

# ВИФЕРОН®

Бережная защита от вирусов

реклама



Лечение и профилактика широкого спектра вирусных и вирусно-бактериальных инфекций (ОРИ, в том числе грипп, герпесвирусные и урогенитальные инфекции, вирусные гепатиты В, С и D).

- ✓ Разрешен детям с первых дней жизни и будущим мамам — с 14 недели беременности
- ✓ Сочетается с другими противовирусными и антибактериальными препаратами
- ✓ Оригинальная формула ВИФЕРОН®, сочетающая интерферон α-2b и антиоксиданты, обеспечивает высокую противовирусную активность препарата



P N001142/01\*

P N000017/01

P N001142/02

для медицинских работников и фармацевтов



Защищает здоровые клетки от заражения



Восстанавливает баланс иммунной системы

комплексный противовирусный иммуномодулирующий препарат

\* ВИФЕРОН® Мазь — детям с 1 года  
ВИФЕРОН® Суппозитории, Гель



ферон

(499) 193 30 60

viferon.su

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ И ФАРМАЦЕВТОВ

# Вестник

Ежеквартальное издание

# ФЕРОНА



№ 1  
2017



## Выбор профессионалов

## ВИФЕРОН®: 20 ЛЕТ ДОВЕРИЯ

# ВИФЕРОН®

Бережная защита от вирусов



## ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

- Лечение гриппа и других ОРВИ, в том числе осложненных бактериальными инфекциями
- Профилактика гриппа и ОРВИ\*
- Лечение герпетической и других герпесвирусных инфекций (цитомегаловирус, вирус Эпштейна – Барр и др.)
- Лечение урогенитальных инфекций (хламидиоз, уреаплазмоз, трихомониаз, кандидоз, микоплазмоз, гарднереллез, папилломавирусная инфекция)
- Лечение вирусных гепатитов В, С и D

реклама

P N000017/01



P N001142/02

ВИФЕРОН® Суппозитории, Гель

P N001142/01\*\*

\* ВИФЕРОН® Гель.  
\*\* ВИФЕРОН® Мазь – детям с 1 года.



ферон

(499) 193 30 60 | viferon.ru

# ВИФЕРОН® – ДОВЕРИЕ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ<sup>1,2</sup> И ПРИЗНАНИЕ ПРОФЕССИОНАЛОВ



РЕКЛАМА

<sup>1</sup> Здесь и далее — ВИФЕРОН® Суппозитории.  
<sup>2</sup> Лидер среди препаратов, содержащих интерферон альфа-2b, по данным розничного аудита ГЛС и БАД РФ 2016, IMS Health.  
<sup>3</sup> Премия Правительства РФ в области науки и техники за 2001 и 2012 годы.  
<sup>4</sup> ВИФЕРОН® в течение 2 лет, с 2015 по 2016 год, занимал 1-е место среди назначений педиатрами противовирусных препаратов в крупнейших городах России (Москва, Санкт-Петербург, Екатеринбург, Новосибирск, Нижний Новгород, Самара, Ростов-на-Дону, Воронеж, Казань, Уфа, Омск, Пермь). Информация основана на исследованиях, проводимых ООО «Синвейт Комкон», декабрь 2016 года.  
<sup>5</sup> www.cochranelibrary.com  
<sup>6</sup> Заключение Минпромторга России GMP-0017-000022/15 от 16.03.2015.



### Уважаемые коллеги!

Этот номер журнала «Вестник Ферона» мы посвятили теме, которая в последнее время все активнее обсуждается в медицинском сообществе, – основным принципам доказательной медицины.

В медицину внедряются современные сложные технологии, появляются все более точные методы диагностики, разрабатываются новые лекарственные препараты. Это диктует необходимость перехода к новому качеству медицинской практики. В ежедневной работе врача доказательная медицина – это применение в терапии только тех методов, полезность которых клинически доказана и обоснована состоянием больного.

В этом выпуске журнала мы рассказываем об основных документах, регламентирующих оказание медицинской помощи и выбор препаратов для терапии. С гордостью хочется отметить, что в настоящий момент применение препарата ВИФЕРОН® регламентировано 24 федеральными стандартами оказания медицинской помощи у детей и взрослых, утвержденными Минздравом РФ, и 21 клинической рекомендацией, разработанной различными научно-медицинскими профессиональными обществами.

Исследования, проводимые с 1996 года по настоящее время (рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые исследования), подтвердили высокую клиническую эффективность и хорошую переносимость препарата у детей, в том числе у новорожденных и недоношенных, и взрослых, включая беременных женщин. На сегодняшний день проведено 12 полномасштабных клинических плацебо-контролируемых исследований по применению ВИФЕРОН® в педиатрии, инфектологии, гинекологии, дерматовенерологии, урологии; и еще шесть клинических исследований находятся в статусе исполнения.

В этом журнале представлены публикации о применении препарата ВИФЕРОН® при острых респираторных вирусных инфекциях у детей. А также рассказывается об опыте работы с препаратом кафедры детских инфекционных болезней ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Надеемся, что материалы этого и последующих номеров будут полезны в вашей работе!

С уважением,  
главный редактор журнала «Вестник Ферона»,  
научный руководитель компании «Ферон»,  
доктор биологических наук, профессор,  
заслуженный деятель науки РФ **В.В. Малиновская**



**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:**

Главный редактор –  
**В.В. Малиновская**, доктор биологических наук, Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи МЗ РФ  
**Г.А. Галегов**, доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории химиотерапии вирусов, председатель проблемной комиссии химиотерапии вирусов НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского МЗ РФ  
**Т.А. Чеботарева**, доктор медицинских наук, профессор кафедры дет. инф. болезней ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования МЗ РФ, в. н. с. отдела координации исследований Управления организации и координации научной деятельности  
**И.Н. Захарова**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии Российской медицинской академии последипломного образования (РМАПО) МЗ РФ  
**М.В. Дегтярева**, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой неонатологии РНИМУ  
**О.В. Зайцева**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии Московского государственного медико-стоматологического университета  
**Л.Н. Мазанкова**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней Российской медицинской академии последипломного образования (РМАПО) МЗ РФ  
**Г.А. Самсыгина**, доктор медицинских наук, профессор, главный редактор «Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского»  
**Н.А. Малышев**, доктор медицинских наук, профессор, главный специалист по инфекционным болезням Департамента здравоохранения города Москвы

**АДРЕС РЕДАКЦИИ:**

125424, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 73  
 Тел.: 8 (499) 193-07-03  
 e-mail: info@viferon.ru  
 сайт: http://www.viferon.ru  
 Бесплатная тематическая рассылка по специалистам.  
 Зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).  
 Рег. номер: ПИ № ФС77-40988 от 16 июля 2010 г. Тираж 5000 экз.  
 Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции.  
 Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.  
 Отпечатано в типографии ООО «Юнион Принт», 603022, г. Нижний Новгород, ул. Окский Съезд, д. 2

**INTER COLLEGAS / Между коллегами**

**В помощь врачу: основные документы, регламентирующие порядок оказания медицинской помощи** / Варвара Фуфаева.....3

*In aid of the doctor: essential documents regulating healthcare delivery procedures /*

Varvara Fufaeva

**Доказательная база лекарственных препаратов /**

**Инфографика** .....9

*Evidentiary basis for medications / Infographic*

**PERSONA / Персона**

**Арчибальд Кокрейн: в борьбе за эффективность медицины /**

**Анна Вайтсеховская**.....12

*Archibald Cochrane: fighting for the effectiveness of medicine / Anna Vaytsekhovskaya*

**A POSTERIORI / Из опыта**

**Век вирусных инфекций: Актуальная ситуация. Тенденции.**

**Результаты клинических исследований /** Л.Н. Мазанкова.....16

*A century of virus infections: Current situation. Trends. Clinical Findings. / L.N. Mazankova*

**Стандарты и клинические рекомендации препарата**

**ВИФЕРОН®** .....21

*Clinical standards and guidelines of the VIFERON® medication*

**AD NOTAM / Кто что пишет о нас**

**Дайджест публикаций об исследованиях применения**

**препарата ВИФЕРОН®** .....24

*Digest of research publications about the use of VIFERON® medication*

**CONSIILIUM / Консилиум**

**Применение ВИФЕРОН® Гель при острых респираторных**

**вирусных инфекциях у детей /** Л.В. Осидак, Е.В. Образцова,

**Е.Г. Головачева, В.В. Зарубаев, О.И. Афанасьева, К.К. Милькинт** .....26

*Application of VIFERON® gel in the treatment of acute respiratory viral infections in children /*

L.V. Osidak, E.V. Obrazcova, E.G. Golovacheva, V.V. Zarubaev, O.I. Afanaseva, K.K. Milkint

**Современные возможности использования интерферонов**

**в комплексной терапии при острых респираторных вирусных**

**инфекциях у детей /** О.В. Зайцева, Э.Э. Локшина, Л.Н. Мазанкова,

**Т.А. Чеботарева, Н.А. Коровина, Х.И. Курбанова, В.В. Малиновская,**

**Т.С. Гусева, О.В. Паршина**.....36

*Modern capabilities of using interferons in the comprehensive treatment of acute respiratory*

*viral infections in children / O.V. Zaytseva, E.E. Lokshina, L.N. Mazankova, T.A. Chebotareva,*

*N.A. Korovina, H.I. Kurbanova, V.V. Malinovskaya, T.S. Guseva, O.V. Parshina*

**IPSISSIMA VERBA / Слово в слово**

**Кроссворд**.....44

*Crossword*

# В помощь врачу: основные документы, регламентирующие порядок оказания медицинской помощи

ВАРВАРА ФУФАЕВА



Согласно новой концепции здравоохранения в России, закрепленной в законе «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», организация медицинской помощи опирается на такие документы, как «Порядки» и «Стандарты». Их разработка базируется на выборе источников достоверной информации о заболевании и методах его терапии. Документы готовятся на основании предложений профессионального медицинского сообщества той или иной специальности. Порядки и стандарты оказания медицинской помощи утверждаются или обновляются согласно приказам Министерства здравоохранения РФ.

**ПО ЗАКОНУ**

Порядки оказания медицинской помощи регламентируют организационные аспекты каждой врачебной специальности. Действующее законодательство содержит только их структуру, не прописывая определения. Также в законе сказано, что в связи с этим понятием организуется как платная, так и бесплатная медицинская помощь. Однако следует подчеркнуть, что некоторые нормы порядков оказания медицинской помощи носят рекомендательный характер и распространяются только на медицин-



ские организации, входящие в муниципальную и государственную системы здравоохранения.

Также в медучреждениях опираются на стандарты оказания медицинской помощи. Они определяют усредненный набор услуг (включая лекарства и расходные материалы) в лечебном учреждении, гарантированный государством бесплатно, и предназначены для планирования и организации медицинской помощи. На данный момент в медучреждениях стандарты делятся на четыре направления: скорой, специализированной, первичной медико-санитарной и паллиативной помощи помощи.

**В медучреждениях стандарты оказания медицинской помощи делятся на четыре направления: скорой, специализированной, первичной медико-санитарной и паллиативной помощи**

Кроме заверенных законом нормативных документов для сохранения и поддержания здоровья населения, в связи с развитием медицинской науки в медицинском сообществе появилась потребность в создании «руководств к действию», они получили название «Клинические рекомендации», или «Протоколы лечения». На них сегодня мы хотим остановиться подробнее.

#### **КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ / ПРОТОКОЛЫ ЛЕЧЕНИЯ: В НОГУ СО ВРЕМЕНЕМ**

Зачастую в своей деятельности при назначении терапии врачи полагаются на свой опыт и уже сложившуюся систему знаний. Но медицина стремительно развивается: каждый год в мире разрабатываются более эффективные методики лечения, патентуются новые лекарства, в серийное производство поступает более совершенное оборудование. Поэтому возникла необходимость в систематизации новейших достижений и открытий в медицине, именно с ней связано возникновение Клинических рекомендаций или, как их еще называют, Протоколов лечения. Эти документы, основанные на доказанном клиническом опыте, описывают действия врача по диагностике, лечению, реабилитации и профилактике заболеваний, помогают принимать решения по выбору тактики терапии в определенной ситуации, включают в себя критерии качества оказания медицинской помощи. Они уже много лет успешно применяются в Европе и Америке. В последние годы все активнее внедряются и в практику российских специалистов.

Для того чтобы клинические рекомендации были доступны для медработников на всей территории

Порядки оказания медицинской помощи регламентируют организационные аспекты в каждой специальности. Разрабатываются и утверждаются уполномоченным федеральным органом исполнительной власти отдельно для взрослого населения и отдельно для детей.



Стандарты определяют усредненный набор услуг (включая лекарства и расходные материалы) в лечебном учреждении, гарантированный государством бесплатно, и предназначены для планирования и организации медицинской помощи. Они рассматриваются как практическое руководство к действию для врачей и как основание для проведения расчетов оплаты медпомощи. Так как медицинские стандарты являются официальным нормативным актом Минздрава РФ, изложенные в них требования обязательны для исполнения в медучреждениях всех уровней.

страны, Минздравом была осуществлена работа по созданию прототипа Электронного рубрикатора клинических рекомендаций. Об этом сообщается в письме первого заместителя министра здравоохранения Игоря Каграманяна, адресованном главным специалистам Минздрава России. С лета 2016 года в Рубрикаторе уже размещены десятки актуальных протоколов лечения по вопросам оказания медицинской помощи с включенными в них критериями оценки качества медицинской помощи и алгоритмами действий врача.

Согласно ч. 2 ст. 76 ФЗ №323 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» Клинические рекомендации разрабатываются рабочей группой, состоящей из независимых и беспристрастных экспертов, и утверждаются профессиональными не-

**Для того чтобы клинические рекомендации были доступны для медработников, был создан прототип Электронного рубрикатора клинических рекомендаций**

коммерческими организациями по итогам их публичного обсуждения и рецензирования. В России это, Некоммерческое научное общество инфекционистов, Российское общество акушеров-гинекологов, Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины и др.

Например, по вопросам оказания медицинской помощи детям по проблеме ОРВИ и гриппа группа разработчиков насчитывает примерно 40 человек и включает ведущих специалистов России в области инфекционных болезней из разных учреждений и различных ведомств. Ос-





новая работа осуществляется специалистами ФГБУ НИИДИ ФМБА России, но клинические рекомендации проходят процедуру согласования и утверждения, поэтому все члены рабочей группы в той или иной мере участвуют в работе над ними.

Особое значение клинические рекомендации приобретают при редких нозологиях, так как подобные пациенты встречаются нечасто и обширной практики по работе с ними нет. Так, например, врачи-иммунологи впервые в истории России составили клинические рекомендации по диагностике и лечению такого заболевания, как первичный иммунодефицит. Документ был утвержден в феврале 2015 года на XIII Международном конгрессе «Современные проблемы иммунологии, аллергологии и иммунофармакологии».

Сроки обновления клинических рекомендаций – 3 года. Однако не исключено, что в ближайшее время будет принято решение обновлять их чаще.

#### ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА

Клинические рекомендации состоят из тезисов о заболевании или об использовании медицинского вмешательства с указанием степени и уровня рекомендации данного тезиса и поясняющих комментариев. Они должны быть основаны на принципах доказательной медицины. А решение о рекомендации применения лечения должно основываться на имеющихся доказательствах

его эффективности и безопасности. При этом доказательства подвергаются поиску, сравнению и обобщению. Также они обязательно должны содержать полную и объективную информацию о преимуществах и ограничениях различных медицинских вмешательств в соответствии с достижениями медицины. То есть по факту клинические рекомендации должны помочь специалисту в стратегии ведения пациента, при этом выбор методов диагностики и лечения в отношении конкретного пациента определяет врач.

Сегодня доказательная медицина служит двигателем совершенствования клинической практики. На Западе она внедрена во все сферы медицинской деятельности – от принципов общения с пациентами до стратегий диагностики и собственно лечения.

При формировании клинических рекомендаций по ведению отдельных клинических состояний авторы присваивают каждому положению показатель уровня доказательности. Приведем пример из книги Ю.В. Шанина «Клиническая патофизиология»: если существуют публикации, подтверждающие эффективность лечения в ходе грамотно выполненных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), то уровень доказательности выводов, сделанных в результате проведения исследования, будет соответствовать очень низкой вероятности систематической ошибки.

Клинические исследования, на которых основывается методология доказательной медицины, строятся по определенному шаблону. Одним из ключевых принципов доказательной медицины является «двойной слепой метод».

## Сегодня доказательная медицина служит двигателем совершенствования клинической практики

Доказательная медицина<sup>2</sup> – это добросовестное, точное и осмысленное использование лучших результатов клинических исследований для выбора лечения конкретного больного.

Есть и другие методы, например, «исследования без вмешательств», или неинтервенционные исследования (NIS). Главное отличие – лечение пациентов в реальных условиях для исследования эффективности препарата. В клинических исследованиях I–IV фаз эффективность изучаемого препарата исследуется в популяции пациентов, которая была выбрана согласно строгим критериям включения/исключения. По словам, приведенным в презентации доцента кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Г.Н. Кареткиной «Грипп и ОРВИ: лечение в современных условиях. Роль наблюдательных исследований», доказанная эффективность в практике должна иметь большее значение, чем эффективность, продемонстрированная в чистых клинических исследованиях. А основным условием неинтервенционных исследований обозначено невмешательство в решение врача о фармакотерапии в условиях рутинной клинической практики.

Е.А. Вольская в своей статье 2011 года «Основы надлежащей практики неинтервенционных исследований лекарственных препаратов» сообщает о том, что «подобные исследования лекарственных препаратов все чаще иницируются как компаниями-производителями, выступающими в качестве спонсоров, так и научными коллективами и отдельными исследователями в рамках инициативных научно-исследовательских работ. Их проведению способствует простота дизайна, малозатратность, не требуют разрешений регуляторных органов и страхования на случай нанесения вреда здоровью пациента, так как проходят в рамках разрешенной терапии. Для реализации наблюдательных программ не нужно искать опытных врачей-исследователей, достаточно договориться с практикующими врачами о том, чтобы они заносили в анкету данные по исследуемому препарату».

## В начале 1990-х годов была предложена рейтинговая система оценки клинических исследований, где с возрастанием порядкового номера доказательности качество клинических исследований снижается

#### СИСТЕМА ОЦЕНКИ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В начале 1990-х годов была предложена рейтинговая система оценки клинических исследований, где с возрастанием порядкового номера доказательности качество клинических исследований снижается. Цифры (I, II, III, IV) обозначают уровень доказательности результатов научных исследований. Буквы (A, B, C, D) – уровень доказательности принятых рекомендаций.

Система рейтинга рекомендаций в англоязычной литературе обозначается как «сила рекомендаций» (Strength of recommendation). При этом рекомендации, вытекающие из исследований I уровня, обозначаются как A, II уровня – B и т.д. Кроме того, к рекомендациям B относятся экстраполяции из исследований I категории доказательности, а рекомендации C строятся как на основании исследований III уровня доказательности, так и на экстраполяции данных исследований I и II уровня. Таким образом, рекомендации уровня A представляются вполне убедительными, так как опираются на веские доказательства, у рекомендаций уровня B – убедительность относительная, а для рекомендаций уровня C имеющихся доказательств



недостаточно, но и эти рекомендации могут использоваться с учетом определенных обстоятельств. Положения, относимые к уровню D и E, представляются доказанными недостаточно.

Большинство врачебных сообществ и ассоциаций предпочитает опираться в своей практике на уровни достоверности доказательств и убедительности рекомендаций, взятые из зарубежных клинических руководств, зачастую забывая о необходимости их адаптации к условиям практики в России.

Анализ системы оценки достоверности научных доказательств и убедительности рекомендаций, разработанных и используемых в настоящее время за рубежом, рассматривался в обзоре «Системы оценки достоверности научных доказательств и убедительности рекомендаций: сравнительная характеристика и перспективы унификации», подготовленном группой российских специалистов под руководством Н.С. Андреевой из Национального центра по оценке технологий в здравоохранении (НЦ ОТЗ). Это было обусловлено тем, что в России «не все врачи осознают, что до сих пор отсутствует единая система их оценки, а зачастую



и смысл процесса, предшествующего расстановке цифр и букв». В обзоре приведены для сравнительного анализа наиболее известные системы оценки достоверности доказательств и убедительности рекомендаций: SIGN, OCEBM, GRADE, NICE и NHMRC.

Проведенный сравнительный анализ показал, что, несмотря на ряд существенных различий, все системы опираются на одни и те же основополагающие критерии оценки: качественную характеристику (дизайн и методологическое качество исследований), количественную характеристику, или объем (размер эффекта, количество исследований, суммарный объем выборки пациентов) и согласованность доказательств. То есть любую систему оценки можно использовать, переведя ее рекомендации под российский случай и исходя из здравого смысла.

Таким образом, на сегодняшний день доказательная медицина – это подход к медицинской практике, основанный на том, что принятие конкретных решений в отношении лечения больного должно базироваться на четких доказательствах эффективности и безопасности существующих методов лечения, полученных в ходе клинических исследований.

## Уровни достоверности доказательств и убедительности рекомендаций, взятые из зарубежных клинических руководств, должны быть адаптированы к условиям российской практики

1. <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/stranitsa-983>

2. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. // Клиническая эпидемиология: основы доказательной медицины. – М.: Медиасфера. – 2004.

## Доказательная база лекарственных препаратов



В 1990 году термин «доказательная медицина» был предложен Д. Саккетом и его коллегами из Университета Мак-Мастера в Онтарио (Канада).

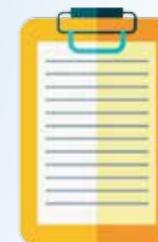


### Порядки оказания медицинской помощи

регламентируют организационные аспекты в каждой специальности.



**Стандарты** определяют усредненный набор услуг (включая лекарства и расходные материалы) в лечебном учреждении, гарантированный государством бесплатно, и предназначены для планирования и организации медицинской помощи.



**Клинические рекомендации** – это периодические положения, помогающие практикующему врачу и пациенту принять правильное решение, касающееся его здоровья, в специфических клинических условиях. Основу составляют клинические исследования и сделанный на их основе систематизированный обзор и метаанализ.

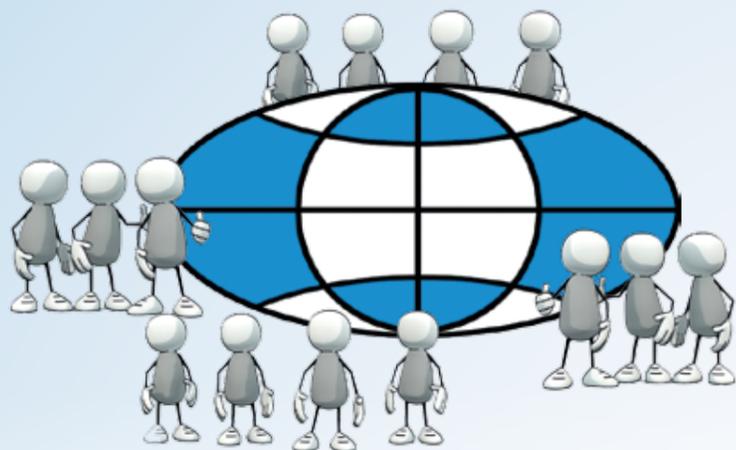
Порядки и стандарты утверждаются Минздравом РФ



**Кокрановское сотрудничество**<sup>1</sup> (англ. Cochrane Collaboration) – международная некоммерческая организация, задача которой – изучение эффективности медицинских технологий с помощью критической оценки, анализа и синтеза результатов научных исследований по строгой систематизированной методологии.

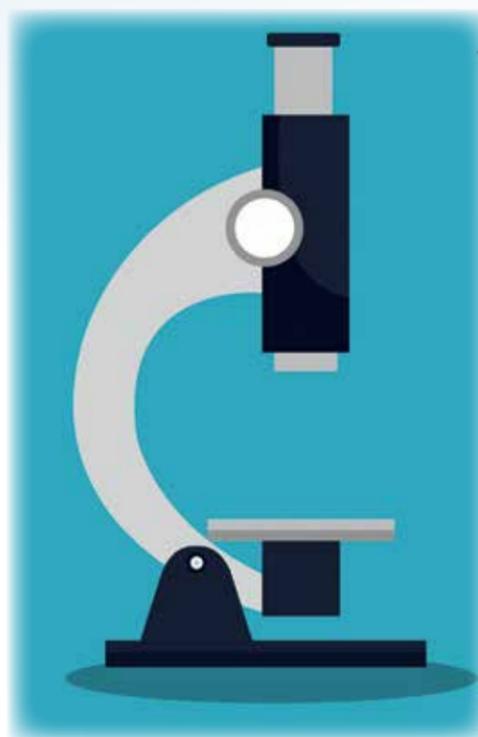


## Исследование



**Многоцентровое<sup>2,3</sup>** – исследование, проводимое одновременно в разных клиниках, но по одному протоколу. Отбор пациентов осуществляется согласно определенным критериям (клиническая картина, лабораторные данные и т.п.). Для большей убедительности сходные исследования могут объединяться, тогда говорят о метаанализе данных.

**Двойное слепое<sup>2,3</sup>** – исследование, в котором ни исследователь, ни испытуемый не знают о том, какое именно лекарство назначено тому или иному испытуемому.



**Неинтервенционные исследования (NIS)<sup>4</sup>** – пострегистрационные наблюдательные исследования, которые проходят после одобрения применения препарата, чтобы можно было оценить его эффективность и безопасность в условиях «реальной жизни».



**Рандомизированное<sup>2,3</sup>** – исследование, при котором его участники случайным образом делятся на группы, в одной из которых проводится исследуемое вмешательство, а в другой (контрольной) применяются стандартные методики или плацебо.

**ТРЕБОВАНИЯ К ПРОВЕДЕНИЮ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ИЗЛОЖЕНЫ В ГЛАВЕ 7 ЗАКОНА №61-ФЗ «ОБ ОБРАЩЕНИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ»**

## Принципы доказательной медицины<sup>5</sup>

В основе доказательной медицины лежит проверка эффективности и безопасности методик диагностики, профилактики и лечения в клинических исследованиях. Под практикой доказательной медицины понимают использование данных, полученных из клинических исследований, в повседневной клинической работе врача.

В большинстве стран стали общепризнанными некоторые правила проведения клинических исследований, изложенные в стандарте GCP (Good Clinical Practice, «Надлежащая клиническая практика»), а также правила производства лекарственных средств (стандарт GMP) и выполнения лабораторных исследований (стандарт GLP).



### GCP

**(Good Clinical Practice, «Надлежащая клиническая практика»)** – международный стандарт этических норм и качества научных исследований, описывающий правила разработки, проведения, ведения документации и отчетности об исследованиях, которые подразумевают участие человека в качестве испытуемого (клинические исследования).

### GMP

**(Good Manufacturing Practice, «Надлежащая производственная практика»)** – система норм, правил и указаний в отношении производства лекарственных средств, медицинских устройств, изделий диагностического назначения, продуктов питания, пищевых добавок и активных ингредиентов.



### GLP

**(Good Laboratory Practice, «Надлежащая лабораторная практика»)** – система норм, правил и указаний, направленных на обеспечение согласованности и достоверности результатов лабораторных исследований.



**Российские правила GCP** – ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика».



**Российские правила GLP** – ГОСТ Р-53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики».



**Российские правила GMP** – ГОСТ Р 52249 «Правила производства и контроль качества лекарственных средств» – являются аналогом европейских Правил GMP ЕС на русском языке. В новой редакции были утверждены приказом Минпромторга России 14 июня 2013 г. №916.

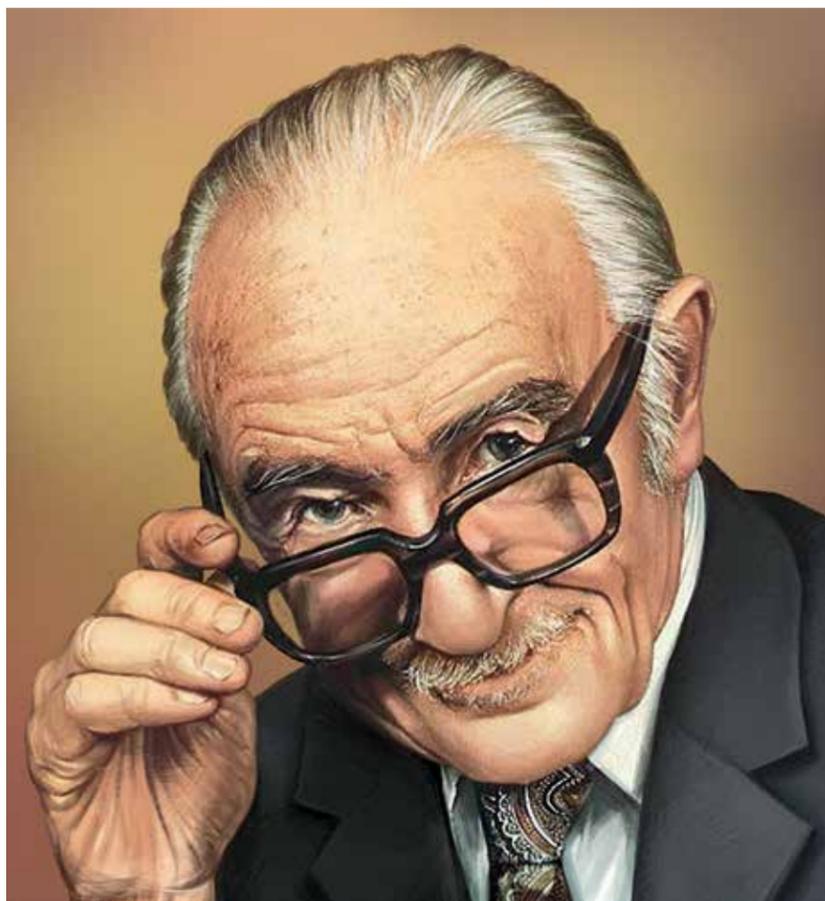
### ИСТОЧНИКИ:

1. <http://www.cochrane.org>
2. Национальный стандарт Российской Федерации. Надлежащая клиническая практика Good Clinical Practice (GCP), ГОСТ Р 52379-2005.
3. Правила клинической практики в Российской Федерации (утв. приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19 июня 2003 г. №266).
4. Вольская Е.А. Основы надлежащей практики неинтервенционных исследований лекарственных препаратов. //Качественная клиническая практика, 2011 г., №1, стр. 19-24.
5. <https://ru.wikipedia.org>



# Арчибальд Кокрейн: в борьбе за эффективность медицины

АННА ВАЙЦЕХОВСКАЯ



**В** XXI веке все большее значение приобретает доказательная медицина – практика принятия решений о лучшем лечении пациента, основанная на систематическом рассмотрении оптимально обоснованных доказательств. Сегодня медики могут почерпнуть актуальную информацию о проведенных в мире рандомизированных кли-

нических исследованиях и эффективности препаратов и методов из единой базы – Кокрейновской библиотеки. Обзоры, входящие в эту базу, составляются квалифицированными учеными из Кокрейновского центра, основанного в Оксфорде в 1992 году. В этой статье мы расскажем о том, кто стоял у истоков создания этого Сотрудничества, профессоре, знаменитом эпидемиологе Арчибальде Кокреине (1909–1988).

## НАЧАЛО ПУТИ

Арчибальд Леман Кокрейн родился в Шотландии в 1909 году. Учился в школе Аппингем в Рутленде, окончил с отличием курс естественных наук в Королевском колледже в Кембридже, посещал курсы в медицинских школах в Вене, Лейдене и Лондоне. В 1933 году была опубликована его первая научная статья. В 1934 году ученый продолжил медицинскую подготовку в больнице Университетского колледжа Лондона.

Во время Второй мировой войны он служил в Медицинском корпусе Королевской армии и на Крите, в Греции, попал в немецкий плен. Диплом медика и знание немецкого языка помогли Арчибальду выжить в концлагере – его назначили главным военным врачом. Там он и провел свое первое исследование, которое он в 1984 году описал в статье «Болезнь в Салониках: мое первое, наихудшее и самое успешное клиническое исследование». Он заметил, что большинство заключенных, как и он сам, страдали частым отеком щиколоток. Врач предположил, что это было вызвано недостатком витаминов и микроэлементов. Кокрейн тайно разделил 20 заключенных на две группы: одна ежедневно получала порцию дрожжей, другая – добавки с витамином С. В группе, которая принимала дрожжи, вскоре состояние здоровья заметно улучшилось. Кокрейн представил немцам результаты своей работы, после чего в рацион заключенных включили дрожжи. Это клиническое исследование можно считать первым рандомизированным контролируемым исследованием (РКИ) в мире.

## В ПОИСКАХ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ

После окончания войны профессор продолжил исследования в области превентивной медицины в Лондонской школе гигиены и тропической медицины. Кокрейн добивался обеспечения высокого показателя эффективности при долгосрочном наблюдении за пациентами. Результаты его многолетних исследований были опубликованы в 1974 и 1986 годах. В 1969 году Кокрейн занял пост директора нового эпидемиологического отделения в Кардифе, которое получило мировую известность за инновационный подход к эпидемиологическим исследованиям и надежность результатов.

Профессора Кокрейна беспокоило отсутствие научных доказательств, обосновывающих ме-

## Итогом многолетней работы Кокрейна стала книга «Действенность и эффективность: случайные размышления о медицинской службе»

дицинские вмешательства. Большое внимание он уделял концепции эффективности и результативности в клинической практике, утверждая, что ни одно вмешательство недопустимо, пока не доказана его эффективность. Итогом его многолетней работы стала книга «Действенность и эффективность: случайные размышления о медицинской службе», опубликованная в 1972 году. Изложенные в ней идеи стали фундаментальными основами проведения современных медицинских исследований. Кокрейн отмечал, что именно рандомизированные клинические исследования с наибольшей вероятностью дают надежную информацию.

В 1972 году ученый предложил провести инвентаризацию медицинских знаний в различных сферах деятельности, отделить факты, известные с позиции РКИ, от тех, которые только предполагаются, систематизировать действие медицинских препаратов и всех медицинских манипуляций. Именно поэтому 1972 год можно считать годом основания доказательной медицины.

В 1974 году под влиянием Кокрейна в Медицинском научном совете в Кардифе началась регистрация всех контролируемых исследований в перинатальной медицине, а в 1976 году Ян Чалмерс из Эдинбургского университета выполнил первый систематический обзор этих исследований. И только спустя четыре года с начала работы, в 1978 году, в Оксфорде был создан первый регистр контролируемых исследований в перинатальной медицине. Кокрейн подчеркивал, что полноценный регистр



всех РКИ поможет клиницистам принимать верные решения.

Исследования Кокрейна и его преданность медицине принесли ему уважение и признание коллег по всему миру. Он был удостоен почетного титула кавалера ордена Британской империи второй степени за его работу в Уэльской национальной медицинской школе (1968). В 1977 году Университет Рочестера присвоил ему почетную докторскую степень. В том же году он стал почетным членом Международной эпидемиологической ассоциации.

Арчибальд Кокрейн продолжал работу и исследования до конца жизни, хотя в последние годы был тяжело болен. Скончался ученый 18 июня 1988 года.

#### КОКРЕЙНОВСКОЕ СОТРУДНИЧЕСТВО

Кокрейновское сотрудничество – одна из крупнейших некоммерческих международных организаций, в которую входит более 37 тыс. ученых из 130 стран. Центры Кокрейновского сотрудничества расположены по всему миру, в РФ координационный центр «Кокрейн Россия» создан на базе Казанского федерального университета.

Задача центра – изучение эффективности медицинских технологий с помощью критической оценки, анализа и синтеза результатов научных исследований по строгой систематизированной методологии. Ученые собирают новейшую достоверную информацию об исследованиях и результатах вмешательств, обобщают результаты РКИ для объективной оценки эффективности медицинских манипуляций. В первую очередь обзоры делаются по тем препаратам

и методам, которые вызвали интерес ведущих медиков по всему миру. Обзор на препарат в Кокрейновской библиотеке служит доказательством его эффективности, признанной ведущими международными специалистами. Важно отметить тот факт, что Кокрейновское сотрудничество – некоммерческая организация, поэтому ее обзоры являются независимыми и объективными.

Результаты исследований публикуются в базе данных центра – Кокрейновской библиотеке. Выпускается официальное цифровое издание «Кокрейновская библиотека» из четырех баз данных:

- база систематических обзоров и протоколов готовящихся обзоров;
- регистр контролируемых испытаний;
- реферативная база данных обзоров по эффективности медицинских вмешательств;
- база данных по методологии обзоров.

Кокрейновское сотрудничество официально взаимодействует со Всемирной организацией здравоохранения. Один из этапов этого сотрудничества – журнал «Библиотека репродуктивного здоровья ВОЗ». Организация также участвует в заседаниях Исполнительного комитета и Всемирной ассамблеи здравоохранения, выполняет информационное обеспечение процесса разработки руководств ВОЗ.

**Кокрейновское сотрудничество – международная некоммерческая организация, ее обзоры являются независимыми и объективными**

## **ВИФЕРОН® – один из немногих отечественных препаратов, научно-исследовательские работы по применению которого помещены в Кокрейновскую библиотеку**

1. Малиновская В.В., Мурзабаева Р.Т. и Брагина Г.С. // **Изменение активности естественных киллеров под влиянием рекомбинантного альфа-2 интерферона у пациентов с острым вирусным гепатитом В** // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 1990. – 67 (5). – С. 97–102.
2. Покровский В.И., Змызгова А.В., Боцвадзе Э.Ш., Андрейчин М.А., Фролов В.М., Мурзабаева Р.Т., Меснянкин А.П., Кокарева Л.Н., Малиновская В.В. // **Оценка терапевтической эффективности генно-инженерного рекомбинантного человеческого альфа-2-интерферона у больных с острым вирусным гепатитом В** // Терапевтический архив. – 1990. – №62 (2). – С. 139–143.
3. Рейзис А.Р., Малиновская В.В., Чехнадзе В.С., Дрондина А.К., Никитина Т.С., Маркарян А.С., Назаренко И.В. и Михайлов М.И. // **Эффективность использования рекомбинантного альфа2-интерферона (реаферон) в сочетании с антиоксидантами у детей с острыми гепатитами В** // Педиатрия. – 1992. – №1. – С. 60–64.
4. Колобухина Л.В., Малиновская В.В., Гатич Р.З., Меркулова Л.Н., Бурцева Е.И., Исаева Е.И., Паршина О.В., Гусева Т.С., Орлова Т.Г. и Воронина Ф.В. // **Оценка эффективности Виферона и Арбидола при гриппе у взрослых** // Вопросы вирусологии. – 2008. №53 (1). – С. 31–33.
5. Гатич Р.З., Колобухина Л.В., Васильев А.Н., Исаева Е.И., Бурцева Е.И., Орлова Т.Г., Воронина Ф.В., Кольцов В.Д. и Малиновская В.В. // **Виферон суппозитории в лечении гриппа у взрослых** // Антибиотики и Химиотерапия. – 2008. – №53 (3–4). – С. 13–17.
6. Васильев А.Н., Гатич Р.З., Колобухина Л.В., Исаева Е.И., Бурцева Е.И., Орлова Т.Г., Воронина Ф.В. и Малиновская В.В. // **Эффективность Виферона при гриппе у взрослых больных** // Антибиотики и Химиотерапия. – 2009. – №54 (3–4). – С. 21.
7. Роговская С.И., Жданов А.В., Логинова Н.С., Файзуллин Л.З., Прилепская В.Н., Ванько Л.В. и Сухих Г.Т. // **Система интерферона у женщин с генитальной папилломавирусной инфекцией, получавших иммуномодулирующей терапии** // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2002. – №134 (5). – С. 463.
8. Семенов Ф.В., Семенов В.Ф., Романова Е.В. и Сорокина Е.В. // **Оценка клинической эффективности Виферон-гель при лечении острого ринофарингита** // Вестник Федеральной оториноларингологии. – 2010. – №3. – С. 57.
9. Зайцев А.А., Кулагина И.Ц., Передельский С.В., Алпенидзе Д.Н. // **Современные возможности фармакотерапии острого бронхита** // Военно-медицинский журнал. – 2011. – №332 (10). – С. 39.



# Век вирусных инфекций: Актуальная ситуация. Тенденции. Результаты клинических исследований

ДОКТОР МЕДИЦИНСКИХ НАУК, ПРОФЕССОР, ЗАСЛУЖЕННЫЙ ВРАЧ РОССИИ, ЗАВЕДУЮЩАЯ КАФЕДРОЙ ДЕТСКИХ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ ФГБОУ ДПО РМАНПО МИНЗДРАВА РОССИИ ЛЮДМИЛА НИКОЛАЕВНА МАЗАНКОВА – ОДИН ИЗ ВЕДУЩИХ СПЕЦИАЛИСТОВ В РФ ПО ПРОБЛЕМАМ ДЕТСКИХ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ С 40-ЛЕТНИМ СТАЖЕМ РАБОТЫ.



**В** течение многих лет на кафедре проводятся научные исследования по детским заболеваниям, а сама Людмила Николаевна – автор исследований по проблемам заболевания желудочно-кишечного тракта и нарушения микробиоценоза у детей, а также более 400 опубликованных научных работ, двух учебников, пяти монографий и 20 методических рекомендаций и учебных пособий. Людмила Николаевна постоянно принимает активное участие в конгрессах педиатров России, стран СНГ и европейских государств, является членом оргкомитета конгресса детских инфекционистов РФ, ассоциации детских инфекционистов России.

Об особенностях эпидемиологической ситуации в текущем «вирусном сезоне» и опыте работы кафедры и ее ведущих специалистов Л.Н. Мазанкова рассказывает нашим читателям.

**Людмила Николаевна, настоящее столетие называют веком вирусных инфекций. С чем это связано?**

Термин «век вирусных инфекций» впервые появился в публикациях ВОЗ в начале XXI века. Он обусловлен тем, что в последнее время отмечается преобладание вирусов в этиологии инфекционных заболеваний. В структуре поражения верхних дыхательных путей доминируют вирусы гриппа, парагриппа, аденовирусы, в структуре кишечных инфекций также стали

## Рост заболеваемости гриппом и ОРВИ обусловлен недостаточным охватом вакцинопрофилактикой, сменой этиологической структуры инфекции и сменой штаммов, которые вызывают эпидемии

преобладать вирусные агенты, такие как ротавирус, норовирус, аденовирус и др. Если говорить о нейроинфекциях, то и при поражениях центральной нервной системы также преобладают энтеровирусы и герпес-вирусы. Именно колоссальная роль вируса в патологии ребенка как острой, так и хронической, и определяет понятие «век вирусных инфекций». Наряду с этим надо также отметить появление новых инфекционных заболеваний, вызванных ранее неизвестными или малоизученными вирусами, такими как вирус Зика и др.

**Заболеваемость вирусными инфекциями часто характеризуется сезонностью, имеет возрастные особенности и, к сожалению, для ряда нозологических форм плохо прогнозируема. Какими эпидемиологическими особенностями ознаменовался уходящий год?**

В Москве, по данным за 2016 год, наиболее высокий уровень заболеваемости зафиксирован по респираторным вирусным инфекциям: гриппу и ОРВИ. По сравнению с 2015 годом при вакцинации почти 35% населения количество заболевших гриппом выросло примерно в 2,5–3 раза, а число детей, которым был поставлен диагноз «ОРВИ», составило 69–70 тыс. на 100 тыс. детского населения. Рост заболеваемости гриппом и ОРВИ связан с тем, что меняется этиологическая структура инфекции, идет смена штаммов, которые



Кафедра детских инфекционных болезней была создана согласно приказу по Центральному институту усовершенствования врачей №489 от 21 декабря 1964 года. Сейчас это кафедра детских инфекционных болезней ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Среди ее научно-исследовательских направлений приоритетом является изучение иммунопатогенеза инфекционных заболеваний у детей – гриппа, ОРВИ, ротавирусной инфекции и нейроинфекций.

Лечебно-консультативная работа осуществляется в Детской городской клинической больнице им. З.А. Башляевой. Сотрудники кафедры работают в тесном контакте с врачами не только инфекционных, но и других отделений больницы. Они постоянно консультируют наиболее тяжелых больных детей в отделениях, включая реанимацию. Профессорско-преподавательский состав кафедры регулярно оказывает помощь врачам в установлении диагноза и определения тактики лечения.

Многолетняя и плодотворная научная, практическая и педагогическая работа по наиболее важным направлениям борьбы с детскими инфекционными заболеваниями позволила кафедре детских инфекционных болезней занять главное место в системе последипломного образования врачей по инфекционным болезням детского возраста в России.



## Ректальные формы выпуска лекарственных средств обладают рядом преимуществ, особенно при применении у детей младшего возраста

вызывают эпидемии, а дополнительным фактором становится недостаточный охват вакцинопрофилактикой. В преддверии наступающего эпидемического сезона 2016/2017 в Москве увеличен охват вакцинацией против гриппа, что позволяет прогнозировать меньший подъем заболеваемости по сравнению с прошлым годом.

Также в 2016 году сохранился высокий уровень заболеваемости ветряной оспой. Зафиксирован рост числа заболевших вирусными диареями, в особенности ротавирусной и но-



ровирусной инфекциями, которые часто диагностируются у детей дошкольного и школьного возраста. Актуальной проблемой остается распространение энтеровирусных инфекций, в частности энтеровирусных менингитов. К сожалению, вакцинации против этого заболевания не существует, поэтому распространение болезни остается неконтролируемым. Продолжает расти количество заболевших коклюшем, что говорит о необходимости менять тактику вакцинопрофилактики детей, вводить схему с ревакцинацией в 6 лет с применением бесклеточной вакцины.

Вакцинация играет огромную роль в снижении количества ряда заболеваний. В частности, за счет высокого уровня применения вакцины среди детей в 2015–2016 годах медикам удалось добиться существенного снижения заболеваемости корью. На данный момент этот диагноз ставится примерно в 0,1% случаев. Благодаря вакцинопрофилактике в последние несколько лет практически не фиксируются краснуха и паротит. В Москве не выявлено ни одного случая заболевания полиомиелитом, вызванного диким штаммом, регистрируются только единичные случаи в некоторых южных регионах страны. Поэтому крайне важно поддерживать уровень вакцинации детей на столь же высоком уровне – не менее 93–95%.

### Препаратам каких групп вы отдаете предпочтение при этиотропной терапии гриппа и ОРИ, а также острых кишечных инфекций? Почему? Имеет ли значение форма лекарственного средства?

Я отдаю предпочтение препаратам, которые обладают иммуномодулирующим действием и широким спектром противовирусной активности, особенно когда речь идет о тактике ведения детей с затяжными персистирующими формами вирусных инфекций. В первую очередь это препараты интерферона.

Что касается лекарственной формы, то при лечении детей, особенно новорожденных и детей младшего возраста, нельзя не отметить ряд преимуществ ректальной формы выпуска. Во-первых, это быстрота действия – препараты незамедлительно всасываются. Скорость их действия сравнима с инъекцией, которая, как известно, является самым оперативным средством доставки ЛС. Во-вторых, они дают возможность дать нужную дозировку – дети бывают нетерпимы к даже обыч-

ным, на взгляд взрослого человека, вкусовым ощущениям и нередко выплевывают часть таблетки или капель/сиропов. В-третьих, это отсутствие у данной группы препаратов негативного влияния на желудок и печень.

### Применение препарата ВИФЕРОН® регламентировано в стандартах и протоколах медицинской помощи. При лечении каких заболеваний вы его применяете?

Я много лет работаю с препаратом ВИФЕРОН®. Этот препарат привлекает тем, что обладает не только противовирусной активностью, но и комплексным воздействием на иммунитет, которое может быть использовано при терапии широкого спектра заболеваний, в том числе при вирусно-бактериальных и бактериальных (грипп, респираторные и герпес-вирусные инфекции, корь, краснуха, гепатит, серозный менингит, клещевой энцефалит). Кроме того, необходимо отметить его протективный эффект при вакцинопрофилактике гриппа: совместное применение вакцины и препарата ВИФЕРОН® дает значительно лучший вакцинальный иммунный эффект. Это особенно важно для детей, у которых есть какая-либо сопутствующая патология, часто болеющих и тех, кто проживает в неблагоприятных экологических условиях, при которых иммунный ответ на вакцинацию может быть снижен.

Если говорить о моем собственном опыте, то я достаточно широко использую ВИФЕРОН® для лечения гриппа, ОРВИ, энтеровирусных заболеваний, а также в терапии детей с персистирующими герпес-вирусными инфекциями в стадии активации и для профилактики реактивации цитомегаловирусной инфекции у детей.

Я нередко назначаю ВИФЕРОН® при кишечных заболеваниях, в частности при ротавирусной инфекции и других вирусных диареях. Он также



используется для лечения персистирующих внутриклеточных инфекций, таких как микоплазменная. При лечении таких заболеваний наряду с антибиотиками очень эффективна тактика ведения пациента с добавлением препарата ВИФЕРОН®, причем не только в остром периоде, но и в периоде реконвалесценции, когда мы назначаем этот препарат длительно, но с перерывами. Эффективность такой тактики доказана, я широко использую ее в своей практике.

ВИФЕРОН® хорошо действует и при лечении часто болеющих детей с патологией рото-, носоглотки, с аденоtonsиллярным синдромом, детей с рецидивирующими ангинами, аденоидитами, тонзиллитами. В остром периоде с антибактериальной терапией, если она показана ребенку, назначение препарата ВИФЕРОН® в комплексе лечения оказывает выраженный иммуномодулирующий эффект. Показано применение препарата ВИФЕРОН® и для лечения детей с хроническими гепатитами. Исследования этих возможностей сейчас активно проводятся, но уже на сегодняшний день результаты говорят об эффективности такой тактики ведения больных и назначения препарата.

«Я широко использую ВИФЕРОН® для лечения гриппа, ОРВИ, энтеровирусных заболеваний»



## «Интерфероны дают поразительный эффект при ротавирусной инфекции»

Помимо назначений ректальной формы суппозитория ВИФЕРОН®, о преимуществах которых я говорила выше, мы активно пользуемся и наружными формами препарата – ВИФЕРОН® Мазь и Гель. Согласно проведенным исследованиям, они не уступают суппозиториям по иммунологическому эффекту. Например, их привлечение в комплекс лечения дает возможность пролонгированной интерферонотерапии у часто болеющих детей. Доказано, что совместное применение суппозитория ВИФЕРОН® и ВИФЕРОН® Гель/Мазь позволяет усилить клинические эффекты проводимой терапии при лечении ряда инфекционных заболеваний.

**Вы являетесь автором более 400 печатных работ. Исследования, проведенные под вашим руководством, полностью соответствуют современным критериям – рандомизированные двойные слепые. В вашем арсенале – участие в многоцентровом РКИ по мази ВИФЕРОН® при гриппе и ОРВИ. Кроме этого, под вашим руководством защище-**

**на диссертационная работа, где проведена оценка препарата ВИФЕРОН® Суппозитории при ротавирусной инфекции. Представьте, пожалуйста, нашим читателям основные результаты этих исследований от первого лица. Такую возможность мы бы не хотели упустить.**

Да, наша кафедра занимается проблемами лечения и профилактики различных инфекционных заболеваний с включением в тактику ведения больных препаратов интерферона. В частности, на кафедре детских инфекционных болезней ГОУ ДПО РМПАПО проводятся масштабные исследования применения и действия препарата ВИФЕРОН®. Первые работы были проведены еще в начале 90-х годов, когда мы изучали эффективность препаратов интерферона при респираторных вирусных инфекциях, применение препарата ВИФЕРОН® в рамках данного исследования показало впечатляющие результаты. Затем появились наработки по использованию препарата при персистирующих инфекциях. Мы фиксируем положительное действие, которое оказывает ВИФЕРОН® и при вирусных, и при бактериальных заболеваниях. Он активирует иммунокомпетентные клетки, а значит, и иммунный ответ организма на тот или иной инфекционный агент. При этом отмечается как клиническая, так и иммунологическая эффективность препарата, связанная с усилением противовирусной и антибактериальной защиты при острых и затяжных инфекционных заболеваниях, а также при нейроинфекциях.

Мы провели несколько клинических исследований в рамках кандидатских диссертаций учеников кафедры с использованием препарата ВИФЕРОН® и при кишечных и нейроинфекциях. При кишечных заболеваниях, особенно при ротавирусной инфекции, интерфероны дают поразительный эффект. Мы увидели не только противовирусное действие, но и положительное влияние препарата ВИФЕРОН® на индукцию интерферона гамма, что способствовало более быстрому клиническому эффекту и санации кишечника от ротавируса. Заметно и профилактическое действие препарата при воздействии на систему фагоцитоза. Ротавирус угнетает фагоцитарную активность, а назначение препарата ВИФЕРОН® способствовало ее активации и предупреждению развития условно-патогенной флоры. Это приводило к устранению нарушений микробиоценоза кишечника и предупреждало развитие глубоких нарушений микрофлоры кишечника у детей раннего возраста.

**Интерферон альфа, входящий в состав препарата ВИФЕРОН®, включен в 24 федеральных стандарта<sup>1</sup> оказания медицинской помощи взрослым и детям, утвержденных Минздравом РФ, и 21 клиническую рекомендацию (протоколы лечения) различных заболеваний у детей и взрослых, в том числе беременных женщин**

Таблица 1. Стандарты оказания медицинской помощи

ДЛЯ ДЕТЕЙ

№пп	Номер приказа <sup>2</sup>	Дата приказа	Дата обновления	Наименование
1	№757н	9 ноября 2012 г.	10 апреля 2015 г.	«Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи детям при гриппе легкой степени тяжести»
2	№1095н/ №1098н	20 декабря 2012 г.	22 мая 2015 г.	«Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при гриппе средней и тяжелой степени тяжести»
3	№1095н/ №1098н	20 декабря 2012 г.	22 мая 2015 г.	«Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при гриппе средней и тяжелой степени тяжести»
4	№764н	9 ноября 2012 г.	16 апреля 2015 г.	«Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при инфекции, вызванной вирусом простого герпеса, средней степени тяжести»
5	№1450н	24 декабря 2012 г.	22 мая 2015 г.	«Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при острых респираторных заболеваниях тяжелой степени тяжести»
6	№876н	9 ноября 2012 г.	17 апреля 2015 г.	«Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при хронических герпес-вирусных инфекциях»
7	№1205н	20 декабря 2012 г.	22 мая 2015 г.	«Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при остром тонзиллите»
8	№1505н	24 декабря 2012 г.	26 мая 2015 г.	«Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при остром тонзиллите»
9	№765н	9 ноября 2012 г.	16 апреля 2015 г.	«Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при кори средней степени тяжести»
10	№769н	9 ноября 2012 г.	16 апреля 2015 г.	«Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при краснухе тяжелой степени тяжести»



11	№779н	9 ноября 2012 г.	16 апреля 2015 г.	«Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при серозном менингите средней степени тяжести»
12	№803н	9 ноября 2012 г.	16 апреля 2015 г.	«Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при менингеальной форме клещевого вирусного энцефалита тяжелой степени тяжести»
13	№819н №817н	9 ноября 2012 г.	17 апреля 2015 г.	«Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при геморрагической лихорадке с почечным синдромом легкой и средней степени тяжести»
14	№826н №827н	9 ноября 2012 г.	21 апреля 2015 г.	«Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при остром вирусном гепатите С легкой и средней степени тяжести»
15	№877н	9 ноября 2012 г.	21 апреля 2015 г.	«Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при хронических вирусных гепатитах»
16	№1128н	20 декабря 2012 г.	23 апреля 2015 г.	«Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при хронических вирусных гепатитах (в дневном стационаре)»
17	№1365н	24 декабря 2012 г.	27 апреля 2015 г.	«Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при хронических вирусных гепатитах средней степени тяжести»

**У ВЗРОСЛЫХ**

№	Номер приказа	Дата	Наименование	Категория пациента	Условия оказания помощи
1	Приложение к Приказу МЗ РФ №733н и 679	9 ноября 2012 г. Обновлено 16 апреля 2015 г.	Стандарт специализированной медицинской помощи при остром вирусном гепатите С средней и тяжелой степени тяжести	Взрослые	Стационар
2	Приложение к Приказу МЗ РФ №685н	7 ноября 2012 г.	Стандарт специализированной медицинской помощи при хроническом вирусном гепатите С	Взрослые	Стационар

**Таблица 2. Клинические рекомендации (протоколы лечения) оказания медицинской помощи<sup>3</sup>**

1	Клинические рекомендации [проект] по диагностике, лечению и профилактике врожденной цитомегаловирусной инфекции.
2	Клинические рекомендации [проект] по диагностике, лечению и профилактике врожденной инфекции, вызванной вирусами простого герпеса.
3	Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с острой респираторной вирусной инфекцией (острый назофарингит). Актуализированы и согласованы с главным внештатным специалистом по инфекционным болезням у детей Минздрава России в сентябре 2014 г., рассмотрены, утверждены на XVI-II Конгрессе педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» 14 февраля 2015 г., размещены на сайте МЗ РФ, обновление от 03.02.2016.

4	Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям, больным гриппом. Заседание профильной комиссии 9 октября 2013 г.	91500.11. J10J10. J110.8J11J11. J11.801-2013
5	Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям, больным парагриппом. Заседание профильной комиссии 9 октября 2013 г.	91500.11. J00J04. J1J04.2J05. OJ06. OJ06.8 J06.9 J12.2 J20.4 J21.801-2013
6	Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям, больным аденовирусной инфекцией. Заседание профильной комиссии 9 октября 2013 г.	91500.11. A87.1B97.0A85. J1J2.0B30.1B30.2B34.0A08. 2J00J04. J1J04.2J06J06. OJ06.901-2013
7	Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям, больным инфекционным мононуклеозом. Заседание профильной комиссии 9 октября 2013 г.	91500.11. B27.0 01-2013
8	Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям, больным острым вирусным гепатитом В. Заседание профильной комиссии 9 октября 2013 г.	91500.11.B16.901-2013
9	Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям, больным ротавирусной инфекцией. Утверждены на заседании Профильной комиссии 9 октября 2015 г.	91500.11.B01.9B01. 0B01.1B01.801-2015
10	Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям, больным ветряной оспой. Утверждены на заседании Профильной комиссии 9 октября 2015 г.	91500.11.B00.0B00.1B00.2B0 0.7B00.8B00.9A60A60.0A6 0.1A60.9 01-2015
11	Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям, больным инфекцией, вызванной вирусом простого герпеса. Утверждены на заседании Профильной комиссии 9 октября 2015 г.	91500.11.B00.0B00.1B00.2B0 0.7B00.8B00.9A60A60.0A6 0.1A60.9 01-2015
12	Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям, больным корью. Утверждены на заседании Профильной комиссии 9 октября 2015 г.	91500.11.B 05B 05.0 B 05.1B 05.2B 05.3B 05.4B 05.8B 05.901-2015
13	Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям, больным краснухой. Утверждены на заседании Профильной комиссии 9 октября 2015 г.	91500.11.B 06B 06.0B 06.8B 06.901-2015
14	Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям больным с клинической ситуацией. «Вакцинопрофилактика часто и длительно болеющих детей». Утверждены на заседании Профильной комиссии 9 октября 2015 г.	91500.11.-01-2015
15	Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям, больным цитомегаловирусной инфекцией. Утверждены на заседании Профильной комиссии 9 октября 2015 г.	91500.11. P35.1B25.0B25. 1B25.8B25.9B27.1 01-2015
16	Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике гриппа у беременных. Утверждены на заседании Пленума правления Национального научного общества инфекционистов 30 октября 2014 г. Рекомендованы Роспотребнадзором.	91500.11 J10 . 01-2014
17	Клинические рекомендации «Ветряная оспа у взрослых». Утверждены на заседании Пленума правления Национального научного общества инфекционистов 30 октября 2014 г.	91500.11 B01 B01.0(G02.0*) B01.1+(G05.1*) B01.2+ (J17.1*) B01.8 B01.9 P35.8 01-2014
18	Клинические рекомендации «Простой герпес у взрослых». Утверждены на заседании Пленума правления Национального научного общества инфекционистов 30 октября 2014 г.	91500.11 B00 B00.0 B00.1 B00.2 B00.3+ (G02.0*) B00.4+ (G05.1*) B00.5+ (H13.1*, H03.1*, H22.0*, 19.1*) B00.7 B00.8 (K77.*0) B00.9 A60 A60.0 +(N77.0- N77.1*), + (N51.-*) A60.1 A60.9 P35.2 01-2014
19	Клинические рекомендации «Опоясывающий лишай [herpes zoster] взрослых». Утверждены на заседании Пленума правления Национального научного общества инфекционистов 30 октября 2014 г.	91500.11 B02 B02.0 (G05.1*) B02.1 (G02.0*) B02.2 B02.3 B02.7 B02.8 B02.9 01-2014
20	Клинические рекомендации «Инфекционный мононуклеоз у взрослых». Утверждены на заседании Пленума правления Национального научного общества инфекционистов 30 октября 2014 г.	91500.11 B27 B27.0 B27.1B27.8 B27.9 D82.3 01-2014
21	Клинические рекомендации «Клещевой вирусный энцефалит у взрослых». Утверждены на заседании Пленума правления Национального научного общества инфекционистов 30 октября 2014 г.	91500.11 A84 01-2014

1. <http://www.rosminzdrav.ru>  
 2. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
 3. <http://www.raspm.ru>; <http://www.niidi.ru>; <http://www.pediatr-russia.ru>; <http://www.nnoi.ru>



**О.В. Шамшева**

**Какая стратегия остановит грипп**

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. Н.И. ПИРОГОВА МЗ РФ

По данным ВОЗ, более 10% населения планеты ежегодно болеет гриппом и 250–500 тыс. человек умирают от гриппа и его осложнений, что диктует необходимость усовершенствования профилактической и лечебной тактики. Вакцинопрофилактика является важным мероприятием общественного здравоохранения в борьбе как с сезонными эпидемиями, так и с пандемическим гриппом. Другим направлением указанной стратегии является широкое применение препаратов интерферона (ИФН) в клинической практике, как для лечения, так и профилактики гриппа и ОРВИ благодаря широкому спектру их противовирусной активности. Применение препарата ВИФЕРОН®, оригинальная формула которого содержит интерферон альфа-2в и антиоксиданты, обладает рядом преимуществ при лечении гриппа.

Наличие в составе препарата ВИФЕРОН® мембраностабилизирующих компонентов –

антиоксидантов (витаминов Е и С) – оказывает нормализующий эффект на соотношение ПОЛ-АОА в плазме крови и препятствует ускоренной инактивации и катаболизму ИФН, тем самым повышая в 10–14 раз противовирусную активность входящего в состав ВИФЕРОН® рекомбинантного интерферона альфа-2в. Кроме того, достигается усиление иммуномодулирующего действия ИФН на Т и В лимфоциты, нормализуется уровень IgE, полностью исключаются побочные эффекты, характерные для парентерально вводимых ИФН-2.

При выборе конкретного препарата необходимо обращать внимание не только на его фармакологическую активность, но и на возрастные ограничения. ВИФЕРОН® разрешен к применению не только у взрослых, в том числе и у беременных с 14-й недели беременности, но и у детей, начиная с периода новорожденности (как доношенных, так и недоношенных).

**П.Г. Дерябин, Г.А. Галегов**

**Оценка эффективности интерферона альфа-2в в комбинации с антиоксидантами в отношении вируса гриппа птиц А(Н7N9) in vitro**

ФНИЦ ЭПИДЕМИОЛОГИИ И МИКРОБИОЛОГИИ ИМЕНИ Н.Ф. ГАМАЛЕИ МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

В настоящий момент ВОЗ зафиксированы несколько вариантов вирусов гриппа птиц, способных инфицировать человека: штаммы вируса гриппа птиц А(Н5N1) и А(Н7N9).

Проведенные исследования наглядно демонстрируют наличие противовирусного действия интерферона альфа-2в человеческого рекомбинантного (препарат ВИФЕРОН®) в отношении вируса гриппа птиц А(Н7N9). При анализе эффекта комбинированного применения антиоксидантов и интерферона альфа-2в путем расчета Фракционного ингибирующего коэффициента (ФИК) получены данные, демонстри-

рующие явно выраженный синергидный эффект для всех комбинаций, причем максимальный синергидный эффект наблюдали при комбинировании с альфа-токоферола ацетатом (витамином Е). Чуть менее выраженный синергидный эффект наблюдали при совместном применении интерферона альфа-2в и аскорбиновой кислоты (витамина С). Применение интерферона альфа-2в в комбинации с антиоксидантами (препарат ВИФЕРОН®) повышает его эффективность в отношении вируса гриппа птиц А/Аnhui/2013 (Н7N9) в 8 раз, до величины химиотерапевтического индекса 128.

**З.С. Макарова, В.А. Доскин, В.В. Малиновская, В.В. Парфенов**

**Применение мази ВИФЕРОН® для профилактики ОРВИ у детей**

ФГБОУ ДПО «РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ» МЗ РФ, Москва  
ФНИЦ «ЭПИДЕМИОЛОГИИ И МИКРОБИОЛОГИИ ИМЕНИ Н.Ф. ГАМАЛЕИ» МЗ РФ, Москва

Острые респираторные вирусные инфекции занимают ведущее место в статистике заболеваемости детей. На фоне ОРВИ могут развиваться бактериальные осложнения в виде пневмонии, отита, синусита и т.д.

Под динамическим наблюдением в течение от 1 до 3 лет находилось 350 детей в возрасте от 3 месяцев до 7 лет. Основными задачами исследования явились разработка схем и методов профилактического использования мази ВИФЕРОН® Мазь, а также оценка эффективности ее применения. В процессе работы установлены сезонные изменения интерферонотеза, а также отсутствие подобной динамики у часто болеющих детей, у которых наблюда-

ется круглогодичная депрессия системы противовирусной защиты. Мазь ВИФЕРОН® Мазь вводилась по разработанному методу интраназально 2 раза в день в суточной дозе 1 г, первые две недели ежедневно, последующие 2–4 недели – 3 раза в неделю. Выявлены интерферонкорректирующее и иммуномодулирующее действия препарата, существенное положительное влияние его на сокращение эпизодов заболеваемости ОРВИ, в том числе в период адаптации к дошкольному учреждению и при проведении курсов иммунореабилитации у часто болеющих детей. Наиболее выраженный клинический и иммуномодулирующий эффекты получены у детей раннего возраста.

**Урожайный 2016: ООО «ФЕРОН» награжден премиями «Золотая ступка» и Russian Pharma Awards 2016**



«Золотая ступка»



Russian Pharma Awards



В. Марченкова, директор по маркетингу ООО «Ферон», и Д. Герасимов, начальник отдела развития продаж и коммерческой политики ООО «ФЕРОН»

16 ноября 2016 года в БКЗ «Голден Палас» состоялась торжественная церемония награждения лауреатов Российской национальной медико-фармацевтической премии «Золотая ступка». По решению Попечительского совета в этом году в номинации «Препарат года» в подноминации «Противовирусные препараты» премия присуждена препарату ВИФЕРОН®.

Вторая награда – высокая оценка экспертов и практикующих врачей в рамках 5-й ежегодной премии в области фармации и медицины Russian Pharma Awards 2016. ВИФЕРОН® занял 2-е место в номинации «Иммуномодулятор выбора в острый период респираторной инфекции у часто болеющих детей».

В 2016 году медицинское и фармацевтическое сообщество в очередной раз подтвердило особый статус и значимость препарата ВИФЕРОН®: он получил сразу две авторитетные премии профессионального сообщества.



# Применение ВИФЕРОН® Гель при острых респираторных вирусных инфекциях у детей

Е.В. ОБРАЗЦОВА, Л.В. ОСИДАК, Е.Г. ГОЛОВACHEVA, В.В. ЗАРУБАЕВ, О.И. АФАНАСЬЕВА, К.К. МИЛЬКИНТ

НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ГРИППА СЗО РАМН

**Р**езюме. Изучена лечебная эффективность новой лекарственной формы препарата ВИФЕРОН® в виде геля, используемой для смазывания носовых ходов и миндалин детей с ОРВИ. Установлено, что применение этой формы, так же как и ВИФЕРОН® в виде суппозитория, способствует сокращению продолжительности всех клинических проявлений инфекционного процесса. Доказано, что применение ВИФЕРОН® Гель достоверно способствует сокращению периода выделения вирусных антигенов; повышению уровня sIgA в носовых секретах, восстановлению функционирования эндогенной системы ИФН; снижению уровня провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-8, TNF- $\alpha$ ) в сыворотке крови; нормализации баланса показателей в системе ПОЛ-АОЗ.

**Ключевые слова:** интерферон; дети; ВИФЕРОН®; острые респираторные инфекции.

Актуальность проблемы гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) определяется стабильно высоким уровнем заболеваемости этими инфекциями среди всех возрастных групп населения, особенно среди детей, их полиэтиологичностью, появлением новых вирусов (грипп типа А (H1N1 v, H5N1), коронавирус, энтеровирус) с изменением их структуры и свойств, которые являются причиной вспышек

и пандемий тяжелых заболеваний с высокой летальностью. Выраженность и скорость развития клинических проявлений ОРВИ обусловлены как свойствами возбудителя и массивностью инвазии, так и активностью факторов иммунной защиты, инициирующих сложную систему защитно-приспособительных реакций, направленных на ограничение репродукции возбудителя и последующую его элиминацию. Ведущая роль в противовирусной защите на первых этапах заболевания принадлежит системе интерферонов (IFN) – естественных цитокинов, обладающих способностью подавления репликации множества РНК и ДНК-содержащих вирусов. IFN, стимулируя формирование клеточной резистентности, образуют защитный барьер на пути вирусов намного раньше специфических иммунных механизмов [4]. Поэтому наиболее актуальным представляется поиск новых лекарственных форм интерферон-содержащих препаратов для лечения ОРВИ с различными путями их введения. Целью настоящего исследования явилась оценка лечебной эффективности и безопасности лекарственной формы препарата ВИФЕРОН® Гель для местного применения в терапии ОРВИ у детей.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Было проведено открытое рандомизированное сравнительное клиническое исследование в параллельных группах эффективности препарата ВИФЕРОН® Гель для местного применения,

у детей, госпитализированных по поводу ОРВИ различной этиологии, включая грипп, в базовые для НИИ гриппа СЗО РАМН отделения острых респираторных инфекций. Оценка лечебной эффективности препаратов осуществляли согласно регламентированному стандарту требований ВОЗ, Европейским предписаниям по GCP и директивам Фармкомитета МЗ РФ для проведения рандомизированных клинических испытаний [5]. На проведение исследования было получено заключение этической комиссии института, а также письменное информированное согласие родителей или законных представителей ребенка. Методом случайной выборки (по очередности поступления) были сформированы две группы детей в возрасте от 4 месяцев до 17 лет, поступавших в стационар с клиникой ОРВИ и температурой тела выше 37,5 °С в первые два дня болезни. Обе группы (по 50 человек каждая) были сопоставимы по возрасту, полу, срокам и тяжести заболевания. Пациенты, вошедшие в состав 1-й группы, получали препарат ВИФЕРОН® Гель для местного применения, а 2-ю (контрольную) группу составили больные, получающие только базисную симптоматическую терапию. ВИФЕРОН® (гель с активностью 36 000 МЕ/мл) зарегистрирован в МЗ РФ (регистрационное удостоверение №001142/02 – от 27.01.2005 г.) наносился тампоном на поверхность слизистой носа и миндалин три раза в день. Длительность терапии составила 7–10 дней. Этиологию заболевания устанавливали с помощью прямого иммунофлюоресцентного экспресс-метода (ИФЛ) обнаружения антигенов возбудителей в эпителиальных клетках слизистой носовых ходов с последующим серологическим подтверждением в РСК, РТГА, РНГА, ИФА [6, 8]. Оценка лечебной эффективности препарата ВИФЕРОН® Гель осуществляли путем сравнительного анализа данных клинико-лабораторного обследования пациентов, получавших данный препарат и вошедших в состав контрольной группы. Оценивали выраженность и продолжительность всех симптомов заболевания: температурной реакции и признаков интоксикации, катаральных явлений в носоглотке и физикальных изменений в легких. Дополнительным методом оценки лечебной эффективности терапии ВИФЕРОН® Гель являлось изучение его влияния на динамику показателей лабораторных исследований: клинического анализа крови и мочи (ОАК и ОАМ), иммунологических (содержания sIgA в носовых смывах и общего IgE в сыворотке крови; интерлейкинов-1 $\beta$ , 8,



TNF- $\alpha$ ; интерферонов- $\alpha$  и  $\gamma$  (циркулирующих в сыворотке крови, а также спонтанной (СП) и индуцированной продукции (ИП) их in vitro) [7, 1]. Кроме того, определялись показатели активности системы ПОЛ-АОЗ: содержание суммарного антиоксидантного индекса (ОАО) и У всех детей, включенных в исследование, начало заболевания было острым с внезапным повышением темпе-

## Ведущая роль в противовирусной защите на первых этапах заболевания принадлежит системе интерферонов



ратуры тела  $\geq 37,5$  °С, которая примерно в 30,0% случаев достигала  $\geq 38,6$  °С, развитием симптомов интоксикации в виде недомогания, адинамии и снижения аппетита, а у каждого третьего ребенка – головной боли и рвоты. Статистическая обработка полученных данных проводилась на ПК Pentium III с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel 2000, Stat Soft Statistica v 6.0 [2]. В предшествующем исследовании (2009) В.В. Зарубаевым и соавт. (НИИ гриппа СЗО РАМН, 2009) было проведено изучение противовирусной активности препарата ВИФЕРОН® Гель в отношении вируса гриппа А/Н1N1/Калифорния/04/09 по результатам реакции гемагглютинации с куриными эритроцитами в бесклеточной среде и на клеточных культурах MDCK (АТСС ССL 34). Было показано, что ВИФЕРОН® Гель проявляет дозозависимую противовирусную активность в отношении пандемического вируса гриппа А/California/7/09 (H1N1), снижая его титр в первом пассаже в концентрации 250 МЕ/мл и выше. Помимо этого

## Гелевая форма ВИФЕРОН® – перспективное средство лечения ранних стадий гриппозной инфекции

препарат снижал не только уровень репродукции самого вируса, но и инфекционность вирусного потомства, что было выявлено при титровании вируса во втором пассаже. Полученные данные позволяют рассматривать гелевую форму ВИФЕРОН® как перспективное средство лечения ранних стадий гриппозной инфекции, вызванной в том числе и пандемическим вирусом.

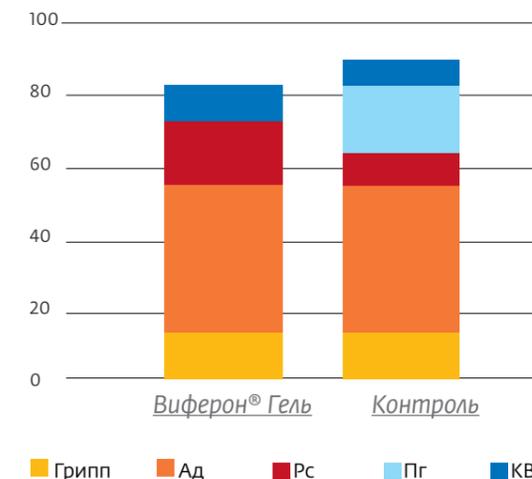
Таблица 1. Характеристика наблюдаемых групп детей при исследовании лечебной эффективности ВИФЕРОН® Гель

Признак		Частота признака в наблюдаемых группах детей (абс./%)	
		ВИФЕРОН® Гель, n=50	контроль, n=50
Возраст	≤12 мес.	7/14,0	9/18,0
	1–2 года	14/28,0	12/24,0
	3–6 лет	17/34,0	13/26,0
	7–18 лет	12/24,0	16/32,0
Пол	Мальчики	34/68,0	30/60,0
	Девочки	16/32,0	20/40,0
Диагноз	ОРВИ	21/42,0	19/38,0
	ОРВИ, ОСЛТ	15/30,0	16/32,0
	ОРВИ, бронхит	14/28,0	15/30,0
Осложнения	ЛОР (отит, синусит)	8/16,0	7/14,0
	Носовое кровотечение	1/2,0	6/12,0
	Конъюнктивит	10/20,0	7/14,0
Фооновое состояние	ЧБД	14/28,0	10/20,0
	Аллергопатология	10/20,0	6/12,0
	Без патологии	23/46,0	22/44,0

ОСЛТ — острый стенозирующий ларинготрахеит, ЧБД — часто болеющие дети.



Рис. 1 Удельный вес возбудителей ОРВИ при исследовании лечебной эффективности ВИФЕРОН® Гель



начало заболевания было острым с внезапным повышением температуры тела  $\geq 37,5$  °С, которая примерно в 30,0% случаев достигала  $\geq 38,6$  °С, развитием симптомов интоксикации в виде недомогания, адинамии и снижения аппетита, а у каждого третьего ребенка – головной боли и рвоты. В этиологии заболевания, установленной у большинства детей основной (92,0%) и контрольной (82,0%) групп доминировало участие антигенов гриппа и аденовирусов в виде моноинфекции или в сочетании друг с другом, при этом нередко (34,0 и 16,0% случаев соответственно) удавалось доказать участие нескольких ( $\geq 3$ ) возбудителей (рис. 1). Проведенные наблюдения показали, что использование в терапии детей с ОРВИ лекарственной формы

### ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП

В возрастной структуре пациентов, вошедших в исследование, в обеих группах преобладали дети первых трех лет жизни (76,0 и 74,0% соответственно), преимущественно мальчики (табл. 1). В диагнозе доминировали ОРВИ с поражением верхнего отдела дыхательного тракта, при этом у всех детей отмечались катаральные явления со стороны носоглотки (признаки ринофарингита и/или ларинготрахеита). В трети случаев у детей обеих групп наблюдался острый стенозирующий ларинготрахеит (ОСЛТ) или бронхит, иногда с развитием бронхообструктивного синдрома (БОС). У 16% детей основной и 14,0% контрольной группы регистрировались осложнения со стороны лор-органов в виде отитов или синуситов. У каждого второго ребенка имела фоновая патология (ЧБД, дермато- или респираторный аллергоз). В целом по основным признакам – полу, возрасту, срокам развития болезни, нозологическому диагнозу, формам тяжести и клиническим симптомам – сравниваемые группы детей были сопоставимы. У всех детей, включенных в исследование,

**ВИФЕРОН® Гель способствует активному очищению организма детей от возбудителей инфекции**



## Применение ВИФЕРОН® Гель способствовало снижению интенсивности ПОЛ и повышению уровня антиоксидантной защиты

ВИФЕРОН® Гель способствует более быстрой ликвидации всех симптомов инфекционного процесса (табл. 2). У детей основной группы наблюдали статистически значимую более быструю, чем у пациентов в контроле, нормализацию повышенной температуры тела и ликвидацию всех проявлений интоксикации, а также катаральных симптомов в носоглотке и нижних отделах респираторного тракта (рис. 2). Различия по средней продолжительности указанных симптомов у детей, получавших ВИФЕРОН® Гель, в целом оказались статистически значимыми по отношению к данным показателям у контингента контрольной группы ( $p < 0,05 - 0,001$ ), что свидетельствует о его лечебной эффективности. Значимых различий в эффективности препарата в зависимости от дня начала терапии пациентов (первый или второй от начала заболевания) выявить не удалось.

Таблица 2. Средняя продолжительность клинических симптомов у детей с ОРВИ при исследовании лечебной эффективности препарата ВИФЕРОН® Гель

Клинические симптомы		Продолжительность симптомов в днях на фоне применения препарата ВИФЕРОН® (M±m)			
		I, n=50 (основная группа с ВИФЕРОН®)	II, n=50 (контрольная группа без ВИФЕРОН®)		
Лихорадочная реакция		2,2 ± 0,16*	2,66 ± 0,16		
Интоксикация	Всего	2,8 ± 0,13#	3,56 ± 0,22		
	В том числе	Адинамия	2,32 ± 0,14*	3,02 ± 0,25*	
		Недомогание	2,62 ± 0,1●	3,41 ± 0,13	
		Снижение аппетита	2,65 ± 0,13#	3,39 ± 0,22	
		Головная боль	1,87 ± 0,23	1,85 ± 0,26	
		Рвота	1,27 ± 0,2	1,36 ± 0,2	
Катаральные явления	В том числе	в носоглотке	Всего	6,4 ± 0,25●	8,96 ± 0,35
			Заложенность носа	3,72 ± 0,31●	5,47 ± 0,38
			Ринит	5,52 ± 0,36●	7,98 ± 0,45
			Гиперемия зева	5,78 ± 0,22●	8,02 ± 0,47
			Осиплость голоса	3,13 ± 0,31	3,9 ± 0,37
	в легких	Кашель	5,83 ± 0,36#	7,73 ± 0,47	
		Всего	5,74 ± 0,67	7,23 ± 0,66	
		Жесткое дыхание	4,08 ± 0,37#	6,08 ± 0,61	
		Хрипы	5,94 ± 0,88	7,15 ± 0,7	
		Проявления ОСЛТ	2,0 ± 0,22*	2,59 ± 0,21	
Проявления БОС	2,75 ± 0,15*	6,0 ± 1,33			
Конъюнктивит	2,6 ± 0,43*	3,71 ± 0,3			
Острый период заболевания	6,44 ± 0,31●	9,12 ± 0,31			

Различия показателей статистически значимы: \*  $p < 0,05$ ; #  $p < 0,01$ ; ●  $p < 0,001$ . БОС — бронхообструктивный синдром.

Рис. 2. Динамика основных клинических проявлений ОРВИ у детей при исследовании лечебной эффективности ВИФЕРОН® Гель

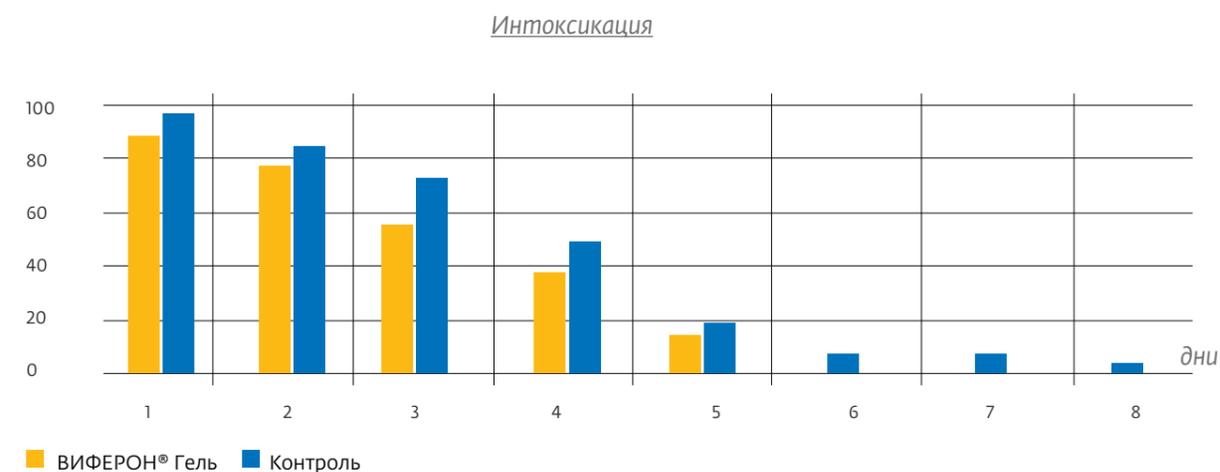
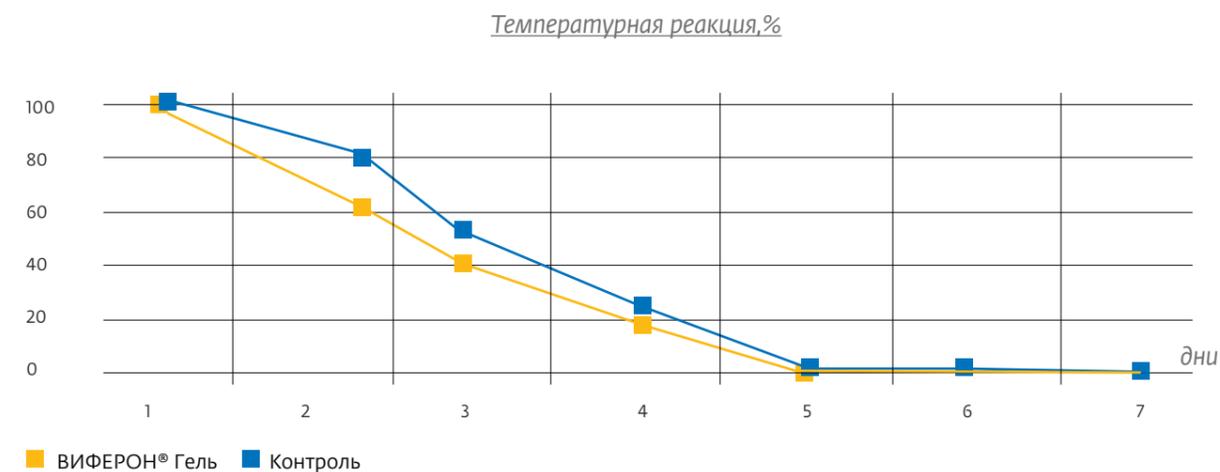




Таблица 3. Динамика уровня sIgA в секретах из носа у детей с ОРВИ при исследовании лечебной эффективности ВИФЕРОН® Гель

Уровень sIgA	Частота выявления указанного уровня sIgA (абс./%)			
	I, n=20		III, n=21	
	1	2	1	2
Повышение	16/80,0*		3/14,3	
Снижение	3/15,0*		17/80,9	
Без динамики	1/5,0		1/4,8	
M ± m, мкг/мл	1,2±0,1	1,5±0,05*	1,3±0,1	1,0±0,04*

\* различия показателей статистически значимы (p<0,05) по отношению к контролю.

Таблица 4. Динамика показателей ПОЛ-АОЗ у детей с ОРВИ, получавших ВИФЕРОН®

Группы	Признак	ОАО (%)		СОД (%)		МДА в сыворотке крови (%)			
		1	2	1	2	Спонтанная		Прирост после стимуляции	
						1	2	1	2
ВИФЕРОН® Гель	<N	30,0	25,0	55,0	35,0*	0	0	0	0
	N	70,0	75,0	45,0	65,0*	60,0	85,0*	85,0	90,0
	>N	0	0	0,0	0,0	40,0	15,0*	15,0	10,0
	↑		60,0**		70,0		30,0**		35,0**
	↓ или =		40,0**		30,0		70,0**		65,0**
	M±m	1,4±0,05	1,44±0,04	160,4±3,5	171,6±2,8*	3,31±0,1	3,01±0,2*,**	1,64±0,2	1,40±0,1** (0,02)
Контроль	<N	23,8	33,3	42,9	38,1	0	0	0	0
	N	76,2	66,7	57,1	61,9	71,4	57,1	85,7	90,5
	>N	0	0	0,0	0,0	28,6	42,9	14,3	9,5
	↑		38,1		52,4		42,9		61,9
	↓ или =		61,9		47,6		57,1		38,1
	M±m	1,44±0,05	1,33±0,04	165,3±3,7	170,4±4,3	3,40±0,1	3,33±0,1	1,72±0,1	1,74±0,1
Норма	1,28–1,83 ммоль/л		164,0–240,0 Ед/л		2,62–3,58 мкмоль/л		0,58–2,40 мкмоль/л		

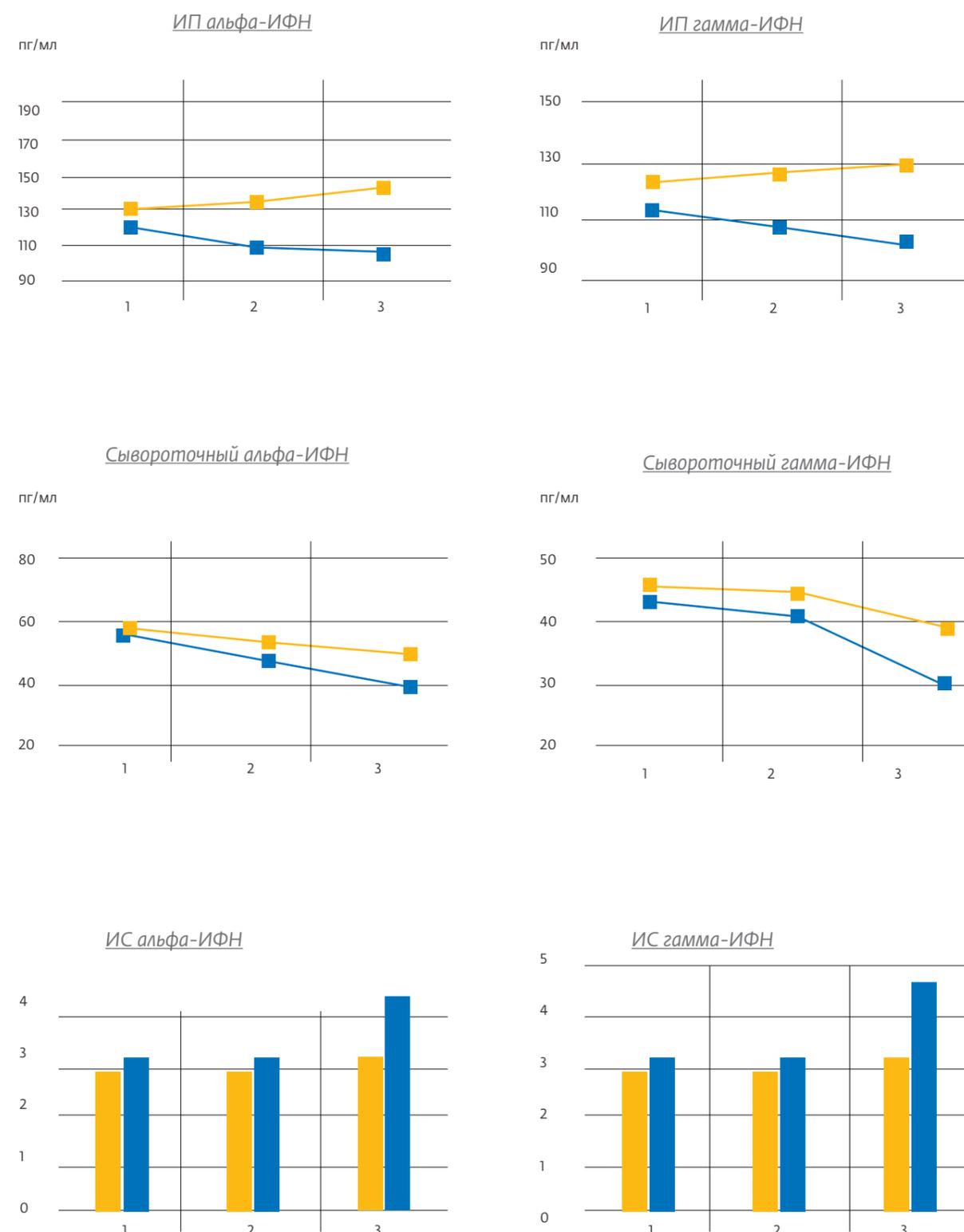
\* p<0,01, \*\* p<0,05 по отношению к контролю.

### СУММАРНАЯ ОЦЕНКА ЛАБОРАТОРНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ

В группах детей, как получавших ВИФЕРОН® Гель, так и находящихся только на базисной терапии, на фоне ОРВИ колебания показателей периферической крови в целом были однотипными, соответствуя фазности развития инфекционного процесса, без достоверных

различий между группами наблюдения. Включение ВИФЕРОН® в виде геля в терапию ОРВИ сопровождалось восстановлением сниженного в начале заболевания у большинства детей содержания sIgA в носовых секретах (основного защитного фактора во входных воротах инфекции), препятствующего проникновению вирусов в эпителиальные клетки респираторного тракта (табл. 3) [9]. Примерно та же законо-

Рис. 3. Динамика показателей IFN статуса у детей с ОРВИ при изучении лечебной эффективности ВИФЕРОН® Гель





мерность была обнаружена при определении содержания IgA в сыворотке крови у детей: в отличие от пациентов контрольной группы, у получивших ВИФЕРОН® Гель к моменту выздоровления имело место повышение данного показателя по отношению к исходному уровню. Включение в комплексную терапию ОРВИ у детей ВИФЕРОН® Гель способствовало снижению интенсивности ПОЛ и повышению уровня антиоксидантной защиты (табл. 4). Изучение показателей IFN статуса показало умеренную способность лекарственной формы ВИФЕРОН® Гель к стимуляции активности ИКК продуцировать выработку IFN. Данная способность отмечалась у детей, получивших препарат ВИФЕРОН® Гель, в отличие от пациентов контрольной группы и заключалась в повышении к моменту выздоровления *in vitro* не только индуцированной продукции (ИП) IFN- $\alpha$ , но и ИП IFN- $\gamma$ . У пациентов основной группы на фоне терапии ВИФЕРОН® Гель имело место статистически значимое повышение к указанному сроку и индекса стимуляции (ИС – способность ИКК отвечать продукцией IFN при введении индуктора) продукции *in vitro* как IFN- $\alpha$ , так и IFN- $\gamma$ , что является показателем иммуномодулирующего действия препарата. При этом содержание циркулирующего в сыворотке крови и СП *in vitro* IFN- $\gamma$  практически сохранялось на исходном уровне,

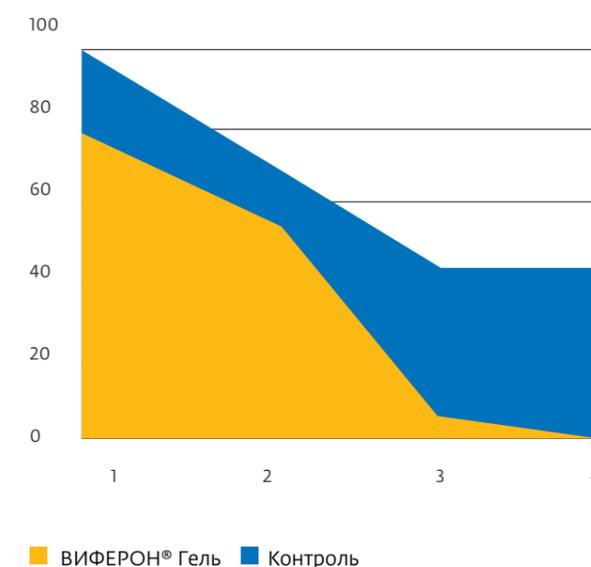
Проведенные исследования подтвердили противовирусную активность препарата ВИФЕРОН® Гель как в отношении респираторных вирусов, так и вирусов гриппа, в т.ч. пандемического

не, уровень IFN- $\alpha$  также значительных изменений не претерпевал (рис. 3). Изучено было также влияние ВИФЕРОН® Гель на динамику уровня показателей провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , 8 и TNF- $\alpha$ . В основной группе, в отличие от контрольной, на фоне применения ВИФЕРОН® Гель отмечалась более быстрая их нормализация. Так, у детей, получивших ВИФЕРОН® Гель, повышение уровня IL-1  $\beta$  практически не регистрировалось, тогда как в 30% случаев контрольной группы выявлялось его повышение, сопровождавшееся более длительным периодом заболевания. Имело место статистически значимое снижение уровня IL-8 (в 85,0 и 90,3% случаев соответственно), тогда как у детей контрольной группы снижение показателя отмечалось в 61,9% случаев, а в 38,1% – даже его повышение. Показатели содержания TNF- $\alpha$  в сыворотке крови почти у всех обследованных в начале заболевания были в пределах нормы, а к моменту выздоровления их динамика была сходна с показателями других провоспалительных цитокинов. Использование ВИФЕРОН® Гель способствовало сокращению периода обнаружения вирусных антигенов ИФЛ методом в носовых ходах больных. Уже через 1–2 дня после начала лечения, в отличие от детей контрольной группы, имело место статистически значимое сокращение числа их повторного обнаружения с 72,0 до 50,0%. Различия были более значимыми на 3–4-е сутки обследования (рис. 4). Следовательно, использование ВИФЕРОН® Гель более активно способствует очищению организма детей от возбудителей, в том числе и от аденовирусов, которые статистически значимо дольше других сохранялись как у детей контрольной группы (33,4%). ( $p < 0,05$ ) Применение ВИФЕРОН® Гель не вызывало появления каких-либо субъективных жалоб у пациентов или их законных представителей. Ни в одном случае развитие нежелательных явлений на фоне терапии ВИФЕРОН® Гель у детей основной группы зарегистрировано не было, что подтверждалось отсутствием повышения содержания общего IgE в сыворотке крови детей. У большинства пациентов, получивших исследуемый препарат, наблюдалось либо его снижение по отношению к исходному, либо сохранение на прежнем уровне, в отличие от детей контрольной группы, у которых

в 90,0% случаев величина этого показателя повышалась. Среднее содержание IgE у детей, получивших ВИФЕРОН® Гель, статистически значимо ( $p < 0,05$ ) снизилось к моменту выздоровления (с  $53,3 \pm 6,5$  до  $37,3 \pm 4,9$  КЕ/л), в отличие от детей контрольной группы, у которых, наоборот, к этому сроку данный показатель статистически значимо повышался с  $40,0 \pm 6,8$  до  $70,3 \pm 8,9$  КЕ/л.

Таким образом, получены данные клинико-лабораторного исследования детей, госпитализированных по поводу ОРВИ, с включением в терапию рекомбинантного  $\alpha 2$  интерферона – ВИФЕРОН® Гель. Его применение способствует сокращению продолжительности основных симптомов заболевания, сокращению периода выделения вирусных антигенов, более быстрой ликвидации развившегося дисбаланса иммунной системы. Благодаря восстановлению нарушенного функционирования основных факторов защиты (ИКК, системы ПОЛ-АОС и др.) достигалось сокращение продолжительности основных проявлений инфекционного процесса и, соответственно, всего острого периода заболевания, что тем самым способствовало более быстрому выздоровлению пациентов. Учитывая доказанную лечебную эффективность ВИФЕРОН® Гель, его безопасность, подтвержденную клинико-лабораторными методами, а также удобный способ нанесения,

Рис. 4 Динамика выделения антигенов возбудителей ОРВИ ИФЛ-методом у детей при изучении лечебной эффективности ВИФЕРОН® Гель\*



можно рекомендовать использование данного препарата в комплексной терапии детей с ОРВИ. Полученные лабораторные данные о противогриппозной активности препарата по отношению к пандемическому вирусу гриппа дают возможность включения ВИФЕРОН® Гель в терапию современного гриппа.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Галкина О.В. // Количественное определение секреторного иммуноглобулина А в биологических жидкостях с помощью моноклональных антител / О.В. Галкина, И.В. Грязева, В.Б. Самойлович // Медицинская иммунология. – 2000. Т. 2. – №2. – С. 155.
2. Гельман В.Я. // Медицинская информатика: Практикум. – СПб.: Питер, 2001. – 480 с.
3. Григорян С.С. // Определение интерферонов статуса в цельной крови у людей при массовых обследованиях / С.С. Григорян, А.И. Иванова, Ф.И. Ершов – М., 1989. – 23 с.
4. Ершов Ф.И. // Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств) / Ф.И. Ершов, О.И. Киселев – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 368 с.
5. Качественная клиническая практика в РФ // Национальный стандарт. – 01.04.2006.
6. Методические указания по лабораторным методам диагностики гриппа и других ОРЗ / Приложение 4 к Приказу Минздравмедпрома России, Госкомсанэпиднадзора и РАМН, №101/46 от 19.04.95. – М., 1995. – С. 28–43.
7. Нго Т.Т. // Иммуноферментный анализ / Т.Т. Нго, Г. Ленгофф: под ред. А.М. Егорова. – М. – 1988. – 368 с.
8. Соминина А.А. // Лабораторная диагностика острых респираторных и других вирусных инфекций / А.А. Соминина и др. // Грипп и другие респираторные вирусные инфекции: эпидемиология, профилактика, диагностика и терапия. – СПб., 2003. – С. 70–95.
9. Шварцман Я.С. // Местный иммунитет / Я.С. Шварцман, Л.Б. Хазенсон – Л.: Медицина, 1978. – 223 с.
10. David R. Janero. // Malondialdehyde and thiobarbituric acid-reactivity as diagnostic indices of lipid peroxidation and peroxidative tissue injury // Free Radical Biology & Medicine, 1990. – Vol. 9. – P. 515–540.
11. Miller N.J., Rice-Evans C., Davies M.J., Gopinathan V., Milner A. // Clinical Science, 1993. – V. 84. – P. 407–412.



# Современные возможности использования интерферонов в комплексной терапии острых респираторных инфекций у детей

**Э.Э. ЛОКШИНА<sup>\*</sup>, КАНДИДАТ МЕДИЦИНСКИХ НАУК О.В. ЗАЙЦЕВА<sup>\*</sup>, ДОКТОР МЕДИЦИНСКИХ НАУК, ПРОФЕССОР Л.Н. МАЗАНКОВА<sup>\*\*</sup>, ДОКТОР МЕДИЦИНСКИХ НАУК, ПРОФЕССОР Т.А. ЧЕБОТАРЕВА<sup>\*\*</sup>, КАНДИДАТ МЕДИЦИНСКИХ НАУК Н.А. КОРОВИНА<sup>\*\*</sup>, ДОКТОР МЕДИЦИНСКИХ НАУК, ПРОФЕССОР Х.И. КУРБАНОВА<sup>\*\*</sup>, В.В. МАЛИНОВСКАЯ<sup>\*\*\*</sup>, ДОКТОР БИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК, ПРОФЕССОР Т.С. ГУСЕВА<sup>\*\*\*</sup>, О.В. ПАРШИНА**

<sup>\*</sup> ГОУ ВПО МГМСУ, <sup>\*\*</sup> ГОУ ДПО РМАПО, <sup>\*\*\*</sup> ФГБУ «НИИЭМ ИМ. Н.Ф. ГАМАЛЕИ», МОСКВА

**В** настоящее время острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) являются наиболее массовыми инфекционными заболеваниями, и у детей в возрасте до пяти лет занимают 70–90% от общей структуры заболеваемости. Дети в возрасте от одного года до пяти лет чаще болеют ОРВИ, что объясняется постепенной утратой иммунитета, приобретенного от матери, и несовершенством собственной иммунной защитной системы. Кроме того, известно, что у детей, находящихся в организованных детских коллективах (детские сады), ОРВИ возникают в среднем 8–10 раз на первом году посещения, 5–6 раз на втором, 3–4 раза на третьем.

**Ключевые слова:** интерферон, цитокины, острые респираторные вирусные инфекции, терапия.

Рассматривая вопросы распространенности острых респираторных заболеваний у детей, необходимо помнить об особенностях врожденного и адаптивного иммунитета. Это обусловлено Th2-направленностью иммунного ответа,



несостоятельностью макрофагально-фагоцитарного звена, возрастными особенностями функционирования системы интерферонов (ИФН), снижением концентрации компонентов комплемента при альтернативном пути воспаления и продукции иммуноглобулинов классов G и A, незрелостью T- и B-лимфоцитов [1–3]. Более частым эпизодам ОРВИ у детей раннего возраста по сравнению со взрослыми способствуют анатомофизиологические особенности дыхательной системы, прежде всего мукоцилиарной и сурфактантной системы, особенности строения бронхов.

Для системы ИФН также характерны возрастные особенности. По мере развития ребенка происходит поэтапное созревание системы ИФН. Однако синтез ИФН у детей, особенно раннего возраста, значительно снижен по сравнению с таковым у взрослых. Поэтому несовершенство иммунитета и нейроэндокринной регуляции может приводить к повышенной восприимчивости к инфекционным заболеваниям, а также увеличивать частоту и тяжесть ОРВИ. Кроме того, и другие факторы способны оказывать влияние на изменения в интерферогенезе, такие как нарушение питания, загрязнение окружающей среды, воздействие радиации. У часто болеющих детей, находящихся на искусственном вскармливании, живущих в условиях повышенной радиации, а также подвергшихся внутриутробному или постнатальному инфицированию, снижена способность лейкоцитов к продукции ИФН. Воздействие экопатогенных факторов может приводить к сенсibilизации детского организма, существенно снижая его резистентность к вирусным и бактериальным инфекциям [4].

ОРВИ, имея разную этиологию, схожи по эпидемиологии, патогенезу и имеют общую симптоматику, требуют терапии до идентификации возбудителей, и в этом случае важная роль отводится средствам, влияющим на иммунную систему и повышающим неспецифическую резистентность организма, а также обладающим широким спектром действия на многочисленные возбудители ОРВИ.

К этой группе препаратов относятся ИФН. ИФН – естественные цитокины, обладающие универсальными противовирусными свойствами:

способностью к подавлению репликации многих РНК- и ДНК-содержащих вирусов благодаря ингибированию процессов транскрипции и трансляции вирусных матриц. Кроме того, ИФН являются медиаторами иммунитета, повышают эффективность неспецифических защитных реакций: усиливают цитотоксичность сенсibilизированных лимфоцитов и NK-клеток, активность макрофагов, а также способствуют восстановлению нарушенного гомеостаза и оказывают иммуномодулирующее действие.

Из препаратов ИФН для лечения и профилактики ОРВИ у детей наиболее широко применяется лекарственное средство ВИФЕРОН® Мазь, который представляет собой комплексный препарат интерферона человеческого рекомбинантного альфа-2 с токоферола ацетатом на основе ланолина безводного и вазелина медицинского. Содержание ИФН в 1 г мази – 40 000 МЕ.

В ряде случаев местное применение препаратов интерферона даже более эффективно, чем системное, так как позволяет добиться акти-

Для оценки безопасности и лечебной эффективности препарата ВИФЕРОН® Мазь при лечении ОРВИ и гриппа у детей было проведено мультицентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование



## Из препаратов ИФН для лечения и профилактики ОРВИ у детей наиболее широко применяется лекарственное средство ВИФЕРОН® Мазь

вазии мукоцилиарных факторов защиты при меньшем расходе препарата. При введении препарата в носовые ходы ВИФЕРОН® действует в месте первичного внедрения и размножения респираторных вирусов на эпителиальные клетки слизистой оболочки носа.

Для оценки безопасности, переносимости и лечебной эффективности препарата ВИФЕРОН® Мазь (интерферон человеческий рекомбинантный альфа-2) при лечении ОРВИ и гриппа у де-

тей нами было проведено мультицентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа осуществлялась в эпидсезон 2007/2008 на трех клинических базах: кафедра педиатрии ГОУ ВПО МГМСУ Росздрава (Детская городская клиническая больница Святого Владимира) под руководством проф. О.В. Зайцевой, кафедра детских инфекционных болезней с курсом детской дерматовенерологии ГОУ ДПО РМАПО Росздрава (проф. Л.Н. Мазанкова) и кафедра педиатрии ГОУ ДПО РМАПО Росздрава (проф. Н.А. Коровина) на базе отделений Тушинской детской городской больницы. Исследование проводилось в строгом соответствии с требованиями Хельсинкской декларации (WMA, 1964) и Декларации о политике в области обеспечения прав пациентов в Европе (WHO/EURO, 1994).

Рандомизировано 100 детей в возрасте от одного года и до 9 лет 10 месяцев, из них 65 (65%) мальчиков и 35 (35%) девочек. В возрастной структуре обследованных пациентов преобладали дети младшего возраста (от одного года до трех лет – 69%), дети от трех до семи лет составили 28% и старше семи лет – 3%.

Таблица 1. Этиологическая структура ОРВИ в наблюдаемых группах

Вирусы	Плацебо (46), n (%)	ВИФЕРОН® (44), n (%)	Рв-п по критерию X <sup>2</sup>
Аденовирус	5 (10,9)	6 (13,7)	p > 0,05
Парагрипп	4 (8,7)	0	p > 0,05
РС-вирус	9 (19,6)	3 (6,8)	p > 0,05
Риновирус	7 (6,5)	3 (6,8)	p > 0,05
Недифференцированное ОРВИ	9 (15,2)	6 (13,6)	p > 0,05
Микст-инфекция	18 (39,1)	26 (59,1)	p > 0,05
РС + аденовирус	1 (5,5)	6 (23,1)	p > 0,05
РС + парагрипп	5 (27,8)	1 (3,8)	p > 0,05
Парагрипп + аденовирус	1 (5,5)	4 (15,4)	p > 0,05
РС + риновирус	5 (27,8)	2 (7,7)	p > 0,05
Парагрипп + риновирус	3 (16,7)	6 (23,1)	p > 0,05
РС + парагрипп + аденовирус	0	2 (7,7)	p > 0,05
Риновирус + РС + аденовирус	0	3 (11,5)	p > 0,05
Парагрипп + риновирус + аденовирус	3 (16,7)	2 (7,7)	p > 0,05

По критерию X<sup>2</sup> различие незначимо.

Критериями включения в исследование были: пациенты с клинически установленным диагнозом «острая респираторная вирусная инфекция или грипп»; форма тяжести заболевания: среднетяжелая; госпитализация не позднее 48 часов с момента заболевания; возраст от одного года до 18 лет; информированное согласие родителей пациента или уполномоченных лиц на участие в исследовании, лабораторное подтверждение диагноза респираторного вирусного заболевания с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Критериями исключения из исследования были: наличие гиперчувствительности, аллергические реакции на компоненты препарата; наличие тяжелых сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, туберкулез, хронические заболевания печени и почек, онкологические заболевания в любой стадии, ВИЧ); несоблюдение пациентом назначений врача; применение других иммуномодуляторов за 4 недели до начала исследования и в период исследования.

Распределение пациентов по группам осуществлялось методом случайной выборки. Группа А получала препарат серии 233 (50 детей), группа Б получала препарат серии 144 (50 детей). Группы наблюдаемых детей были сопоставимы.

По внешнему виду препараты ВИФЕРОН® и плацебо не отличались, упаковки – баночки с мазью (12 г) зашифрованы под разными номерами серий (233 и 144).

Этиологическая расшифровка ОРВИ проводилась методом ПЦР в лаборатории легионеллеза ГУ НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи РАМН. Обработку проб смывов со слизистой носа проводили с использованием наборов пробоподготовки «Проба-НК» производства фирмы «ДНКТехнология». Амплификацию и детекцию вирусной ДНК проводили с использованием интеркалирующего красителя SYBR-green на амплификаторе для проведения ПЦР в реальном времени ICycler IQ фирмы Bio-Rad (США). Содержание цитокинов, интерферонов и IgA определяли иммуноферментным методом (тест системы фирмы «Вектор-Бест», Новосибирск).



Статистический анализ данных выполнялся с использованием пакета программ Statistica 6.1 (StatSoft, Inc., США).

Дети получали препарат ВИФЕРОН® или плацебо в следующих дозировках в зависимости от возраста: детям от одного года до двух лет – 2500 МЕ 3 раза в день, от двух до 12 лет – 2500 МЕ 4 раза в день, распределяя равномерно в оба носовых хода после промывания физиологическим раствором. Длительность терапии – 5 дней.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценку эффективности проводили у 90 детей, полностью завершивших исследование. Критериями оценки терапевтической эффективности препарата являлись сроки и темпы обратного развития основных проявлений болезни: нормализация температуры, исчезновение симптомов интоксикации, респираторных симптомов, общая длительность заболевания, частота и характер осложнений.

У всех детей отмечались проявления катарального воспаления в носоглотке (заложенность

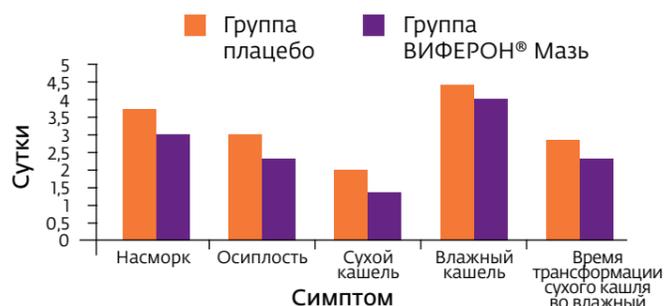


носа, ринит, признаки ларинготрахеита) в той или иной степени выраженности, у каждого второго – симптомы острого стеноза гортани, а в ряде случаев – признаки бронхита, иногда с развитием бронхообструктивного синдрома (БОС).

До начала лечения у детей рандомизированных групп для выявления этиологии ОРВИ были взяты смывы из носа.

Этиология заболевания была установлена у большинства наблюдавшихся детей на основе клинической интерпретации, обнаружения вирусов в смывах со слизистой носа методом ПЦР (табл. 1). Этиологическая структура представлена следующими возбудителями: аденовирус у 11 (12,9%), парагрипп – у 4 (4,7%), РС-вирус – у 12 (14,1%), риновирус – у 10 (11,8%), смешанная инфекция у 44 детей (51,8%) в различных сочетаниях. Доминировало участие РС-вируса и аденовируса – преимущественно в сочетании друг

Рис. 1 Средняя продолжительность катаральных симптомов в наблюдаемых группах



\* Различия значимы (p < 0,05) по непараметрическому критерию Mann-Whitney.

Таблица 3. Контаминация новыми клинически незначимыми вирусами

Вирус	Количество пациентов (абс.) с контаминацией новым вирусом на 5-й день болезни		Рп-в
	Плацебо	ВИФЕРОН®	
Риновирус	2	3	p > 0,05
Вирус парагриппа	6	3	p > 0,05
РС-вирус	3	3	p > 0,05
Аденовирус	12	4	p < 0,05
Итого	23	13	p < 0,05

Различия значимы по  $\chi^2$ , p < 0,05.

Таблица 2. Влияние терапии на элиминацию различных респираторных вирусов из назальных смывов в наблюдаемых группах

Вирус	Количество пациентов (%) с элиминацией вируса на 5-й день болезни	
	Плацебо	ВИФЕРОН®
Моноинфекция	28	91,6#
Смешанная инфекция	55,5	88,5#

# Различия значимы по  $\chi^2$ , p < 0,05.

с другом или с другими респираторными вирусами, при этом у 10 детей удалось выявить более трех возбудителей.

Длительность лихорадки при течении ОРВИ составляла от 0 до 5 дней, в среднем по группам: ВИФЕРОН® – 1,56 ± 0,2 суток, плацебо – 1,82 ± 0,2 суток (p > 0,05). Отсутствие значимых различий влияния терапии на продолжительность лихорадки, возможно, связано с применением жаропонижающей терапии при повышении температуры выше 38,5 °С.

Выявлена тенденция к более быстрому купированию токсикоза у детей, получавших ВИФЕРОН®: через 1–2 суток от начала лечения его проявления отсутствовали у 40,8% наблюдаемых, а в группе плацебо лишь у 10,4% (p < 0,05), общая продолжительность токсикоза 3,15 ± 0,31 и 3,7 ± 0,27 суток (p > 0,05) соответственно. Значимыми также оказались различия в сроках восстановления двигательной активности в наблюдаемых группах. На 3-й день терапии вялость сохранялась у 30,7% детей в группе плацебо и у 4,5% детей, получавших ВИФЕРОН® (p < 0,05).

Влияние терапии на респираторный синдром выражалось в достоверном сокращении длительности сухого кашля до 1,3 ± 0,14 дня в группе, получавшей ВИФЕРОН® (p < 0,05), против 1,95 ± 0,22 дня в группе плацебо, кроме того, достоверно быстрее отмечалась трансформация сухого кашля во влажный в группе получавших ВИФЕРОН® (2,25 ± 0,1 против 2,8 ± 0,15 в группе плацебо (p < 0,05). Это отразилось на ускорении нормализации общего состояния детей в группе получавших ВИФЕРОН®.

Особо следует отметить тенденцию положительного влияния препарата ВИФЕРОН® на продолжительность осиплости – купирование симптома на 15 часов быстрее, чем в группе плацебо (по средним показателям в группе ВИФЕРОН® 2,3 ± 0,23 и в группе плацебо 3,0 ± 0,24 суток) (рис. 1).

Для оценки противовирусного эффекта лечения оценивалась элиминация этиологически значимых вирусов в смывах из носоглотки после терапии. При анализе данных нашего исследования было выявлено, что терапия человеческим рекомбинантным ИФН-альфа-2 в сочетании с витамином Е имеет достоверные различия с препаратом плацебо в элиминации этиологических вирусов как при варианте моно-, так и при варианте микст-инфекции (табл. 2).

Полная элиминация вируса после лечения произошла в группе плацебо у 28,0% больных при моноинфекции, при микст-инфекции у 55,5%, в группе получавших ВИФЕРОН® у 91,6 и 88,5% соответственно, различия значимы (p < 0,05).

У части детей обеих групп при исследовании смывов из носоглотки после проведенной терапии отмечена контаминация дополнительными этиологически незначимыми вирусами, по-видимому, связанная с условиями пребывания детей в стационаре. Значительно реже регистрация «новых» вирусов отмечалась после терапии препаратом ВИФЕРОН® – у 13 больных (29,5%) против 23 (50%) в группе плацебо (p < 0,05 по точному критерию Фишера) (табл. 3).

Выраженный протективный эффект против аденовируса выявлен у препарата ВИФЕРОН® Мазь, контаминация данным вирусом происходила в три раза реже, чем в группе плацебо.

Для объективизации оценки иммунологической эффективности терапии с учетом сведений литературы о возрастных различиях интерферон-генеза и цитокиновых взаимодействий анализ проводился в двух возрастных подгруппах: от одного года до трех лет (n = 61), старше трех лет (n = 29).

Диапазон иммунологических показателей у детей от одного года до трех лет до лечения в острый период заболевания составил ИФН-альфа 2,8–29,5 пг/мл, ИФН-гамма 0,1–8,56 пг/мл, ФНО – 8,26–323,9 пг/мл, ИЛ-8 – 3,38–2308,56 пг/мл, IgA – 3,7–11,4, что несколько отличалось от этих же показателей старшей возрастной группы (табл. 4).

В процессе исследования показано, что влияние на показатели местного иммунитета в процессе лечения не было сильно выраженным. Тем не менее ИФН-альфа в группе детей, получавших ВИФЕРОН®, повышался по срав-

Отмечен выраженный противовирусный эффект препарата ВИФЕРОН® Мазь, заключающийся как в элиминации этиологически значимых вирусов в смывах из носоглотки у большего процента больных, так и в снижении контаминации «новыми» вирусами



нению со стартовыми значениями, в группе плацебо динамики отмечено не было. Средние значения ИФН-гамма несколько снижались по сравнению с исходным уровнем, что характерно для детей с ОРВИ, причем более интенсивное снижение отмечено в группе плацебо. ИЛ-8 является активным участником острой воспалительной реакции, средние значения его снижались в 1,5 раза в группе ВИФЕРОН® после терапии, что свидетельствует о более быстром купировании местной воспалительной реакции на фоне проводимого лечения ( $p < 0,05$ ). Средние значения ФНО существенно не изменились после лечения ни в одной из групп.

Значимое повышение среднего уровня секреторного IgA наблюдалось в группе ВИФЕРОН® после лечения с  $6,45 \pm 0,8$  мг/л до  $10,02 \pm 1,97$  мг/л ( $p < 0,05$ ) и статистически значимо превалировало по сравнению с группой плацебо. Секреторный IgA является основным защитным фактором, препятствующим проникновению вирусов в эпителиальные клетки респираторного тракта, возможно, это объясняет протективный эффект лечения в отноше-

нии контаминации новыми вирусами в группе получавших ВИФЕРОН® Мазь.

В старшей возрастной группе достоверных различий в изменениях местного иммунитета получено не было (табл. 5). В группе плацебо исходное среднее значение ИФН-гамма было выше ( $16,95 \pm 5,45$  пг/мл), чем в группе ВИФЕРОН® ( $2,75 \pm 0,74$  пг/мл), в связи с этим сравнение динамики этого показателя оказалось некорректным.

Средние показатели ИЛ-8 до начала лечения в разгар заболевания были достаточно высокими (группа плацебо –  $526,41 \pm 269,53$  пг/мл, группа ВИФЕРОН® –  $945,5 \pm 233,96$  пг/мл). По окончании лечения в группе плацебо показатели практически не изменились ( $564,89 \pm 270,03$  пг/мл), в группе ВИФЕРОН® отмечено существенное снижение ( $420,68 \pm 128,13$  пг/мл), что может свидетельствовать об уменьшении воспалительного процесса.

Таким образом, учитывая результаты проведенного исследования, можно говорить о высокой эффективности человеческого рекомбинантного ИФН-альфа-2 в сочетании с токоферолом. ВИФЕРОН® оказывал положительное влияние на течение заболевания: уменьшалась продолжительность катаральных симптомов (сухого кашля), ускорялась трансформация сухого кашля во влажный, ускорялись темпы купирования токсикоза, темпы нормализации общего состояния. Отмечен выраженный противовирусный эффект, заключающийся как в элиминации этиологически значимых вирусов в смывах из носоглотки у большего процента больных (91,6% против 28%), так и в снижении контаминации «новыми» вирусами в группе детей, получавших ВИФЕРОН®. Влияние на иммунологические параметры выявлено в исследовании тоже только в группе, получавшей ВИФЕРОН® Мазь, – у детей в младшей возрастной группе от одного года до трех лет значимо повышался уровень секреторного IgA, а также происходило существенное снижение уровня ИЛ-8 в обеих возрастных группах.

Безопасность исследуемых препаратов учитывалась у всех больных, хотя бы раз получивших препарат. Критериями безопасности яви-

Таблица 4. Средние значения показателей интерферонового и цитокинового статуса до и после лечения у детей от одного года до трех лет

	Плацебо		ВИФЕРОН®	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ИФН-альфа	$10,68 \pm 1,34$	$10,61 \pm 2,7$	$7,34 \pm 1,02$	$9,92 \pm 1,36$
ИФН-гамма	$3,29 \pm 1,84$	$1,8 \pm 0,22$	$2,14 \pm 0,47$	$1,28 \pm 0,17$
ИЛ-8	$384 \pm 85,36$	$366 \pm 125,8$	$416,2 \pm 73,61$	$291,4 \pm 71,03\#$
ФНО	$39,56 \pm 10,38$	$37,18 \pm 6,85$	$31,55 \pm 10,05$	$31,2 \pm 7,8$
IgA	$6,62 \pm 1,17$	$5,4 \pm 0,73$	$6,45 \pm 0,8$	$10,02 \pm 1,97\#*$

#  $p < 0,05$  непараметрический критерий Wilcoxon.  
\*  $p < 0,05$  непараметрический критерий Mann-Whitney.

Таблица 5. Средние значения показателей местного иммунитета у детей старше трех лет в наблюдаемых группах

	Плацебо		ВИФЕРОН®	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ИФН-альфа	$5,43 \pm 1,38$	$5,21 \pm 1,38$	$7,13 \pm 1,21$	$9,98 \pm 1,48\#$
ИФН-гамма	$16,95 \pm 5,45$	$4,96 \pm 2,34\#$	$2,75 \pm 0,74$	$2,73 \pm 0,88$
ИЛ-8	$526,41 \pm 269,53$	$564,89 \pm 270,03$	$945,5 \pm 233,96$	$420,68 \pm 128,13$
ФНО	$31,75 \pm 11,03$	$16,28 \pm 5,08$	$46,51 \pm 11,09$	$30,51 \pm 11,09$
IgA	$5,06 \pm 0,69$	$8,59 \pm 3,1$	$9,77 \pm 2,45$	$8,26 \pm 1,63$

#  $p < 0,05$  непараметрический критерий Wilcoxon.

лись возникновение нежелательных явлений, серьезных нежелательных явлений, их связь с приемом препарата.

У 97% пациентов в целом применение препарата было признано безопасным. Наряду с этим описан ряд нежелательных явлений у четырех детей (по два ребенка из каждой группы) (ринорея, чихание, жжение слизистой носа), топически соответствующий месту нанесения, и гиперемия слизистой носа в этой же области, оцениваемых во время терапии, что, по видимому, связаны с основой, входящей в состав препарата. Достоверных различий при оценке данных нежелательных явлений в обеих группах не было.

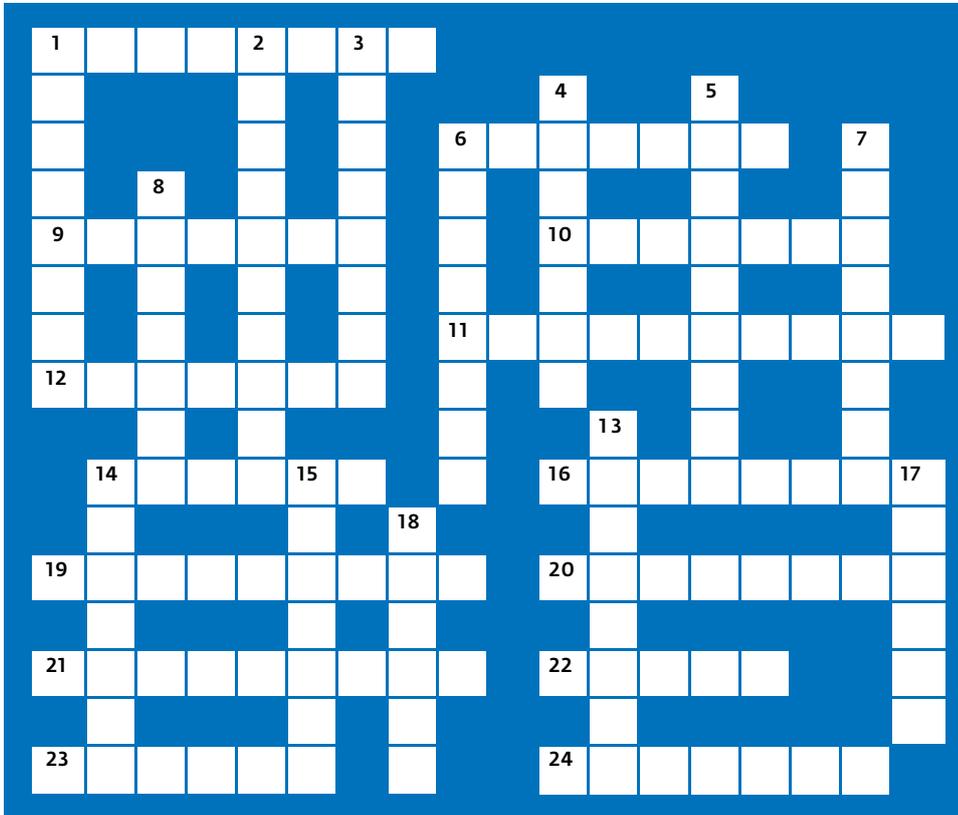
Таким образом, результаты проведенного мультицентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования подтверждают высокую терапевтическую эффективность и безопасность препарата ВИФЕРОН® Мазь у детей раннего возраста и позволяют рекомендовать использование препарата ВИФЕРОН® Мазь в комплексной терапии ОРВИ и гриппа.

**ЛИТЕРАТУРА:**

1. Рачинский С.В., Таточенко В.К. // *Болезни органов дыхания у детей: Рук-во для врачей.* – М. – 1987. – 495 с.
2. *Инфекции респираторного тракта у детей раннего возраста* // Под ред. проф. Г.А. Самсыгиной. – 2006. – С. 143.
3. Макарова С.А. // *Клинико-функциональные особенности бронхообструктивного синдрома у детей раннего возраста и способы его коррекции: Автореф. дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук.* – 14.00.09. Год защиты: 2004. – С. 17.
4. Зайцева О.В. // *Препараты интерферона в повседневной практике врача // Медицинская кафедра.* – 2002. – №3. – С. 50–55.
5. Нестерова И.В. // *Интерфероны в клинической практике. Труды XVI Российского национального конгресса «Человек и лекарство».* – Москва. – 6–10 апреля 2009. – Т. 1. – С. 315–335.
6. Нестеров И.В. // *Препараты интерферона альфа в клинической практике // Российский аллергологический журнал.* – 2010. – №2. – С. 43–52.
7. Ершов Ф.И., Григорян С.С., Орлова Т.Г. и др. // *Противовирусная терапия ОРВИ у детей // Детские инфекции.* – 2006. – №3. – С. 56–61.
8. Jefferson T.O., Tyerell D. // *Antivirals for the common cold // Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2005, Issue 3. Published by John Wiley&Sons Ltd., 2005.



## Кроссворд



### ПО ГОРИЗОНТАЛИ:

**1.** Заражение организма болезнетворными микробами. **6.** Вещества, которые несут признаки генетически чужеродной информации и при введении в организм вызывают развитие специфических иммунологических реакций. **9.** Скопление нескольких нарывов, фурункулов на небольшом участке кожи. **10.** Врач, который занимается лечением заболеваний, связанных с нарушением походки, осанки и изменением формы стоп. **11.** Повторное заражение инфекционной болезнью. **12.** Действие, возникающее в ответ на какое-либо воздействие. **14.** Способность сохранять и воспроизводить в сознании прежние впечатления, опыт, а также запас хранящихся в сознании впечатлений. **16.** Изоляция инфицированного лица.

**19.** Расстройство, нарушение речи (заикание, шепелявость, картавость и т.п.). **20.** Прибор для графической регистрации физиологических процессов (работы сердца, сокращения мышц и т.п.). **21.** Организмы (бактерии и грибы), разрушающие отмершие остатки живых существ, превращая их в неорганические и простейшие органические соединения. **22.** Мельчайший микроорганизм, возбудитель заразной болезни. **23.** Воспаление стенок антрума и окружающих тканей у детей грудного возраста. **24.** Организм (растение, животное), питающийся за счет другого организма и вредящий ему.

### ПО ВЕРТИКАЛИ:

**1.** Молекула, которая регулирует экспрессию генов. **2.** Объединение

мелких диспергированных частиц в большие по размеру агрегаты. **3.** Впрыскивание. **4.** Истощение, уменьшение органа, потеря им жизнеспособности. **5.** Средний зародышевый листок у многоклеточных животных. **6.** Повышенная чувствительность организма к некоторым веществам. **7.** Коленное сухожилие. **8.** Тяжелая кожная заразная болезнь, считающаяся обычно неизлечимой. **13.** Восходящая к греческому алфавиту буквенная письменность. **14.** Органические вещества, состоящие из соединенных в цепочку аминокислот ковалентной связью и образующие полипептид. **15.** Воспаление трахеи. **17.** Структурно-функциональная единица почки. **18.** Воспаление мочевого пузыря.