

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КАГОЦЕЛА ПРИ ОРВИ СО СТЕНОЗИРУЮЩИМ ЛАРИНГОТРАХЕИТОМ У ДЕТЕЙ

Ф. С. ХАРЛАМОВА¹, В. Ф. УЧАЙКИН¹, С. Л. БЕВЗА¹, Ф. И. ЕРШОВ²,
В. Г. НЕСТЕРЕНКО², Э. М. СЕРГЕЕВА², Т. П. ЛЕГКОВА³, Л. И. ФЕЛЬДФИКС³

ГОУ ВПО РГМУ РосЗДРАВ¹, ГУ НИИЭМ им. Н. Ф. ГАМАЛЕИ РАМН²,
МОРОЗОВСКАЯ ДЕТСКАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА³, МОСКВА

В статье представлены результаты оценки клинической эффективности и безопасности индуктора интерферона Кагоцел в таблетках 0,012 г в слепом, рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании при гриппе и других острых респираторных вирусных инфекциях со стенозирующим ларинготрахеитом у 60 детей в возрасте от 6 до 13 лет. Показана высокая клинико-иммунологическая эффективность препарата, способствовавшего сокращению продолжительности симптомов болезни, улучшению показателей исходно низкого уровня интерферонообразования у детей при гриппе и ОРВИ, а также безопасность его применения у детей.

Ключевые слова: Кагоцел, дети, ОРВИ, грипп, стенозирующий ларинготрахеит

УДК 615.37:616.24-022

CLINICAL EFFICACY OF KAGOTSEL IN TREATMENT FOR ACUTE RESPIRATORY VIRUS INFECTIONS (ARVI) IN CHILDREN WITH CONSTRICTIVE LARYNGOTRACHEITIS

F. S. KHARLAMOVA¹, V. F. UCHAIKIN¹, S. L. BEVZA¹, F. I. ERSHOV², V. G. NESTERENKO²,
E. M. SERGEEVA², T. P. LEGKOVA³, L. I. FELDFIKS³

RUSSIAN STATE MEDICAL UNIVERSITY OF MINISTRY OF HEALTH SERVICE¹, GOU VPO (STATE EDUCATIONAL INSTITUTION OF HIGH MEDICAL EDUCATION) RESEARCH INSTITUTE OF EPIDEMIOLOGY AND MICROBIOLOGY NAMED AFTER N.F. GAMALEI OF RUSSIAN ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES², GU (STATE INSTITUTION), CHILDREN CLINICAL HOSPITAL NAMED AFTER MOROZOV³, MOSCOW

In this article the authors demonstrate the results of assessment of clinical efficacy and safety of interferon inductor Kagotzel in tablets with dosage of 0,012 g. These results were received in blind randomized placebo-controlled study with the participation of 60 children at the age from 6 to 13 years with influenza and other acute respiratory viral infections with constrictive laryngotracheitis. The study also showed a high clinic-immunological efficacy of medication, which promoted the decrease of duration of symptoms of the disease, improvement of figures of initially poor elaboration of interferons in children with influenza and ARVI and also the safety of its usage in children.

Key words: Kagotzel, children, acute respiratory virus infections (ARVI), influenza, constrictive laryngotracheitis

В структуре детской инфекционной заболеваемости ОРВИ составляют не менее 90%. Многие дети болеют ОРЗ практически ежемесячно, составляя группу так называемых «часто болеющих детей». Особую опасность представляет гриппозная инфекция, которая характеризуется тяжелым течением, особенно у детей, высоким риском развития осложнений в любые сроки от начала болезни, что выдвигает грипп в число наиболее актуальных проблем педиатрии.

В результате повторных ОРЗ формируются различные нарушения в иммунной системе, проявляющиеся гиперсенсibilизацией, формированием аллергических состояний и пр.

У детей с предрасположенностью к аллергии или атопии ОРВИ нередко сопровождаются обструкцией дыхательных путей в форме крупа, обструктивного бронхита и др. Частые и особенно тяжело протекающие ОРЗ способствуют снижению функциональной активности иммунитета, важной составляющей которого является система интерферона [1–4].

С учетом высказанных положений одной из главных проблем лечения гриппа и других ОРВИ у детей следует

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

Сегодня в ряду иммуностимулирующих препаратов с доказанной высокой эффективностью в лечении и профилактике ОРЗ ведущее место заняли индукторы эндогенного интерферона — поколение препаратов универсально широкого спектра действия (арбидол, амиксин, неовир, циклоферон и др.) [5].

При применении индукторов эндогенно индуцированные интерфероны образуются индивидуально у каждого человека, именно в том количестве, которое необходимо терапевтически для подавления конкретного возбудителя или достижения профилактических эффектов. Образование эндогенного интерферона при этом является более физиологичным процессом, чем постоянное введение больших доз интерферона. В отличие от экзогенных препаратов рекомбинантных интерферонов, индукторы интерферона не приводят к образованию в организме пациента антител к интерферону [6].

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

Эндогенные интерфероны у большинства вирусов не вызывают резистентности. Однако к индукторам интерферона возможно развитие резистентности у организмов и клеток, которые этот интерферон вырабатывают.

Для отечественного индуктора интерферона Кагоцела не характерно развитие резистентности. Препарат хорошо зарекомендовал себя в ряде экспериментальных и клинических исследований у взрослых при лечении и профилактике гриппа и ОРВИ, а также при лечении рецидивирующей герпетической инфекции (в 2000—2003 гг.) на базе НИИ гриппа РАМН, СПб; НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского РАМН, Москва, и ВМА им. С. М. Кирова, СПб. [7, 8].

Кроме того, в ходе ряда исследований было отмечено, что Кагоцел не обладает токсичностью даже при применении в культуре клеток человека в очень высоких дозах [9].

Кагоцел представляет собой высокомолекулярное соединение, синтезированное на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы и низкомолекулярного природного полифенола, получаемых из растительного сырья (хлопчатник) путем химического синтеза [10].

Кагоцел вызывает синтез эндогенных ИНФ- α , - β и - γ в близких к физиологическим титрах с пиком активности через 24—48 часов с последующей циркуляцией более 5 дней. Кагоцел — растворимый препарат, действующий на уровне тонкого кишечника, безопасен, нетоксичен, без побочных эффектов [11].

Торговое (патентованное) название препарата — Кагоцел® (Kagocel®) (ООО «НИАРМЕДИК ПЛЮС», Россия, регистрационный номер — Р № 002027/01—19.11.2007).

Лекарственная форма: таблетки массой 100 мг, содержащие активного вещества — 12 мг, в упаковке 10 таблеток.

Фармакотерапевтическая группа: противовирусное и иммуномодулирующее средство.

Кагоцел вызывает продукцию интерферона практически во всех популяциях клеток, принимающих участие в противовирусном ответе организма: Т- и В- лимфоцитах, макрофагах, гранулоцитах, фибробластах, эндотелиальных клетках. При приеме внутрь одной дозы Кагоцела титр интерферона в сыворотке крови достигает максимальных значений через 48 часов.

Динамика накопления интерферона в кишечнике при приеме внутрь Кагоцела не совпадает с динамикой титров циркулирующего интерферона. В сыворотке крови продукция интерферона достигает высоких значений лишь через 48 часов после приема Кагоцела, в то время как в кишечнике максимум продукции интерферона отмечается уже через 4 часа.

Кагоцел хорошо сочетается с другими противовирусными препаратами, иммуномодуляторами и антибиотиками (аддитивный эффект).

Перечисленные свойства Кагоцела явились обоснованием для возможного его применения у детей.

Целью настоящей работы явилась оценка клинической эффективности и безопасности Кагоцела в таблетках

0,012 г в слепом, рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании при гриппе и других острых респираторных вирусных инфекциях со стенозирующим ларинготрахеитом у детей.

Материалы и методы исследования

Всего в исследование было включено 60 детей в возрасте от 6 до 13 лет, у которых на момент поступления были клинические признаки острой респираторной вирусной инфекции в форме стенозирующего ларинготрахеита со стенозом гортани 1 степени — у 50, 2 степени — у 8 детей; у 2 детей — ларингит без признаков стеноза и у 3 — со стенозом гортани и признаками бронхообструкции.

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

В первой группе детей в возрасте от 6 до 10 лет было — 29; с 11 до 13 лет — 1; девочек — 9, мальчиков — 21. Стеноз гортани 1 степени был у 25 больных, из них у 2 сочетался с явлениями бронхообструкции; 2 степень стеноза гортани была у 3 больных и у 2 детей были только симптомы ларингита без стеноза. Из сопутствующей патологии хронический пиелонефрит был у 1; атопический дерматит — у 1; гипотонусная дисфония — у 1 больного.

Во второй группе в возрасте от 6 до 10 лет было 27 детей и от 11 до 13 лет — 3; девочек — 11, мальчиков — 19. Проявления стеноза гортани 1 степени были у 25 больных, из них у одного с признаками бронхообструкции; 2 степень стеноза гортани была у 5 детей. Сопутствовали: хронический тонзиллит — у 1, аденоидит — у 1 и атопический дерматит — у 1 больного.

Согласно критериям, в исследование включали больных от 6 до 15 лет с острыми респираторными вирусными заболеваниями, имевших выраженные клинические симптомы заболевания (кашель, ринит, шумное стенотическое дыхание, изменение тембра голоса, симптомы интоксикации) не позднее 48 часов с момента начала заболевания.

Критериями исключения были: участие пациентов в других клинических испытаниях в течение 4-х недель до настоящего исследования или одновременное участие в другом клиническом исследовании; больные с повышенной чувствительностью к любому из компонентов препарата Кагоцел; больные, страдающие хроническими почечными, эндокринными, гематологическими, иммунными, неврологическими, психиатрическими, сердечно-сосудистыми заболеваниями или другими заболеваниями/состояниями, которые, по мнению врача, могут повлиять на результаты исследования; дети, получающие лечение какими-либо другими иммуномодуляторами в течение 28 дней, предшествующих 1 дню исследования; отказ пациента участвовать в клиническом испытании.

Кагоцел и Плацебо были зашифрованы в названия «Препарат № 1» и «Препарат № 2», соответственно.

Больные первой группы получали Кагоцел по 1 таблетке три раза в день в течение первых 2-х дней, затем по 1 таблетке 2 раза в день в течение последующих

Таблица 1. Этиология моноинфекции

Этиология	Грипп	Парагрипп	РС-инфекция	Адено-вирусная инфекция
Количество больных в %	6,7	33,3	10	16,7

Таблица 2. Этиология микст инфекции

Этиология	Парагрипп + РС-инфекция	Аденовир. + РС-инфекция	Парагрипп + Адено	Грипп + Адено	РС + микопл.	Грипп + микопл.	Парагрипп + микопл.
Количество больных в %	6,7	3,3	11,7	1,66	1,66	1,66	1,66

2-х дней. Суммарная доза препарата на 1 пациента за 4 дня составляла 120 мг (10 таблеток), больные второй группы получали плацебо в течение 4 дней.

Все пациенты, независимо от группы, получали симптоматическое лечение в полном объеме (ингаляции, микстура от кашля, капли в нос, жаропонижающие и десенсибилизирующие средства), за исключением противовирусных препаратов и иммуномодуляторов.

Таблица 3. Динамика показателей периферической крови при ОРВИ со стенозирующим ларинготрахеитом у детей на фоне терапии Кагоцелом

Показатель (норма)	До лечения	После лечения
Гемоглобин, 130–160 г/л	133,2 ± 7,03	134,2 ± 8,4
Лейкоциты, (4–9) × 10 ⁹	8,56 ± 2,3	7,44 ± 2,54*
– палочкоядерные, 1–6%	3,9 ± 3,8	2,3 ± 1,2
– сегментоядерные, 47–72%	64,18 ± 12,42	47,82 ± 7,2**
Эозинофилы, 0,5–5,0%	0,76 ± 1,23	3,69 ± 3,40*
Лимфоциты, 19–37%	28,46 ± 14,39	38,62 ± 10,54*
Моноциты, 3–11%	8,23 ± 6,03	8,077 ± 3,25
СОЭ, 2–15 мм/час	16,85 ± 9,37	13,92 ± 7,32

* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$

Таблица 4. Продолжительность симптомов ОРВИ на фоне лечения Кагоцелом и плацебо ($n = 60$)

Симптомы	Длительность в днях ($M \pm m$)	
	Кагоцел ($n = 30$)	Плацебо ($n = 30$)
Лихорадка	1,8 ± 0,8	3,5 ± 0,7
Интоксикация	0,8 ± 1,46	2,7 ± 1,38
Стеноз гортани	1,1 ± 0,06	1,3 ± 0,1
Ларингит	1,4 ± 0,8	3,8 ± 0,6
Сухой кашель	1,2 ± 0,6	2,4 ± 0,5
Фаринготонзиллит	4,2 ± 1,8	6,9 ± 0,9
Ринит	3,5 ± 0,3	4,6 ± 0,6
ИНФ-альфа		
До лечения/	36 ± 2,6/	32 ± 2,4/
После лечения	44 ± 3,5	36 ± 2,8
ИНФ – гамма		
До лечения/	5,6 ± 1,8/	8 ± 1,4/
После лечения	10,4 ± 1,64	10,6 ± 2,0
Койко-дни	4,6 ± 0,4	6,7 ± 0,8

различия достоверны: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$

У всех участников исследования в 1-й день (до лечения) и на 5-й (после лечения), проводились: общий анализ крови; общий анализ мочи; биохимический анализ крови; определение интерферонового статуса: способность к продукции интерферона- α , способность к продукции интерферона- γ , уровень циркулирующего интерферона, уровень спонтанной продукции интерферона (у 20 детей); вирусологические исследования (РИФ проводились у всех больных при включении в исследование до назначения терапии, т. е. в первый день, а РНИФ – определение IgM к респираторным вирусам – 5–6 дня от начала заболевания у 20 больных).

Клиническая эффективность препарата оценивалась на основании частоты, длительности основных симптомов болезни и динамики лабораторных исследований, при этом учитывались: сроки нормализации температуры и исчезновение симптомов токсикоза (интоксикации); сроки обратного развития катаральных симптомов; возникновение осложнений в процессе лечения; динамика показателей интерферонового статуса, клинических анализов крови, мочи и биохимических тестов.

Критериями балльной оценки эффективности Кагоцела были:

а) «отличная» – при улучшении общего состояния, исчезновении симптомов интоксикации и выраженных явлений со стороны дыхательных путей и ротоглотки сразу после отмены препарата; б) «хорошая» – при улучшении общего состояния, исчезновении симптомов интоксикации и катаральных явлений спустя 2–3 дня после отмены Кагоцела; в) «удовлетворительная» – при улучшении общего состояния и исчезновении симптомов респираторного заболевания более, чем через 4-5 дней после отмены терапии Кагоцелом; г) «нет эффекта» – при отсутствии динамики вышеперечисленных симптомов к 7 дню болезни на фоне приема препарата.

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

Результаты и их обсуждение

Этиология заболевания была расшифрована в РИФ и РНИФ у 57 (95%) больных, среди них у 40 (66,7%) выявлялась моноинфекция: парагрипп – у 20 (33,3%), грипп – у 4 (6,7%), аденовирусная инфекция – у 10 (17%), респираторно-синцитиальная (РС) инфекция –

у 6 (10%); у 17 (28,3%) больных диагностирована микст инфекция: парагрипп+аденовирусная — у 7 (13%), парагрипп + РСВ — у 4 (6,7%), адено+РС-инфекция — у 2 (3,3%), грипп + микоплазменная инфекция — у 1 (1,66%), РС + микоплазменная инфекция — у 1 (1,66%), парагрипп + микоплазменная инфекция у 1 (1,66%), грипп + аденовирусная инфекция — у 1 (1,66%). У 3 больных (5%) этиология заболевания не была расшифрована (табл. 1, 2). У 5 больных основной группы и 2 больных в группе сравнения выявлялись в РНИФ антитела класса IgM к *Mс. pneumoniae*, что свидетельствовало о наличии у больных микоплазменной инфекции. У одного пациента основной группы были выявлены антитела к *Chl. pneumoniae* класса IgM.

В клинической картине у больных с гриппом преобладали симптомы интоксикации и гипертермии — до 39-40°C, стеноз гортани 2 степени был у половины больных, а в периферической крови была более выражена лейкопения на фоне высоких величин СОЭ, что определило в первой группе больных (отобранных по случайному признаку) более высокие исходные показатели СОЭ (табл. 3).

У всех больных с парагриппом преобладали явления ларингита и стеноза гортани на фоне слабо или умеренно выраженных симптомов интоксикации и лихорадки.

У больных с аденовирусной инфекцией ведущими симптомами были явления фарингитотонзиллита, ринита, аденоидита, сочетавшегося у одного больного с отитом, только у половины больных выявлялись слабо выраженные проявления конъюнктивита. У 2 больных этой подгруппы стеноз гортани 1 степени сочетался с бронхообструкцией.

В подгруппе больных с РС-инфекцией выраженными были только симптомы стенозирующего ларинготрахеита без признаков бронхообструкции на фоне умеренных симптомов интоксикации.

Среди детей с микст инфекцией обращали на себя внимание 2 больных — один ребенок с гриппом, другой — с парагриппом, у которых заболевание сочеталось с микоплазменной инфекцией. У этих больных сохранялись упорный кашель и субфебрилитет.

Клиническую эффективность Кагоцела мы оценивали по результатам обследования 1 группы больных в целом, не разделяя ее на подгруппы, в соответствии с установленной этиологией, ввиду их малочисленности. У больных, получавших Кагоцел, симптомы интоксикации и лихорадки купировались к 5 дню терапии у 28 (93,4%) больных, продолжительность лихорадки в этой группе составила в среднем, $1,8 \pm 0,8$, а интоксикации — $0,8 \pm 1,46$ дней, $p < 0,05$. У 2 больных сохранялась субфебрильная лихорадка в эти же сроки, которую связывали с текущим микоплазмозом, по поводу которого назначен был сумамед. У получавших плацебо, симптомы интоксикации сохранялись до 5 дня терапии у 10% больных, при средней их продолжительности до $2,7 \pm 1,38$, а лихорадки — до $3,5 \pm 0,7$ дней ($p < 0,05$), (табл. 4, рис. 1).

Симптомы фарингитотонзиллита выявлялись у 5 больных основной группы и у 5 больных группы сравнения. У леченных Кагоцелом все указанные симптомы полностью исче-

зали к 7 дню у 75% больных, при средней их продолжительности $4,2 \pm 1,8$ дня; у получавших плацебо сохранялись на 7 день терапии у 40% больных и купировались, в среднем, спустя $6,9 \pm 0,9$ дней ($p < 0,05$), (табл. 4, рис. 2).

Симптомы стеноза гортани у получавших Кагоцел купировались ко 2 дню терапии у 100% больных, при средней продолжительности $1,1 \pm 0,06$ дня, а на фоне плацебо на 2 день сохранялись у 10%, при средней продолжительности $1,3 \pm 0,1$ дня (табл. 4, рис. 3). Симптомы ларингита исчезали достоверно быстрее у детей, получавших Кагоцел, в среднем, спустя $1,4 \pm 0,8$ дня, в срав-

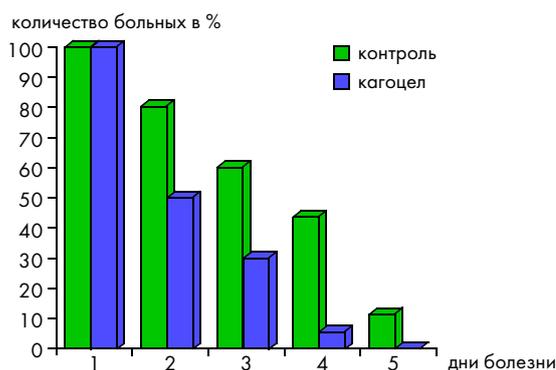


Рисунок 1. Динамика симптомов лихорадки и интоксикации

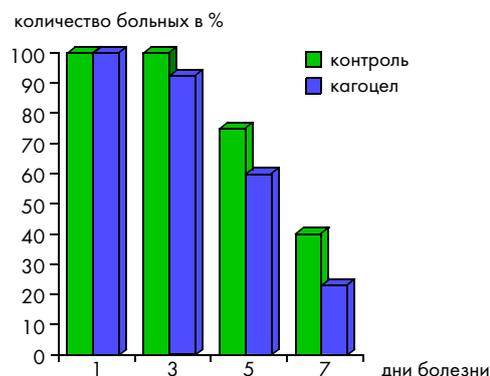


Рисунок 2. Динамика катаральных явлений в ротоглотке

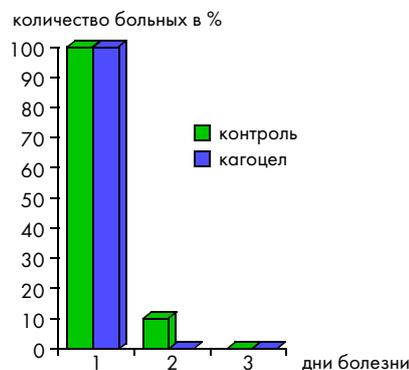


Рисунок 3. Динамика симптомов стенозирующего ларинготрахеита

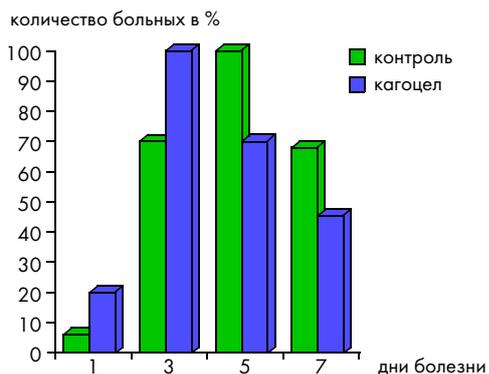


Рисунок 4. Динамика появления кашля с продукцией мокроты

нении с получавшими плацебо, у которых таковые купировались в среднем к $3,8 \pm 0,6$ дню ($p < 0,05$).

Симптомы ринита исчезали быстрее в группе детей, получавших Кагоцел, что в среднем составляло $3,5 \pm 0,3$ дней, а у получавших плацебо — $4,6 \pm 0,6$ дней (табл. 4).

Достоверно различался темп появления продуктивно влажного кашля с отхождением мокроты. У больных на фоне приема Кагоцела исчезновение сухого кашля наступало в 2 раза быстрее, в сравнении с получавшими плацебо, что составило $1,2 \pm 0,6$ дня против $2,4 \pm 0,5$ дня соответственно, $p < 0,001$ (табл. 4, рис. 4).

Таблица 5. Динамика показателей биохимического анализа крови при ОРВИ со стенозирующим ларинготрахеитом у детей на фоне терапии Кагоцелом

Показатель (норма)	До лечения	После лечения	p
АЛТ, до 40 ед.	$21 \pm 7,66$	$20,3 \pm 5,78$	—
АСТ, до 45 ед.	$33,1 \pm 10,46$	$29 \pm 9,46$	—
ЩФ, 200–800 Ед/л	$379,8 \pm 108,6$	$346,5 \pm 105,2$	—
Конъюгированный билирубин, до $4,1$ мкмоль/л	$1,68 \pm 0,85$	$1,93 \pm 1,27$	—
Неконъюгированный билирубин, до $16,5$ мкмоль/л	$11,16 \pm 6,38$	$9,76 \pm 4,5$	—

Таблица 6. Динамика показателей общего анализа мочи при ОРВИ со стенозирующим ларинготрахеитом у детей на фоне терапии Кагоцелом и Плацебо

Показатель (норма)	Первая группа Кагоцел	Вторая группа Плацебо	p
Удельный вес мочи ($1012-1020$ кг/л) до лечения/после лечения	$1015 \pm 2,1 / 1017 \pm 6,1$	$1016 \pm 4,1 / 1015 \pm 3,2$	—
Лейкоцитурия ($1-5$ в поле зрения) До лечения/после лечения	$2,3 \pm 0,8 / 1,2 \pm 0,95$	$2,8 \pm 0,97 / 1,7 \pm 0,7$	—
Эритроцитурия, нет	Не выявлено	Не выявлено	
Бактериурия, нет	Не выявлено	Не выявлено	
Глюкозурия, нет	Не выявлено	Не выявлено	

На фоне терапии Кагоцелом отмечено достоверное нарастание (в $1,5-2$ раза) уровней эндогенных α и γ интерферонов. В то же время в контрольной группе достоверной динамики этих показателей не выявлено (табл. 4).

В процессе терапии у всех больных отмечена хорошая переносимость Кагоцела при отсутствии побочных реакций, что подтверждалось отсутствием отрицательной динамики в показателях периферической крови, общего анализа мочи и биохимических исследований крови в динамике наблюдения (табл. 3, 5).

На фоне терапии Кагоцелом количество койко-дней достоверно сокращалось в сравнении с таковой на плацебо и составило, в среднем, $4,6 \pm 0,4$ дня против $6,7 \pm 0,8$ дней соответственно, ($p < 0,05$) (табл. 4).

Выбывших из исследования в обеих группах наблюдения не было зарегистрировано.

Результаты оценки эффективности терапии представлены на рис. 5.

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

У детей, леченных Кагоцелом, не отмечалось обострения аллергопатологии на фоне ОРВИ, тогда как в группе сравнения, респираторная инфекция у больного вызвала обострение атопического дерматита.

Необходимость применения индукторов и реактиваторов интерферона определяется степенью нашего понимания выраженности острой иммуносупрессии, развивающейся при гриппе и других респираторных вирусных инфекциях.

Ранние цитокиновые реакции (РЦР) являются врожденным (естественным) ответом на внедрение вирусов, сопровождающимся образованием ИНФ с первых часов после инфицирования. ИНФ 1 типа (α и β) активирует естественные киллеры (NK) и цитотоксические лимфоциты (CTL) [12]. В норме во входных воротах инфекции ингибируется ИНФ репродукция вирусов, с помощью NK и CTL удаляются инфицированные клетки, вновь образованный ИНФ защищает окружающие незараженные клетки от возможного инфицирования.

Таким образом, предотвращается дальнейшее распространение инфекции. В простейших случаях, при малой инфицирующей дозе и адекватном иммунном ответе ранние цитокиновые реакции (РЦР) ограничиваются этим первым этапом, реализуясь местно на уровне инфицированных клеток, в результате чего предотвращается дальнейшая генерализация инфекции и болезнь не развивается.

В случаях массивного заражения, сниженной сопротивляемости организма, дефектности системы интерферона и иммунитета, неблагоприятной экологической обстановке, стрессах и др. указанные эффекты интерферона оказываются недостаточными для прекращения инфекционного процесса. Развитие заболевания в таком случае сопровождается вторым этапом РЦР — каскадом ранних цитокинов: активацией CD4+, CD8+ T-клеток с последующим развитием специфического T и B-клеточного опосредован-

кагоцел®
противовирусный препарат

ЕСЛИ ПРОСТУДА СМЕЕТСЯ...

Если простуда разыгралась не на шутку, примите серьезные меры. Назначьте Кагоцел®. Кагоцел® — новый противовирусный препарат для лечения ОРВИ и гриппа у детей* и взрослых, сочетающий в себе свойства ингибитора вирусной репродукции и эффективного стимулятора иммунной защиты организма.

- Кагоцел® быстро улучшает самочувствие ребенка и достоверно сокращает продолжительность клинических симптомов гриппа и ОРВИ вне зависимости от этиологии заболевания
- Эффективно устраняет стеноз гортани и симптомы ларинготрахеита
- Нормализует показатели интерферонового статуса
- Кагоцел® хорошо переносится детьми, не вызывает развития побочных эффектов

* Препарат применяется у детей с 6 лет.
Дозировка и способ применения: в первые два дня Кагоцел® назначают по 1 таблетке 3 раза в день, в последующие 2 дня – по 1 таблетке 2 раза в день.



НИАРМЕДИК ПЛЮС

123098, Москва, ул. Гамалеи, 18 | Тел./факс: (495) 741 49 89

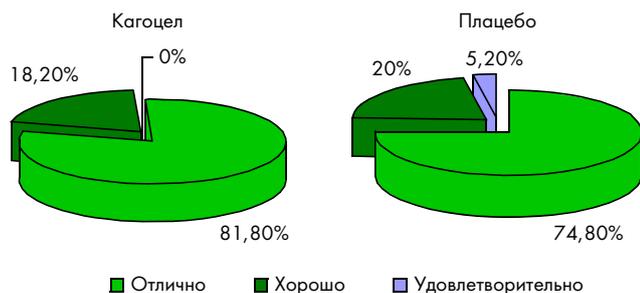


Рисунок 5. Сравнительная оценка эффективности Кагоцела и Плацебо при гриппе и ОРВИ со стенозирующим ларинготрахеитом у детей

ного иммунитета [12]. Активизируются экспрессия генов рецепторов цитокинов ИЛ-1, ФНО- α , усиливающего зависимость от ИЛ-12 продукцию γ -ИНФ; усиливается цитолитическая активность CTL и продукция ИНФ; индуцируется пролиферация NK и CD8- T-клеток памяти.

Таким образом, второй этап РЦР обладает иммунорегуляторными свойствами, а конечным этапом РЦР становится участие в развитии специфического иммунного ответа [13].

Судьба вирусной инфекции напрямую зависит от способности вируса подавлять активацию системы интерферона, тем самым обеспечивая высокую эффективность трансляции вирусных м-РНК. Патогенное вирусное воздействие на систему интерферона осуществляется на сами ИНФ, их рецепторы, ИНФ-продуцирующие клетки (включая дендритные), пути передачи сигналов ИНФ внутри клеток, транскрипционные факторы, обеспечивающие активацию генов ИНФ и тех генов, которые кодируют белки, индуцируемые ИНФ и обеспечивающие конкретные пути защиты клетки от вирусной инфекции.

Эпителиальные клетки легких слабо реагируют на вирусную инфекцию, продуцируя α/β ИНФ, ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- α на низком уровне в ответ на ее воздействие. Это может служить объяснением легочного тропизма вируса гриппа и других респираторных вирусов. При защитной слабости легочного эпителия, компенсаторным механизмом защиты и продукции цитокинов служат макрофаги-моноциты дыхательных путей с наибольшей их потенцией у альвеолярных макрофагов. За продукцию ИЛ-12 ответственны дендритные клетки, воздействуя через Toll-рецепторы. Дендритные клетки в значительной степени определяют системный ответ организма на вирусную инфекцию и являются основным источником циркулирующего в крови ИНФ 1 типа. При ОРВИ или гриппе средней тяжести по мере накопления вируса в тканях в организме нарастает индукция ИНФ и врожденный неспецифический иммунный ответ организма на клеточном уровне сдерживает репликацию вируса на ранней стадии, позволяя «выиграть» время и в сжатые сроки активировать адаптивный иммунный ответ, необходимый для элиминации инфекции. В этом процессе имеется критический период. Диапазон между нарастанием титра вируса, цитотоксической активностью NK-клеток, неспецифической

защитой и синтезом специфических антител и ЦТЛ очень узок. Именно в этот период решается судьба инфекционного процесса: произойдет ли быстрая элиминация вирусного агента или разовьются опасные для жизни осложнения. При бурном развитии инфекционного процесса отмечается эффект «запаздывания» неспецифического и специфического иммунного ответа при выраженном ингибировании РЦР высоко патогенными вирусами, либо на фоне исходно иммунодефицитного состояния. Динамика этих процессов имеет принципиальное значение для понимания механизмов действия индукторов интерферона [4, 7, 12, 14]. Ясно, что эффективность их тем выше, чем своевременнее они используются.

На примере оценки эффективности Кагоцела удалось показать темп его воздействия на инфекционный процесс при различных этиологических вариантах ОРВИ, и очень важно отметить, протекающей с особым синдромом — ларингообструкции, указывающем на исходную иммунопатологию, сопровождающуюся дефицитом интерферонаобразования и цитокинов, со сдвигом в T-клеточном иммунитете в сторону Th2 типа ответа, а также дефицитом в системе мононуклеарных фагоцитов [15].

Анализируя результаты проведенных нами исследований в отношении клинической эффективности Кагоцела, можно заключить об универсальном действии этого препарата на инфекционный процесс при вирусных респираторных инфекциях, вне зависимости от их этиологии и клинических проявлений отдельно взятого заболевания.

Выводы

■ На фоне терапии Кагоцелом у детей при ОРВИ и гриппе, независимо от этиологии и клинических проявлений заболевания, достоверно сокращаются продолжительность симптомов интоксикации, лихорадки, катаральных явлений в носо- и ротоглотке и основных симптомов стенозирующего ларинготрахеита (бронхита).

■ Кагоцел способствует повышению показателей α и γ интерферонов у больных детей с исходно их низким уровнем.

■ Ни в одном случае применения данного индуктора интерферона не было зарегистрировано побочных эффектов указанной терапии у детей.

■ Препарат хорошо переносится детьми, сокращает сроки госпитализации и может быть рекомендован для применения в педиатрической практике для лечения гриппа и ОРВИ у детей с 6-летнего возраста.

Литература:

1. Зайцева О. В. Часто болеющие дети: некоторые аспекты профилактики и лечения // Consilium medicum. — 2004. — Педиатрия. — Приложение № 3. — С. 3—7.
2. Коровина Н. А. Часто и длительно болеющие дети: современные возможности иммунореабилитации: Руководство для врачей / Н. А. Коровина, А. Л. Заплатников. — М., 2001.
3. Профилактика и лечение острых респираторных заболеваний у детей : Пособие для врачей на основе научно-практической программы Союза педиатров России. — М., 2004.

4. Bellanti J. A. Recurrent respiratory infections in pediatric patients // *Drugs*. — 1997. — V. 54. — Suppl. 1. — P. 1—4.
5. Мезенцева М. В. Биологическая эффективность новых отечественных индукторов интерферона при экспериментальной гриппозной инфекции: Автореф. дисс. ... к.б.н. — М., 1993.
6. Ершов Ф. И. Индукторы интерферона — новое поколение иммуномодуляторов / Ф. И. Ершов, Э. Б. Газулахова // *Terra Medica*. — 1998. — № 2. — С. 2—7.
7. Дерябин П. Г. Инактивирующее действие препарата Кагоцел на инфекционные свойства высокопатогенного штамма вируса гриппа А птиц (H5N1) // ГУ НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского РАМН. — М., 2006. — Отчет.
8. Носик Д. Н. Исследование активности препарата Кагоцел в отношении вируса иммунодефицита человека / Д. Н. Носик, Л. Б. Калинина, И. А. Киселева // ГУ НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского РАМН. — М., 2006. — Отчет.
9. Растительные вещества — активные индукторы интерферона в культуре клеток / Ф. И. Ершов и др. // Сб.: *Интерферон-89*. — М., 1989. — С. 37—42.
10. Ершов Ф. И. Интерфероны и их индукторы от молекул до лекарств / Ф. И. Ершов, О. И. Киселев. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005.
11. Противоинфекционный фармацевтический препарат / Ф. И. Ершов и др. // Патент на изобретение № 2238122 Российской Федерации, патентообладатель: ООО «Ниармедик плюс» г. Москва, 20 октября 2004 г.
12. Ершов Ф. И. Ранние цитокиновые реакции при вирусных инфекциях / Ф. И. Ершов, А. Н. Наровлянский, М. В. Мезенцева // *Цитокины и воспаление*. — 2004. — Т. 3, № 1. — С. 3—6.
13. Иванова А. М. Эффективность новых высоко- и низкомолекулярных индукторов интерферона при экспериментальных вирусных инфекциях: Автореф. дисс. ... к.б.н. — М., 1991.
14. Influenza A virus lacking the NS1 gene replicates in interferon-deficient systems / A. Garsia-Sastre et al. // *Virology*. — Dec. 20. — 1998. — V. 252 (2). — P. 324—330.
15. Кладова О. В. Иммунопатогенез, клиника и лечение рецидивирующего крупы у детей: Автореф. дисс. ... д.м.н. — Москва, 2003. — 55 с.