об идентификации вирусспецифического белка, блокирующего фактор STAT 1 [17].

Таким образом, патогенное вирусное воздействие на систему интерферона осуществляется на сами ИНФ, их рецепторы, ИНФ-продуцирующие клетки (включая дендритные), пути передачи сигналов ИНФ внутри клеток, транскрипционные факторы, обеспечивающие активацию генов ИНФ и тех генов, которые кодируют белки, индуцируемые ИНФ и обеспечивающие конкретные пути защиты клетки от вирусной инфекции.

Эпителиальные клетки легких слабо реагируют на вирусную инфекцию, продуцируя α/β -ИНФ, ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- α на низком уровне в ответ на вирусное воздействие. Это может служить объяснением легочного тропизма вируса гриппа и других респираторных вирусов к эпителию респираторного тракта. При слабости защиты легочного эпителия компенсаторным механизмом защиты и продукции цитокинов служат макрофаги-моноциты дыхательных путей с наибольшей их потенциальностью у альвеолярных макрофагов. За продукцию ИЛ-12 ответственны дендритные клетки, воздействующие через Toll-рецепторы. Дендритные клетки в значительной степени определяют системный ответ организма на вирусную инфекцию и являются основным источником циркулирующего в крови ИНФ 1 типа. При ОРВИ или гриппе средней тяжести по мере накопления вируса в тканях в организме нарастает индукция ИНФ и врожденный неспецифический иммунный ответ организма на клеточном уровне сдерживает репликацию вируса на ранней стадии, позволяя «выиграть» время и в сжатые сроки активировать адаптивный иммунный ответ, необходимый для элиминации инфекции. В этом процессе имеется критический период. Диапазон между нарастанием титра вируса, цитотоксической активностью NK-клеток, неспецифической защитой и синтезом специфических антител и ЦТЛ очень узок. Именно в этот период решается судьба инфекционного процесса: произойдет ли быстрая элиминация вирусного агента или разовьются опасные для жизни осложнения. При бурном развитии инфекционного процесса отмечается эффект «запаздывания» неспецифического и специфического иммунного ответа при выраженном ингибировании ранних цитокиновых реакций высоко патогенными вирусами, это может происходить так же на фоне исходного иммунодефицитного состояния. Динамика этих процессов имеет принципиальное значение для понимания механизмов действия индукторов интерферона [14, 16].

Ясно, что эффективность их тем выше, чем своевременнее они используются. На примере оценки эффективности препарата Кагоцел® удалось показать темп его воздействия на инфекционный процесс при различных этиологических вариантах ОРВИ у детей с 2-х летнего возраста, и, что очень важно отметить, протекающей с особым синдромом — ларингообструкции, указывающем на исходную иммунопатологию, сопровождающуюся дефицитом интерферонообразования и цитокинов, со сдвигом в Т-клеточном иммунитете в сторону Th2 типа ответа, а также дефицитом в системе мононуклеарных фагоцитов [18].

Заключение

На фоне терапии препаратом Кагоцел® у детей, начиная с 2-х летнего возраста, при ОРВИ и гриппе, независимо от этиологии и клинических проявлений заболевания, достоверно сокращаются продолжительность симптомов интоксикации, лихорадки, катаральных явлений в носо-ротоглотке и основных симптомов стенозирующего ларинготрахеита (бронхита). Кагоцел® способствует повышению показателей α - и γ -интерферонов у больных детей с исходно их низким уровнем (что было показано в предшествующих исследованиях эффективности применения препарата Кагоцел®, проведенных у детей с 6-летнего возраста [19]).

Ни в одном случае применения данного индуктора интерферона не было зарегистрировано побочных эффектов указанной терапии у детей. Препарат хорошо переносится детьми, начиная с 2-х летнего возраста, сокращает сроки антибиотикотерапии, пребывания в стационаре и может быть рекомендован для применения в педиатрической практике для лечения гриппа и ОРВИ у детей с 2-летнего возраста.

Выводы

1. Кагоцел® таблетки 12 мг (на курс 72 мг) эффективен при лечении гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций у детей в возрасте с 2-х лет, независимо от этиологии и клинических симптомов заболевания.

2. При применении препарата Кагоцел® не было зарегистрировано ни одного случая побочных эффектов и нежелательных явлений. Препарат хорошо переносится детьми раннего возраста (начиная с 2-х лет).

Литература:

1. Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях за январь-декабрь 2008 г. в Российской Федерации // Детские инфекции. — 2009. — Т. 8, № 1. — С. 3.

2. Ершов Ф.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств) // Ф.И. Ершов, О.И. Киселев. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. — 368 с.
3. Железникова Г.Ф. Иммунопатогенез осложненного, затяжного или хронического течения инфекций у детей и подходы к иммунокоррекции // Г.Ф. Железникова, В.В. Иванова // Детские инфекции. — 2003. — № 3. — С. 58—61.
4. Образцова Е.В. Препараты интерферона и его индукторы при гриппе и ОРВИ у детей / Е.В. Образцова Л.В. Осидак, Е.Г. Головачева // Детские инфекции. — 2010. — Т. 9, № 1. — С. 35—40.
5. Дерябин П.Г. Инактивирующее действие препарата Кагоцел на инфекционные свойства высокопатогенного штамма вируса гриппа А птиц (H5N1) // Отчет ГУ НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН. — Москва, 2006.
6. О.И. Киселев. Изучение вирусингибирующей активности кагоцела в отношении вируса гриппа А (H1N1)sw // Отчет НИР НИИ гриппа СЗО РАМН. — СПб., 2009.
7. О.И. Киселев. Изучение вирусингибирующей активности кагоцела в комбинации с арбидолом в отношении пандемических изолятов вируса гриппа А (H1N1)sw // Отчет НИР НИИ гриппа СЗО РАМН. — СПб., 2009.
8. Временные методические рекомендации Минздравсоцразвития РФ «Схемы лечения и профилактики гриппа, вызванного высокопатогенным вирусом типа А/Н1N1 для взрослых». № 24—0/10/1—4053 от 30.06.2009 г.
9. Иммуная недостаточность и часто болеющие дети // М.Н. Ярцев и др. // Сб. тематич. статей по проблеме «Часто болеющие дети». — *Materia medica*. — М., 2006. — С. 3—28.
10. Растительные вещества — активные индукторы интерферона в культуре клеток / Ф.И. Ершов, А.М. Сайиткулов, Э.Б. Тазулахова, Х.А. Асламов // Сб.: Интерферон-89. — М., 1989. — С. 37—42.
11. Отчет об изучении общетоксического действия кагоцела на неполовозрелых крыс // ЦХЛС-ВНИХФИ. — Москва, 2002.
12. Отчет об изучении эмбриотоксического и тератогенного действия препарата «Кагоцел» на постнатальный период развития потомства и на генеративную функцию крыс // ГУ НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН. — Москва, 2002.
13. Патент № 2238122. Противовирусный фармацевтический препарат. — Москва, 20.10.2004 г.
14. Ершов Ф.И. Ранние цитокиновые реакции при вирусных инфекциях / Ф.И. Ершов, А.Н. Наровлянский, М.В. Мезенцева // Цитокины и воспаление. — 2004. — Т. 3, № 1. — С. 3—6.
15. Иванова А.М. Эффективность новых высоко- и низкомолекулярных индукторов интерферона при экспериментальных вирусных инфекциях: Автореф. дисс. ... к.б.н. — М., 1991.
16. Influenza A virus lacking the NS1 gene replicates in interferon-deficient systems / A. Garsia-Sastre et al. // *Virology*. — 1998 (Dec. 20). — V. 252 (2). — P. 324—330.
17. Specific inhibition of type 1 interferon signal transduction by respiratory syncytial virus / M. Ramaswamy et al. // *Am. J. of Resp. Cell and Mol. Biol.* — 2004. — V. 30. — P. 893—900.
18. Кладова О.В. Иммунопатогенез, клиника и лечение рецидивирующего крупа у детей: Автореф. дисс. ... д.м.н. — Москва, 2003. — 55 с.
19. Клиническая эффективность кагоцела при ОРВИ со стенозирующим ларинготрахеитом у детей / Ф.С. Харламова и др. // Детские инфекции. — 2008. — № 4. — С. 28—35.