



¹ ГБОУ ДПО
«Российская
медицинская
академия
последипломного
образования»
Минздрава России,
Москва

² ФГБУ «НИИ
эпидемиологии
и микробиологии
им. Н.Ф. Гамалеи»
Минздрава России,
Москва

³ ГБУЗ «Малгобекская
центральная
районная больница
№ 1» Минздрава,
Ингушетия

⁴ ГБУЗ «Тушинская
детская городская
больница
Департамента
здравоохранения
города Москвы»

Применение рекомбинантного альфа-2b-интерферона (ВИФЕРОН®) при острых респираторных инфекциях у детей раннего возраста

И.Н. Захарова¹, В.В. Малиновская², Л.Б. Торшхоева³, Н.В. Короид⁴,
М.В. Мозжухина¹, И.Б. Лагадзе¹

Адрес для переписки: Ирина Николаевна Захарова, zakharova-rmapo@yandex.ru

Особенности онтогенеза иммунной системы определяют параметры иммунореактивности новорожденных и детей раннего возраста при острых респираторных инфекциях (ОРИ) и должны учитываться при организации профилактики и лечения инфекционных заболеваний респираторного тракта. Отягощенный преморбидный фон в сочетании с указанными физиологическими особенностями иммунной системы способствует развитию нарушений в формировании иммунного ответа на инфекционные агенты. В этой связи большое значение приобретает поиск способов универсального противоинфекционного воздействия и щадящего, неспецифического, влияния на иммунную систему ребенка для коррекции и предупреждения нарушений механизмов резистентности. В ходе сравнительного клинико-иммунологического исследования в параллельных группах показана высокая эффективность и преимущество модифицированного режима интерферонотерапии у детей раннего возраста при ОРИ по сравнению со стандартной схемой интерферонотерапии и базисным лечением, что выразилось в сокращении продолжительности основных симптомов заболевания, предупреждении суперинфицирования и нормализации иммунного статуса ребенка. Рекомендовано включение в состав интерферонотерапии стартовых доз рекомбинантного альфа-2b-интерферона (препарат ВИФЕРОН®) 500 000 МЕ (ректально) в течение первых 5 дней с переходом на 150 000 МЕ в течение последующих 5 дней в комбинации с мазью ВИФЕРОН® (интраназально).

Ключевые слова: преморбидный фон, факторы риска, дети раннего возраста, острые респираторные инфекции, онтогенез, рекомбинантный альфа-2b-интерферон

Адекватный ответ на инфекцию требует сбалансированного функционирования основных элементов защиты организма. Иммунопатогенез острых инфекций у детей имеет свои особенности, связанные с функциональной незрелостью как самой иммунной системы, так и механизмов центральной регуляции иммунного ответа. После рождения организм ребенка начинает контактировать с огромным количеством антигенов. В норме у новорожденных при физиологически протекающих беременности и родах иммунная система, несмотря на относительную «незрелость», способна контролировать бактериальную колонизацию, происходящую в течение 1-й недели после рождения [1–7]. Преждевременные роды сопровождаются недостаточным обеспечением новорожденного иммуноглобулинами, в частности иммуноглобулином (Ig) G, а также другими защитными факторами. Кроме того, отягощенный преморбидный фон новорожденного в условиях дефицита материнских антител отрицательно влияет на формирование как гуморального, так и клеточного звеньев иммунной защиты. Известно, что чем меньше масса



недоношенного ребенка, тем ниже содержание у него популяций Т-клеток. Недоношенные дети в большинстве случаев имеют те или иные признаки внутриутробного инфицирования, что является дополнительным фактором риска развития инфекционных заболеваний. Таким образом, недоношенность ассоциируется с более выраженной иммунологической недостаточностью и высоким риском развития инфекционных заболеваний [5, 7–9].

Уточнение факторов риска, негативно влияющих на формирование иммунного ответа у детей раннего возраста, способствует поиску способов универсального противoinфекционного воздействия и коррекции нарушений механизмов резистентности организма. С этой целью наиболее перспективным является использование препаратов на основе естественных факторов иммунитета – рекомбинантного альфа-2b-интерферона в сочетании с мембраностабилизирующими веществами (антиоксидантами, витаминами Е и С) – препарата ВИФЕРОН®, выпускаемого в различных лекарственных формах (мазь, гель, суппозитории). Противовирусный эффект препарата ВИФЕРОН® реализуется уже через час после его введения через прямую кишку или нанесения местно на слизистые оболочки носо- и ротоглотки. В зависимости от используемой дозы интерферона (ИФН) и времени применения препаратов на его основе по отношению к времени воздействия вируса на организм развивается доминирующий вирусцидный (максимальный элиминирующий) или иммуномодулирующий эффект. Введение повышенных доз ИФН (детям до 6 лет 500 000 МЕ вместо 150 000 МЕ) на начальных этапах развития инфекции позволяет обеспечить элиминацию инфекционного агента задолго до того, как собственные клетки начинают синтезировать эндогенный ИФН в достаточном количестве. Кроме того, введение ИФН позволяет «разгрузить» пораженные клетки и компенсировать их неспособность к продукции собственного ИФН в необходимых

количествах. Наконец, ускоренная элиминация инфекционного агента, достигнутая повышенными дозами экзогенного ИФН, позволяет сократить сроки течения инфекционного процесса, что препятствует достижению критических концентраций провоспалительных цитокинов и, как следствие, возникновению системных реакций. Обычные терапевтические дозы препарата ВИФЕРОН® оказывают положительное иммуномодулирующее влияние: происходит активация параметров иммунитета, в том числе интерферонпродукции, в случае если они снижены, и снижение их активности – в случае если она повышена [10–15]. Проведенные ранее исследования по применению препарата ВИФЕРОН® при различных инфекционных заболеваниях продемонстрировали его высокую клинко-иммунологическую эффективность и отсутствие побочных эффектов [16–19]. Однако до настоящего времени остается предметом научных дискуссий тактика выбора различных лекарственных форм препарата ВИФЕРОН® при терапии острых респираторных инфекций (ОРИ) у детей.

Цель исследования

Исследование проведено с целью определения факторов риска, негативно влияющих на формирование противoinфекционной резистентности у детей раннего возраста, оптимизации схем и режимов дозирования препарата ВИФЕРОН® при лечении детей с ОРИ.

Пациенты и методы

Исследования проводились на базе 3-го инфекционного отделения Тушинской детской городской больницы (ТДГБ) Департамента здравоохранения города Москвы (главный врач – И.М. Османов). Под нашим наблюдением находился 91 ребенок в возрасте от 1 месяца до 3 лет с клинически установленным диагнозом ОРИ. Пациенты подбирались случайным образом (по очередности поступления) с учетом критериев включения/исключения и не позднее первых-вторых суток госпитализации. Дети, включенные в исследование, не получали лечения каким-либо иммуномодулятором в течение предшествующих четырех недель. На момент рандомизации средний возраст обследованных детей составил $15,5 \pm 9,9$ месяцев. Доля детей в возрасте от 1 месяца до 1 года равнялась $44 \pm 5,2\%$, от 1 года до 3 лет – $56 \pm 5,2\%$. Среди обследованных нами пациентов большинство было мальчиков – $53,9 \pm 5,2\%$, количество девочек – $46,1 \pm 5,2\%$. К моменту рандомизации (1–2-е сутки госпитализации) длительность заболевания составила от 1 до 3 суток у $60,4 \pm 5,1\%$ детей и более 3 суток у $39,6 \pm 5,1\%$ детей ($p < 0,05$).

Нами были сформированы три группы наблюдения. Две основные группы (1-я и 2-я) формировались в зависимости от схемы комбинированного применения препаратов ВИФЕРОН® (мазь и суппозитории) (табл. 1). В качестве лекарственных форм при-

Таблица 1. Схема назначения исследуемых препаратов

Группа исследования	Препарат	Схема назначения
1-я (n = 30)	ВИФЕРОН® (мазь) + ВИФЕРОН® (суппозитории)	2500 МЕ в каждый носовой ход 3–4 раза в сутки в течение 10 дней* + 500 000 МЕ (ректально) 2 раза в сутки в течение 5 дней, далее 150 000 МЕ (ректально) 2 раза в сутки в течение 5 дней + базисная терапия
2-я (n = 31)	ВИФЕРОН® (мазь) + ВИФЕРОН® (суппозитории)	2500 МЕ в каждый носовой ход 3–4 раза в сутки в течение 10 дней* + 150 000 МЕ (ректально) 2 раза в сутки в течение 10 дней + базисная терапия
3-я (n = 30)	Препараты базисной терапии	Антигистаминные, жаропонижающие, муколитики, бронходилататоры, антибиотики по показаниям

* – детям в возрасте до 2 лет мазь назначалась трехкратно, от 2 до 3 лет – четырехкратно.



менялись ВИФЕРОН®, суппозитории ректальные, содержащие 150 000 МЕ и 500 000 МЕ интерферона, и мазь ВИФЕРОН®, содержащая в 1 грамме 40 000 МЕ интерферона. Мазь наносили после предварительного очищения полости носа от слизи с помощью индивидуального ватного тампона тонким слоем на слизистую оболочку носа и глотки в течение периода заболевания. Свечи вводили ректально. Наряду с препаратами ВИФЕРОН®, по показаниям использовалась базисная терапия, включающая антигистаминные, жаропонижающие, муколитические препараты, бронходилататоры, при необходимости антибиотики. Для лечения детей группы сравнения (3-я группа) использовались препараты только базисной терапии.

Для этиологической расшифровки диагноза применяли метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) путем определения рибонуклеиновой и дезоксирибонуклеиновой кислоты вирусов в носоглоточных смывах с помощью системы «Рибосорб» производства фирмы «АмплиСенс». Детекцию вирусов гриппа А (H1N1), А (H3N2) и В, аденовируса, респираторно-синцициального вируса, парагриппа, метапневмовируса проводили методом ПЦР с тест-системами фирмы «Изоген». Коронавирус, риновирус и бокавирус идентифицировали с праймерами, представленными в базе данных Genbank.

Состояние иммунологической реактивности пациентов оценивали по динамике показателей клеточного и гуморального иммунитета в сыворотке, а также секреторного IgA (sIgA) в носоглоточных смывах:

- путем двойного окрашивания после их специфического связывания с моноклональными антителами Multi TEST IMK Kit определяли содержание в крови основных субпопуляций лимфоцитов с маркерами CD3⁺, CD3⁴⁺, CD3⁸⁺, CD3¹⁶⁺, CD3¹⁹⁺ с подсчетом иммунорегуляторного индекса на точном цитофлуориметре ком-

пании «Becton Dickinson» FACS Calibur двухлазерный (США);

- содержание ИФН-альфа и ИФН-гамма, циркулирующих в сыворотке крови, с применением твердофазного «сэндвич»-варианта иммуноферментного анализа (ELISA);
- концентрация общих IgA, IgM, IgG в сыворотке крови, а также sIgA, ИФН-альфа и ИФН-гамма в носоглоточных смывах с применением твердофазного «сэндвич»-варианта иммуноферментного анализа (ELISA), с помощью стандартных тест-систем «ИФА-БЕСТ» производства ЗАО «Вектор-БЕСТ» (г. Новосибирск). Для определения индуцированной продукции ИФН в системе *in vitro* использовались супернатанты. Индукцию ИФН-альфа осуществляли с помощью вируса болезни Ньюкасла, штамм Канзас (концентрация – 1 ЦПЕ/мл), ИФН-гамма – фитогемагглютинина (концентрация 5 пг/мл). Количественная оценка результатов проводилась с помощью построения калибровочной кривой, на которой отражена зависимость оптической плотности от концентрации исследуемого вещества. Учет результатов проводился на спектрофотометре StatFax-2100 с микропроцессором при длине волны для ИФН-альфа – 450 нм, а для ИФН-гамма – 492 нм.

Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel 2007 и Biostatica V 4.03. Из элементов описательной статистики вычислялись: среднее арифметическое значение (M), стандартная ошибка среднего (m), число наблюдений (n) – для количественных признаков; доли и проценты пациентов с тем или иным показателем – для качественных признаков. Статистическая значимость различий количественных признаков была оценена с использованием непараметрических (серийный критерий (S), критерии Манна – Уитни и Вилкоксона)

и параметрических (t-критерий Стьюдента для зависимых и независимых групп) методов. При этом статистически значимыми считались отличия при $p < 0,05$. Связь между изучаемыми показателями оценивалась по результатам корреляционного анализа с вычислением коэффициента корреляции Пирсона (r).

Результаты исследования и их обсуждение

Среди причин, способствующих возникновению ранних и частых острых респираторных заболеваний у детей раннего возраста, можно отметить эндогенные и экзогенные факторы. Первые приводят к проявлению повышенной восприимчивости организма к респираторным инфекциям уже в раннем возрасте. Вторые определяют более позднюю манифестацию частых и длительных ОРИ [20, 21].

Анализируя возраст детей, на который приходился дебют ОРИ, и частоту перенесенных ОРИ в год, нами отмечены следующие особенности. Из 40 детей в возрасте от 1 месяца до 1 года впервые заболели $45 \pm 7,9\%$ детей, повторно – $55 \pm 7,9\%$ (в том числе двое детей перенесли 4 и более эпизодов ОРИ в год). Из 51 ребенка в возрасте от 1 года до 3 лет не болели на 1-м году жизни $39,2 \pm 6,8\%$; у $60,8 \pm 6,8\%$ детей дебют ОРИ приходился на 1-й год жизни (в том числе у четверых отмечалось 6 и более эпизодов ОРИ в год).

Нами проведен анализ влияния акушерско-гинекологического, биологического, социального анамнеза на ранний «старт» ОРИ у детей раннего возраста. У детей, родившихся от матерей моложе 19 лет и старше 40 лет, в 100% случаев дебют ОРИ отмечен уже на 1-м году жизни. Кроме того, в 2 раза чаще ранний «старт» ОРИ наблюдался у детей, рожденных от матерей в возрасте до 30 лет.

Анализ социального статуса показал, что $79,1 \pm 4,3\%$ женщин находились в официальном браке, $8,8 \pm 3,0\%$ – в гражданском браке и $12,1 \pm 3,4\%$ были матери-оди-



ночки. Установлено, что ранний дебют ОРИ чаще регистрировался у детей, рожденных в неполной семье, или от матерей, состоявших в гражданском браке (табл. 2).

Согласно данным акушерского анамнеза, $17,6 \pm 4\%$ женщин имели повторные аборт, $4,4 \pm 2,2\%$ – выкидыши и $2,2 \pm 1,5\%$ лечились по поводу бесплодия. Установлено, что достоверно чаще ранний дебют ОРИ отмечен у детей, матери которых имели отягощенный акушерский анамнез и осложненное течение беременности (табл. 3).

Анализ данных по течению беременности выявил, что только 3 (3,4%) детей родились от благополучно протекавшей беременности. Большинство детей – 88 ($96,6 \pm 1,9\%$) – родились от матерей с осложненным течением беременности. Наиболее часто регистрировались токсокозы 1–2-й половины беременности – $70,5 \pm 4,9\%$ случаев, из которых основная часть – $62,9 \pm 6,1\%$ – приходилась на 1-ю половину. Угроза прерывания беременности отмечалась у $48,9 \pm 5,3\%$ женщин. Анемия отмечалась почти у каждой третьей женщины ($30,7 \pm 4,9\%$), из них у $59,3 \pm 9,5\%$ – только в 1-й половине беременности, а у $18,5 \pm 7,5\%$ анемия сохранялась в течение всей беременности. По данным ультразвукового исследования, маловодие и многоводие выявлены у $10,2 \pm 3,2\%$ и $5,7 \pm 2,5\%$ женщин соответственно. У $27,3 \pm 4,8\%$ матерей течение беременности сопровождалось острыми респираторными заболеваниями, в том числе у 13 ($14,8 \pm 3,8\%$) женщин с подъемом температуры и у 13 ($14,8 \pm 3,8\%$) – с развитием гестационного пиелонефрита.

У 21 ($23,9 \pm 4,6\%$) матери имелись вредные привычки: в $20,5 \pm 4,3\%$ случаев – табакокурение, в $1,1\%$ – злоупотребление алкоголем. $2,3\%$ женщин употребляли наркотические средства. $14,8 \pm 3,8\%$ женщин имели в анамнезе заболевания, передающиеся половым путем (сифилис, уреаплазмоз). Следует отметить, что чаще всего (у $86,7 \pm 3,6\%$ матерей) наблю-

Таблица 2. Влияние биологического и социального анамнеза матерей на ранний дебют ОРИ у обследованных детей

Показатель		Дебют ОРИ (возраст детей)				p
		на 1-м году жизни		после 1-го года жизни		
		абс.	%	абс.	%	
Возраст матерей	моложе 19 лет	5	100	0	0	> 0,05
	20–29 лет	44	$80 \pm 5,4$	11	$20 \pm 5,4$	< 0,001
	30–39 лет	21	$70 \pm 8,4$	9	$30 \pm 8,4$	< 0,001
	старше 40 лет	1	100	–	–	> 0,05
Беременность	первая	35	$74,5 \pm 6,4$	12	$25,5 \pm 6,4$	< 0,001
	повторная	36	$81,8 \pm 5,8$	8	$18,2 \pm 5,8$	< 0,001
Роды	первые	39	$76,5 \pm 5,9$	12	$23,5 \pm 5,9$	< 0,001
	повторные	32	$80 \pm 6,3$	8	$20 \pm 6,3$	< 0,001
Семейный статус	зарегистрированный брак	54	$75 \pm 4,5$	18	$25 \pm 4,5$	< 0,001
	гражданский брак	7	$87,5 \pm 11,7$	1	$12,5 \pm 11,7$	< 0,001
	вне брака	10	$90,9 \pm 8,7$	1	$9,1 \pm 8,7$	< 0,001

Таблица 3. Влияние неблагоприятного акушерского анамнеза и течения беременности у матерей на риск развития ОРИ у детей раннего возраста

Показатель		Дебют ОРИ (возраст детей)				p
		на 1-м году жизни		после 1-го года жизни		
		абс.	%	абс.	%	
Аборты		14	$87,5 \pm 8,3$	2	$12,5 \pm 8,3$	< 0,001
Выкидыши		4	100	0	0	> 0,05
Бесплодие		2	100	0	0	> 0,05
Токсокоз		48	$77,4 \pm 5,3$	14	$22,6 \pm 5,3$	< 0,001
Угроза прерывания беременности		30	$69,8 \pm 7$	13	$30,2 \pm 7$	< 0,001
Анемия		21	$77,8 \pm 8$	6	$22,2 \pm 8$	< 0,001
Маловодие		8	$88,9 \pm 10,5$	1	$11,1 \pm 10,5$	< 0,001
Многоводие		4	$80 \pm 17,9$	1	$20 \pm 17,9$	< 0,001
Острые респираторные заболевания		20	$83,3 \pm 7,6$	4	$16,7 \pm 7,6$	< 0,001

далось сочетание двух и более факторов риска, что повышало вероятность возможных нарушений в формировании иммунитета плода.

У 37 женщин ($40,7 \pm 5,2\%$) было осложненное течение родов: длительный безводный период – $23,1 \pm 3,3\%$, быстрые роды – $23,1 \pm 3,3\%$, стремительные роды – $13,2 \pm 3,1\%$, дискоординация родовой деятельности – $16,5 \pm 3,2\%$, роды посредством кесарева сечения – $13,2 \pm 3,1\%$ (в том числе в $4,4 \pm 2,1\%$ случаев по экстренным показаниям), преждевременные роды – $4,4 \pm 2,1\%$.

По нашим данным, внутриутробная гипоксия плода зарегистрирована у $89 \pm 3,3\%$ детей. Причинами, обуславливающими внутриутробную гипоксию, могут быть железодефицитная анемия во время беременности, токсокозы, угроза выкидыша, наличие вредных привычек у матери, дискоординация родовой деятельности, обвитие пуповиной, быстрые или затяжные роды.

Известно, что следствием неблагоприятного течения беременности, как правило, являются недоношенность, морфофункциональная незрелость, внутриутробная



Таблица 4. Влияние неблагоприятных факторов внутриутробного развития на заболеваемость ОРИ у детей раннего возраста

Фактор	Дебют ОРИ (возраст детей)				p
	на 1-м году жизни		после 1-го года жизни		
	абс.	%	абс.	%	
Недоношенность	4	100	0	0	> 0,05
Гипоксия	63	77,8 ± 4,6	18	22,2 ± 4,6	< 0,001
Гипотрофия	12	75 ± 10,8	4	25 ± 10,8	< 0,001
Риск внутриутробного инфицирования	47	81 ± 5,2	11	19 ± 5,2	< 0,001

гипотрофия, приводящие к нарушению формирования иммунной системы ребенка. Кроме того, депрессия иммунной системы может быть обусловлена внутриутробными вирусными и бактериальными инфекциями (цитомегалией, уреаплазмозом, хламидиозом, герпесом и др.) [22–24]. Изучение антенатального анамнеза выявило, что более половины (63,7 ± 5%) наблюдаемых детей были угрожаемыми по реализации внутриутробного инфицирования (табл. 4).

Важным фактором, способствующим созреванию иммунной системы грудного ребенка, является материнское молоко. Дети, находящиеся на грудном вскармливании, реже болеют ОРИ, а раннее искусственное вскармливание является одним из отягощающих эндогенных факторов, воздействующих на ребенка в постнатальном периоде.

В нашем исследовании детей, находившихся на грудном вскармливании в течение первого полугодия жизни (38,5 ± 5,1%), было достоверно меньше, чем детей (55 ± 5,2%) на искусственном вскармливании (p < 0,05). Количество детей, получавших грудное вскармливание на протяжении всего первого года жизни (18,7 ± 4,1%), почти в 3 раза меньше числа детей, получавших искусственные смеси (53,9 ± 5,2%, p < 0,001) в течение этого же периода жизни.

В развитии респираторной заболеваемости существенную роль играет также пассивное курение, которое оказывает раздражающее действие на слизистую оболочку респираторного тракта детей. Нарушение барьерной

функции слизистой оболочки облегчает проникновение вирусов, повышая вероятность развития заболевания. В нашем исследовании число детей, подвергшихся пассивному курению, составило 29 (31,9 ± 4,9%), в том числе 22 (24,2 ± 4,5%) родились от матерей, куривших во время беременности.

Имеются данные, что у большинства детей, родившихся в семьях с благоприятными бытовыми условиями, появление респираторных инфекций связано с ранним началом посещения детских дошкольных учреждений либо с наличием старших детей, которые посещают организованные коллективы [25–27].

В нашем исследовании количество детей, посещающих детские дошкольные учреждения, составило 12 (13,2 ± 3,6%). Бытовые контакты с больными ОРИ имели место у 43 (47,3 ± 5,2%) (p < 0,05) детей (из них у 7 – с детьми, посещающими организованные коллективы). Таким образом, анализ клинико-анамнестических данных детей позволил заключить, что ранний дебют ОРИ явился следствием сочетанного действия эндогенных и экзогенных факторов риска. В абсолютном большинстве случаев внутриутробное формирование плода происходило на фоне неблагоприятного течения беременности, дети были рождены от матерей с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, перенесенными во время беременности заболеваниями (в том числе ОРИ и анемии), при осложненном течении родов, что, вероятно, оказывало неблагоприятное влияние на формирование иммунного ста-

туса таких детей. Кроме того, ранний «старт» ОРИ чаще отмечался у детей, родившихся от матерей моложе 19 и старше 40 лет, матерей-одиночек и имеющих вредные привычки. Эти факторы могли усилить отрицательное влияние неблагоприятного ante- и перинатального периода развития ребенка.

Учитывая большую роль бытовых контактов и ранней социализации детей в развитии ОРИ, для снижения заболеваемости ОРИ низкое значение приобретает ограничение или исключение контактов с источниками инфекции как за счет проведения общегигиенических мероприятий, так и путем изоляции больного.

При оценке эффективности различных схем применения исследуемых препаратов мы обращали внимание на выраженность и продолжительность основных клинических симптомов заболевания: температурная реакция, признаки интоксикации, катаральные явления. Для этого нами проводился ежедневный осмотр пациентов с оценкой и регистрацией в карте всех жалоб и клинических симптомов, анализ результатов осмотров врачей-специалистов, а также лабораторных и инструментальных исследований. Кроме того, изучалось влияние терапии на динамику показателей иммунного и интерферонового статуса, а также на продолжительность выделения вирусов из носоглотки.

В ходе исследования были подобраны дозы и разработаны схемы применения разных лекарственных форм препарата ВИФЕРОН® при лечении больных ОРИ. Проведенный анализ клинической эффективности показал, что включение в комплексную терапию препарата ВИФЕРОН® способствовало уменьшению длительности основных проявлений респираторной инфекции. Так, в 1-й и 2-й группах отмечалась более выраженная тенденция к сокращению периода лихорадки – 1 ± 0,2 сут (p < 0,05) и 1,3 ± 0,3 сут (p = 0,06) соответственно против 2,1 ± 0,4 сут в 3-й группе; длительности син-



дрома интоксикации – $2,7 \pm 0,3$ сут ($p < 0,05$) и $2,5 \pm 0,2$ сут ($p < 0,05$) против $3,8 \pm 0,4$ сут в 3-й группе. Назначение препарата ВИФЕРОН® (мазь и суппозитории) приводило к сокращению длительности заложенности носа (в 1-й группе – $4,2 \pm 0,3$ дня ($p < 0,05$) и во 2-й группе – $4,6 \pm 0,3$ сут ($p = 0,06$) в сравнении с $5,4 \pm 0,4$ сут в 3-й группе) и ринореи (в 1-й группе – $3,1 \pm 0,3$ сут ($p > 0,05$) и во 2-й группе – $2,9 \pm 0,4$ сут ($p > 0,05$) в сравнении с $3,9 \pm 0,4$ сут в 3-й группе). Наблюдалось также достоверное снижение продолжительности гиперемии зева: в 1-й группе – $3,3 \pm 0,2$ сут ($p < 0,05$) и 2-й группе – $3,4 \pm 0,1$ сут ($p < 0,05$) против $4,9 \pm 0,4$ сут в 3-й группе. Кроме того, среди детей 1-й и 2-й групп, получавших ВИФЕРОН®, не было зарегистрировано ни одного случая затяжного или осложненного течения ОРИ, в то время как у трех пациентов из 3-й группы в связи с присоединением бактериальной инфекции потребовалось назначение антибиотикотерапии. Оценка протективной активности различных способов лечения показала, что на фоне модифицированного режима интерферонотерапии не было ни одного случая суперинфицирования. На фоне стандартной интерферонотерапии и базисного лечения было

зарегистрировано 11,5% и 10,7% случаев соответственно ($p > 0,05$). Во 2-й и 3-й группах спектр элиминированных вирусов был представлен только вирусами гриппа (H1N1, H3N2 и B) и парагриппа, а у пациентов 1-й группы наряду с вышеуказанными в состав элиминированных вирусов входили также респираторно-синцитиальный вирус, рино- и аденовирусы. Наиболее резистентными к проводимой терапии оказались бока- и метапневмовирусы. За время пребывания в стационаре у 46 детей отмечалось ухудшение состояния, проявляющееся повторной лихорадкой, интоксикацией и диарейным синдромом, что было расценено как развитие суперинфекции. При этом у детей 1-й группы в 1,5 раза реже регистрировалась тенденция к ухудшению состояния ($23,9 \pm 6,3\%$), чем во 2-й группе ($37,1 \pm 7,1\%$; $p > 0,05$), и в 1,7 раза реже, чем в 3-й группе ($39,1 \pm 7,2\%$; $p > 0,05$), заболевание протекало в легкой форме и непродолжительно ($1,7 \pm 0,2$ дня против $2,3 \pm 0,2$ и $2,3 \pm 0,4$ сут соответственно) ($p < 0,05$). Таким образом, полученные результаты свидетельствуют, что на фоне включения препарата ВИФЕРОН® в базисную терапию отмечались положительные изменения, обусловленные досто-

верным снижением продолжительности основных клинических проявлений ОРИ у детей раннего возраста. Модифицированная интерферонотерапия позволила сократить сроки пребывания пациентов в стационаре и снижала вероятность внутрибольничного суперинфицирования, способствовала элиминации более широкого спектра идентифицированных вирусов.

Наряду с оценкой клинической эффективности терапии, у 20 детей из 1-й группы, у 21 ребенка из 2-й и 21 ребенка из 3-й группы (всего 62 пациента) изучено состояние иммунной системы на фоне проводимой терапии. Анализ показателей клеточного звена иммунитета у детей до и после лечения представлен в табл. 5. Достоверное повышение исходно низких значений CD3⁺, CD3⁺8⁻ и CD3⁺19⁺-популяций лимфоцитов зарегистрировано во всех трех группах наблюдения, независимо от лечения, но с разной степенью достоверности. Следует отметить, что в 3-й группе наблюдалась лишь тенденция к нормализации низких показателей Т-хелперов (CD3⁺4⁺) ($p > 0,05$), в то время как в 1-й и 2-й группах повышение этих показателей было достоверно значимым ($p < 0,01$).

Таблица 5. Частота детей с разными уровнями показателей субпопуляций лимфоцитов в исследуемых группах (до и после лечения)*

Показатель		Количество детей (по группам), %								
		1-я группа (n = 20)			2-я группа (n = 21)			3-я группа (n = 21)		
		до лечения	после лечения	P	до лечения	после лечения	P	до лечения	после лечения	P
CD3 ⁺	↓	40 ± 11	0	< 0,01	52,4 ± 10,9	9,5 ± 6,4	< 0,01	42,9 ± 10,8	4,8 ± 4,7	< 0,05
	N	60 ± 11	100	< 0,05	47,6 ± 10,9	90,5 ± 6,4	< 0,05	57,1 ± 10,8	95,2 ± 4,7	< 0,05
CD4 ⁺	↓	75 ± 9,7	25 ± 9,7	< 0,01	81 ± 8,6	23,8 ± 9,3	< 0,01	57,1 ± 10,8	33,3 ± 10,3	> 0,05
	N	25 ± 9,7	75 ± 9,7	< 0,01	19,0 ± 8,6	76,2 ± 9,3	< 0,01	42,9 ± 10,8	66,7 ± 10,3	> 0,05
CD8 ⁺	↓	80 ± 8,9	35 ± 10,7	< 0,01	85,7 ± 7,6	38,1 ± 10,6	< 0,01	85,7 ± 7,6	42,9 ± 10,8	< 0,05
	N	20 ± 8,9	65 ± 10,7	< 0,01	14,3 ± 7,6	61,9 ± 10,6	< 0,01	14,3 ± 7,6	67,1 ± 10,3	< 0,05
CD19 ⁺	↓	15 ± 7,9	0	< 0,05	33,3 ± 10,3	4,8 ± 4,7	< 0,05	33,3 ± 10,3	4,8 ± 4,7	< 0,05
	N	65 ± 10,7	80 ± 8,9	> 0,05	47,6 ± 10,9	85,7 ± 7,6	< 0,05	57,1 ± 10,8	80,9 ± 6,8	> 0,05
	↑	20 ± 8,9	20 ± 8,9	> 0,05	19,1 ± 8,6	9,5 ± 6,4	> 0,05	9,5 ± 6,5	14,3 ± 7,6	> 0,05
CD16 ⁺	↓	35 ± 10,7	20 ± 8,9	> 0,05	38,1 ± 10,6	9,5 ± 6,4	< 0,05	38,1 ± 10,6	4,8 ± 4,7	< 0,05
	N	60 ± 11	70 ± 10,3	> 0,05	57,1 ± 10,8	76,2 ± 9,3	> 0,05	57,1 ± 10,8	80,9 ± 6,8	> 0,05
	↑	5 ± 4,9	10 ± 6,7	> 0,05	4,8 ± 4,7	14,3 ± 7,6	> 0,05	4,8 ± 4,7	14,3 ± 7,6	> 0,05

* – значения CD3⁺, CD4⁺ и CD8⁺-Т-лимфоцитов выше нормы (N) не выявлены. «↓» – показатель ниже нормы (N), «↑» – показатель выше нормы (N).



При сравнительном анализе средних значений субпопуляционного состава лимфоцитов было отмечено более значимое повышение (до возрастной нормы) CD3⁺ и CD4⁺-Т-лимфоцитов у детей 1-й группы (p < 0,01) по сравнению со 2-й и 3-й группами наблюдения (p < 0,05). Повышение остальных показателей субпопуляций лимфоцитов в исследуемых группах не было статистически значимым (рис. 1).

Динамика показателей гуморального звена иммунитета на фоне терапии в 1-й группе характеризовалась повышением общих IgM и IgA в сыворотке крови, а во 2-й

и 3-й группах – только IgM. Уровень сывороточного IgG существенно не менялся и был на нижней границе возрастной нормы. Относительно низкое содержание IgG, вероятно, связано с возрастными особенностями (низким синтезом у детей раннего возраста). Динамика общего sIgA в носоглоточных смывах характеризовалась достоверным снижением на фоне терапии в 3-й группе (рис. 2).

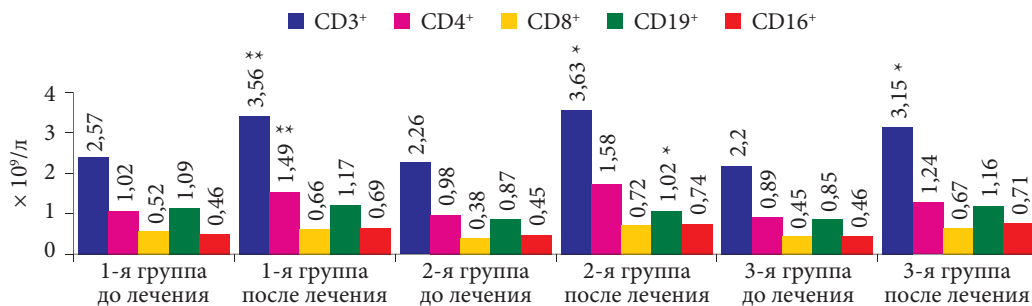
Таким образом, проведенная модифицированная интерферонотерапия повышала процессы дифференцировки и пролиферации лимфоцитов, проявляющиеся в достоверном увеличении суб-

популяций лимфоцитов с маркерами CD3⁺ и CD3⁺4⁺, а также способствовала стимуляции антителообразования, что позволило добиться повышения уровня сывороточного IgA и IgM у пациентов 1-й группы и предупредить дальнейшее понижение исходно низкого уровня sIgA в носоглоточных смывах в 1-й и 2-й группах. Имевшее место снижение sIgA у детей 3-й группы, получавших только препараты базисной терапии, свидетельствует о недостаточности защитной функции местного иммунитета слизистой оболочки респираторного тракта и может быть одной из причин вирусной суперинфекции у детей.

Для оценки влияния на процессы интерфероногенеза проводимой терапии нами был проведен анализ динамики показателей интерфероновой статусу детей раннего возраста при ОРВИ. При общей характеристике изменений показателей ИФН в сыворотке крови были установлены следующие особенности: во всех группах была отмечена тенденция к повышению уровня ИФН-альфа независимо от способа терапии (p > 0,05), при этом уровень ИФН-гамма в сыворотке крови повышался в 1-й и 2-й группах (p > 0,05) и понижался в 3-й (p < 0,05) (табл. 6).

Низкая интерферонпродуцирующая способность клеток, наблюдаемая нами в остром периоде заболевания, имела тенденцию к нормализации. Наибольшее влияние на индуцированную продукцию ИФН-альфа оказывала модифицированная интерферонотерапия, в сравнении со стандартной интерферонотерапией и базисным лечением, хотя эти различия и не достигли уровня статистической значимости (p > 0,05).

При анализе уровня спонтанной продукции ИФН-альфа клетками крови не было отмечено существенных изменений, и ее значения были ниже порога чувствительности тест-системы. Уровень спонтанной продукции ИФН-гамма имел тенденцию к снижению у всех детей по сравнению с исходными значениями (p > 0,05).



* – p < 0,05, достоверность различий по отношению к исходному показателю.

** – p < 0,01, достоверность различий по отношению к исходному показателю.

Рис. 1. Динамика показателей субпопуляций лимфоцитов у детей в группах наблюдения

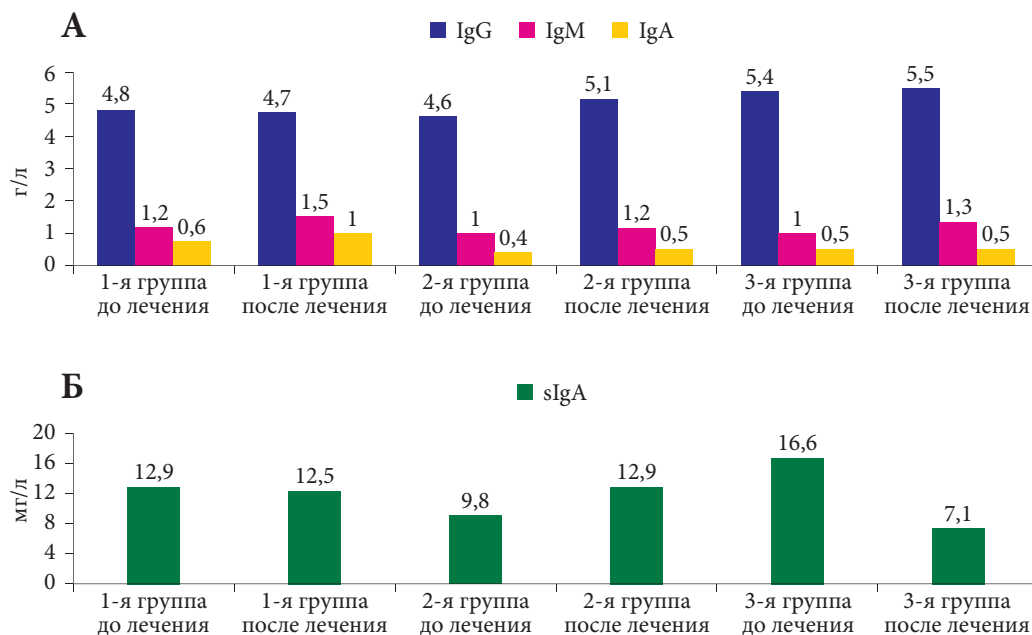


Рис. 2. Динамика показателей гуморального звена иммунитета: А – в сыворотке крови (IgG, IgM, IgA), Б – в носоглоточных смывах (sIgA)



Таблица 6. Динамика показателей интерферонового статуса*

Показатель	Среднее значение показателей интерферонового статуса (M ± m), пг/мл						
		1-я группа (n = 20)		2-я группа (n = 21)		3-я группа (n = 21)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ИФН-альфа	сыв.	4,2 ± 2,5	5,3 ± 1,9	5,9 ± 2,3	11,9 ± 5,3	2,6 ± 1,3	5,1 ± 2,5
	спонт.	0	0	0	0,95 ± 0,9	0	0,7 ± 0,7
	индуц.	939,6 ± 190	1128,6 ± 296,5	947,3 ± 167,2	723,8 ± 158	1270,3 ± 106	1467 ± 446
ИФН-гамма	сыв.	1,5 ± 0,7	5,6 ± 2,7	3,3 ± 1,7	7,6 ± 4,2	9,5 ± 4,7	0,7 ± 0,4*
	спонт.	4,4 ± 1,7	2,6 ± 0,9	4,2 ± 1,6	2,0 ± 0,9	3,5 ± 1,3	4,5 ± 3,2
	индуц.	826,3 ± 221,6	817,3 ± 291	485,4 ± 233,7	791,0 ± 296,3	701,4 ± 166,3	847,8 ± 255

* – $p < 0,05$, достоверность различий по отношению к исходному показателю.

Сыв. – сывороточный интерферон, спонт. – спонтанное образование интерферона лейкоцитами, индуц. – индуцированная продукция интерферона.

В связи с отсутствием достоверных различий по указанным показателям и малой информативностью полученных данных изучение спонтанной продукции ИФН нами не проводилось.

При более детальном сравнительном анализе значений сывороточных ИФН в зависимости от уровня показателей и способов проводимой терапии были получены следующие данные (см. табл. 6). В 1-й группе установлено уменьшение числа детей с низкими значениями сывороточного ИФН-альфа почти в 1,5 раза ($75 \pm 9,7\%$ против исходных $55 \pm 11,1\%$; $p > 0,05$), в 3-й группе – в 1,2 раза ($71,4 \pm 9,9\%$ против $61,9 \pm 10,6\%$ до лечения; $p > 0,05$), во 2-й группе количество детей с уровнем сывороточного ИФН-альфа ниже 2 пг/мл не изменилось ($61,9 \pm 10,6\%$).

Кроме того, отмечено увеличение количества детей со значениями ИФН-альфа более 6 пг/мл: в 1-й группе – в 3,5 раза ($10 \pm 6,7\%$ до $35 \pm 10,7\%$; $p < 0,05$), во 2-й группе – в 1,4 раза ($23,8 \pm 9,3\%$ до $33,3 \pm 10,3\%$, $p > 0,05$) и в 3-й группе – в 1,7 раза ($14,3 \pm 7,6\%$ до $23,8 \pm 9,3\%$; $p > 0,05$).

При оценке динамики сывороточного ИФН-гамма у детей были получены следующие результаты. На фоне проведенного лечения в 1-й группе число детей с низкими показателями сывороточного ИФН-гамма (ниже 2 пг/мл) сократилось в 1,2 раза ($80 \pm 8,9\%$ до $70 \pm 10,3\%$; $p > 0,05$),

в то время как в 3-й группе отмечено повышение этого показателя ($с 61,9 \pm 10,6\%$ до $95,2 \pm 4,7\%$; $p < 0,01$). Во 2-й группе наблюдалось незначительное увеличение доли детей с низким уровнем сывороточного ИФН-гамма ($с 76,2 \pm 9,3\%$ до $80,9 \pm 8,6\%$; $p > 0,05$). Кроме того, в 1-й группе отмечено повышение частоты детей с уровнем ИФН-гамма в сыворотке выше 10 пг/мл ($с 5 \pm 4,8\%$ до $20 \pm 8,9\%$; $p > 0,05$), в 3-й группе – снижение ($с 23,8 \pm 9,2\%$ до $4,8 \pm 4,6\%$; $p > 0,05$), во 2-й группе изменений не зарегистрировано ($14,3 \pm 7,6\%$).

По аналогии с оценкой показателей сывороточных ИФН нами был проведен подробный анализ показателей индуцированной продукции ИФН-альфа и ИФН-гамма у обследованных детей в зависимости от вида терапии. Повышение способности к продукции ИФН-альфа отмечалось чаще на фоне модифицированной схемы интерферонотерапии – $60 \pm 10,9\%$, чем при стандартной интерферонотерапии – $38 \pm 10,6\%$ ($p > 0,05$) и базисном лечении – $28,5 \pm 9,9\%$ ($p < 0,05$). Снижение уровня продукции определялось реже – $25 \pm 9,7\%$ против $28,6 \pm 9,9\%$ ($p > 0,05$) и $61,9 \pm 10,6\%$ ($p < 0,05$) соответственно. Показатели оставались на прежнем уровне в $15 \pm 7,9\%$ случаев в 1-й группе, в $33,4 \pm 10,3\%$ – во 2-й группе и $9,6 \pm 6,4\%$ – в 3-й группе. Повышение способности к индуциро-

ванной продукции ИФН-гамма отмечалось чаще на фоне модифицированной схемы интерферонотерапии – $55 \pm 11,1\%$, чем при стандартной схеме интерферонотерапии – $39,1 \pm 10,6\%$ ($p > 0,05$) и базисном лечении – $33,3 \pm 10,3\%$ ($p > 0,05$). Снижение уровня продукции ИФН-гамма определялось реже в 1-й группе – $35 \pm 10,6\%$ и 2-й группе – $28,6 \pm 9,9\%$, чем в 3-й группе – $47,6 \pm 10,9\%$ ($p > 0,05$).

При анализе зависимости продолжительности основных клинических симптомов ОРИ от характера изменений показателя индуцированной продукции ИФН нами было установлено, что повышение исходно сниженной способности к индуцированной продукции как ИФН-альфа, так и ИФН-гамма сопровождалось более значимым сокращением продолжительности симптомов ОРИ в 1-й группе, в отличие от 2-й и 3-й группы. Кроме того, в случае понижения показателей индуцированной продукции ИФН-альфа и ИФН-гамма сроки течения заболевания при использовании модифицированной схемы интерферонотерапии были короче, чем при стандартной схеме интерферонотерапии или при применении только препаратов базисной терапии (табл. 7).

Проведенный корреляционный анализ выявил наличие обратной зависимости основных симптомов заболевания от уровня индуцированной продукции ИФН

недлительная



Таблица 7. Продолжительность основных симптомов ОРИ в зависимости от динамики показателей индуцированной (инд.) продукции ИФН-альфа и ИФН-гамма в группах наблюдения

Группа исследования	Показатель	Характер изменений (n*)	Продолжительность симптомов, сут (M ± m)		
			лихорадка	интоксикация	ринорея
1-я	инд. ИФН-альфа	↑ (12)	0,6 ± 0,2	2,9 ± 0,3	3,5 ± 0,4
		↓ (5)	1,8 ± 0,6	3,4 ± 0,5	4,6 ± 1,2
	инд. ИФН-гамма	↑ (10)	0,9 ± 0,3	2,5 ± 0,3	2,5 ± 0,3
		↓ (7)	1,5 ± 0,8	2,7 ± 0,7	3,3 ± 0,8
2-я	инд. ИФН-альфа	↑ (9)	0,9 ± 0,2	2,5 ± 0,6	3,7 ± 0,4
		↓ (6)	1,3 ± 0,5	4,0 ± 0,5	4,8 ± 0,5
	инд. ИФН-гамма	↑ (8)	0,8 ± 0,3	2,3 ± 0,4	2,6 ± 0,7
		↓ (6)	1,4 ± 0,4	2,5 ± 0,5	4,2 ± 1,1
3-я	инд. ИФН-альфа	↑ (6)	1,5 ± 0,7	3,7 ± 1,0	5 ± 0,9
		↓ (13)	2,9 ± 0,5	4 ± 0,6	6,2 ± 0,6
	инд. ИФН-гамма	↑ (7)	2 ± 0,7	3,6 ± 0,7	4,8 ± 0,7
		↓ (10)	2,5 ± 0,7	4 ± 0,9	5,5 ± 0,8

* – n – количество пациентов, чел. «↑» – повышение показателя, «↓» – понижение показателя.

при повторном обследовании. Так, коэффициент корреляции (r) между уровнем индуцированного ИФН-гамма и продолжительностью лихорадки составлял -0,32, интоксикации – -0,44 и выраженностью ринореи – -0,42. Полученные данные подтверждают, что повышение значений индуцированной продукции ИФН-гамма в более поздние сроки болезни ассоциируется с эффективным иммунным ответом против ин-

фекционных патогенов и является признаком благоприятного течения и исхода ОРИ.

Таким образом, нами установлено, что модифицированная интерферонотерапия достоверно повышала количество лимфоцитов с маркерами CD3⁺ и CD3⁺4⁺, возможно, за счет усиления процессов дифференцировки и пролиферации лимфоцитов, приводила к увеличению уровня ИФН-альфа в сыворотке крови и способности

к продукции ИФН-альфа и/или ИФН-гамма. Кроме того, усиление процессов антителообразования на фоне модифицированной терапии препаратом ВИФЕРОН® позволило повысить содержание сывороточного IgA и предупредить дальнейшее снижение исходно низкого значения sIgA в носоглоточных смывах в 1-й и 2-й группах наблюдения. Высокий уровень иммунологической эффективности у детей 1-й группы наблюдения способствовал достоверному уменьшению продолжительности основных клинических проявлений ОРИ у детей раннего возраста, суперинфицирования и сроков пребывания их в стационаре.

Нами доказано, что усовершенствованный способ лечения ОРИ у детей раннего возраста, основанный на применении стартовых доз рекомбинантного альфа-2b-интерферона (ВИФЕРОН®) 500 000 МЕ (ректально) в течение первых 5 дней с переходом на 150 000 МЕ в течение последующих 5 дней в комбинации с мазью ВИФЕРОН® (интраназально), характеризуется хорошей переносимостью и высокой клинико-иммунологической эффективностью, а также способствует снижению вероятности суперинфицирования. *

Литература

1. Аронскинд Е.В., Тузанкина И.А., Ковтун О.П. и др. Влияние применения пентаглобина в неонатальном периоде на динамику иммунологических параметров недоношенных детей на протяжении первого года жизни // Педиатрия. 2007. Т. 86. № 1. С. 40–45.
2. Васильева И.Г. Возрастные особенности формирования иммунитета и проведение профилактических прививок: учебное пособие. М., 1971. 31 с.
3. Кафарская Л.И., Ефимова Б.А., Постникова Е.А., Донских Е.Е. Особенности становления микрофлоры у детей раннего возраста // Детские инфекции. 2006. № 1. С. 6–11.
4. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Клебанов Г.И. и др. Отсутствие прайминга лейкоцитов новорожденных // Иммунология. 2000. № 3. С. 12–15.
5. Крыжановская И.О., Буштырев В.А., Лаура Н.Б., Экизян Е.Э. Иммуноглобулины в комплексном лечении перинатальных инфекций у недоношенных новорожденных // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2006. Т. 51. № 2. С. 24–26.
6. Наровлянский А.Н., Амченкова А.М., Хесин Я.Е. Интерферон – специфические рецепторы клеточной поверхности // Сборник научных трудов «Интерферон-89». М., 1989. С. 58–64.
7. Хаитов Р.М. Физиология врожденного иммунитета // Российский физиологический журнал. 2006. Т. 92. № 6. С. 649–661.
8. Веревицков В.К., Борзунов В.М., Шемякина Е.К. Современные иммуномодуляторы в лечении больных острыми респираторными заболеваниями, осложненными внебольничной пневмонией // Инфекционные болезни. 2007. Т. 5. № 3. С. 67–69.
9. Курсатова Л.М., Рузаева Л.А. Специфическая иммунопрофилактика респираторной инфекции, вызванной *Neisseria influenzae* типа b, у детей группы риска // Инфекционные болезни. 2004. Т. 2. № 3. С. 20–24.
10. Воробьев А.А. Микробиология и иммунология: учебник. М.: Медицина, 1999. 464 с.
11. Малиновская В.В., Вологова Г.М., Устинова О.Ю. Иммунотерапия препаратами интерферона больных клещевым энцефалитом // Сборник научных трудов врачей Урала, Сибири и Дальнего Востока. 1994. С. 45–47.