



# Эффективность местной иммунопрофилактики острых респираторных инфекций у детей раннего возраста в общесоматических отделениях

Е.С. Кешишян, О.М. Зенина, М.В. Кушнарева

Адрес для переписки: Елена Соломоновна Кешишян, ekeshishian@list.ru

*В статье обсуждаются вопросы, связанные с высокой инфекционной внутрибольничной заболеваемостью, в частности респираторно-вирусными инфекциями, в неинфекционных стационарах для детей раннего возраста. Высказывается предположение о роли незрелости иммунной и противовирусной защиты у недоношенных детей.*

*Приводятся данные собственных исследований, в которых изучена дополнительная профилактика с использованием геля ВИФЕРОН® у преждевременно рожденных детей, находящихся в стационарах восстановительного лечения. Представлены доказательства клинической эффективности и благоприятного профиля безопасности препарата: на фоне его применения отмечены снижение вирусно-бактериальной обсемененности носовых ходов, отсутствие системного действия.*

**Ключевые слова:** местная иммунопрофилактика, гель ВИФЕРОН®, профилактика острых респираторных инфекций в стационарах

## Введение

Проблема высокой заболеваемости острыми респираторными инфекциями (ОРИ) у детей раннего возраста при пребывании в условиях неинфекционного стационара (например, в отделениях восстановительного лечения) неоднократно поднималась специалистами [1–4]. Наиболее высокая частота развития ОРИ встречается у недоношенных детей. Именно эта группа детей вынуждена чаще находиться на стационарном лечении (круглосуточного или только дневного

пребывания), так как ранняя, активная и постоянная реабилитация позволяет обеспечить наилучшие условия для их развития и снизить риск инвалидизации.

Возбудителями ОРИ могут быть респираторные вирусы, энтеровирусы, коронавирусы, многочисленные бактерии, а также так называемые атипичные микроорганизмы – хламидии, микоплазмы, пневмоцисты, грибы. Однако ведущее место занимают респираторные вирусы, на долю которых приходится примерно 90–95% всех

инфекций верхних дыхательных путей, на ОРИ бактериальной этиологии приходится лишь около 5%. Заболеваемость ОРИ в стационарах носит круглогодичный характер, при этом повышение ее уровня отмечается в период сезонного эпидемиологического подъема [4]. В стационарах грипп и острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) до сих пор плохо контролируются, несмотря на соблюдение противэпидемических мер, таких как санитарная обработка поверхностей дезинфицирующими растворами, проветривание, применение бактерицидных облучателей – рециркуляторов закрытого типа и средств индивидуальной профилактики (масок), изоляция и разобщение детей при появлении первых признаков инфекции, пребывание не более двух детей в палате совместно с матерями или ухаживающим лицом.

Сложившуюся ситуацию можно объяснить полиэтиологичностью возбудителей, отсутствием средств активной специфической профилактики (исключение – вакцины против гриппа), массовостью заболеваний, смешанным характером инфекций, изменчивостью антигенных свойств вирусов, развивающейся резистентностью к препаратам, а также морфофункциональной незрелостью иммун-



ной системы недоношенных детей, особенно рожденных с низкой и экстремально низкой массой тела. Анализ современной литературы свидетельствует о большом интересе исследователей к системе интерферона (ИФН), прежде всего в неонатальном и постнеонатальном периодах. Известно, что система ИФН играет важную роль как в осуществлении противовирусного иммунитета, так и в регуляции иммунного ответа при бактериальных и грибковых заболеваниях.

Интерферон относится к классу индуцибельных белков, синтезируемых клетками организма и осуществляющих разнообразные контрольно-регуляторные функции, направленные на сохранение клеточного гомеостаза и иммунитета. Способностью к продукции ИФН обладает большая часть тканей и клеток организма человека (лимфоциты, макрофаги, фибробласты, лимфоидная ткань желудочно-кишечного тракта и бронхиального дерева) [5–9].

Биологическое действие ИФН характеризуется следующими признаками:

- универсальность (ИФН активен против многих ДНК(дезоксирибонуклеиновая кислота)- и РНК(рибонуклеиновая кислота)-содержащих вирусов);
- последствие (даже после удаления ИФН в обработанных клетках сохраняется способность подавлять размножение вирусов);
- внутриклеточная активность (ИФН действует на вирусы лишь в процессе их репродукции);
- необходимость полноценного метаболизма клеток (действие ИФН подавляется ингибиторами синтеза белка и нуклеиновых кислот).

Многообразие обнаруженных и изученных к настоящему времени функций ИФН указывает на их контрольно-регуляторную роль в сохранении гомеостаза организма.

В период внутриутробного развития и новорожденности действие ИФН направлено не столько на защиту, сколько на размножение

и дифференциацию клеток плода. В период новорожденности в становлении противoinфекционной защиты организма принимает участие только ИФН-гамма. Однако синтез ИФН-гамма значительно снижен, в первую очередь у глубоко недоношенных детей. Уменьшение способности новорожденных к синтезу ИФН-гамма обуславливает нарушение показателей иммунорегуляторного индекса с сторону преобладания супрессорной активности Т-лимфоцитов и снижения киллерной активности клеток. В возрасте от 1 до 3 лет формируется синтез всех типов ИФН (альфа, бета и гамма), но их количество в сыворотке меньше, чем у взрослых. У ребенка содержание ИФН в сыворотке крови достигает уровня взрослого человека к 8–10 годам [9–12].

Ниже мы представляем клинико-лабораторные результаты исследования эффективности местного использования препарата альфа-2-ИФН в лекарственной форме для наружного применения – геля ВИФЕРОН® для профилактики внутрибольничных респираторно-вирусных заболеваний в стационарах восстановительного лечения для детей раннего возраста. Отметим, что местное лечение имеет несомненные преимущества перед системным использованием иммуномодуляторов, в частности ИФН, а именно: отсутствие непосредственного воздействия на иммунную систему, не ограниченный по времени курс лечения, воздействие на вирусы в области входных ворот инфекции, отсутствие риска аутоиммунных реакций, сохранение возможности в случае необходимости использовать препарат в лечебных целях при заболевании ребенка.

### Материалы и методы исследования

В период с декабря 2011 по март 2012 г. обследовано 76 детей в возрасте от 3 месяцев до 2 лет, родившихся в сроке 26–36 недель гестации, с массой тела 680–2600 г. Для проведения анализа пациенты были распределены на 2 группы по гестационному возрасту (менее

32 недель и более 32 недель). К критериям исключения отнесены тяжелое поражение центральной нервной системы (ЦНС) и хронические заболевания легких (бронхолегочная дисплазия тяжелой степени).

Исследование показателей интерфероновой системы включало определение ИФН-альфа и ИФН-гамма (сывороточного, спонтанного, индуцированного) методом «сэндвич»-иммуноферментного анализа (ИФА, англ. enzyme-linked immunosorbent assay – ELISA). При этом использовали стандартные тест-системы «ИФА-БЕСТ» (производство ЗАО «Вектор-БЕСТ», Новосибирск) с пероксидазой хрена в качестве индикаторного фермента. Для определения индуцированной продукции ИФН *in vitro* использовались супернатанты. Индукцию ИФН-альфа осуществляли с помощью вируса болезни Ньюкасла (ВБН), штамм Канзас (концентрация – 1 ЦПЕ/мл), индукцию ИФН-гамма – с помощью фитогемагглютинаина (концентрация 5 пкг/мл). Количественная оценка результатов проводилась с помощью построения калибровочной кривой, отражающей 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.

Всем детям, поступающим в стационар, проводилась ежедневная двухразовая обработка слизистой оболочки носа при помощи ватного тампона одной горошиной препарата гель ВИФЕРОН® (согласно инструкции по медицинскому применению препарата длина полоски геля не превышала 0,5 см), с предварительной санацией носовых ходов 0,9%-ным раствором хлорида натрия.

При наблюдении в клинике оценивали общие показатели иммунного и интерферонового статуса, вирусную и бактериальную обсемененность, секреторный иммуноглобулин А в носовых ходах при поступлении и при выписке детей, а также частоту вирусной

медиамедиа



внутрибольничной заболеваемости, выраженность и длительность катаральных проявлений (ринита, гиперемии зева, кашля, гипертермической реакции). Сравнение частоты заболеваемости осуществляли с аналогичным периодом прошлого года, когда специфическая профилактика не проводилась. Влияние геля ВИФЕРОН® на элиминацию этиологически значимых вирусов из носоглотки оценивали на основании их наличия/отсутствия после терапии.

### Результаты

На фоне применения препарата ВИФЕРОН® у 30 детей положительный эффект отмечался в 86,6% (26 детей) случаев, что

выразилось в отсутствии вирусов в смыве со слизистой оболочки носа до и на фоне профилактики у 19 детей (63,3%), санации смывов – у 3 (10%), уменьшении количества вирусов – у 4 обследованных детей (13,3%) (табл. 1). Положительного эффекта на фоне проводимой специфической профилактики не наблюдалось лишь у 13,4% пациентов. При этом из 11 детей, у которых в смывах выделялся вирус, только у 4 пациентов на фоне профилактической обработки гелем ВИФЕРОН® отмечались катаральные проявления. При проведении микробиологического исследования (табл. 2) установлено, что на фоне применения препарата ВИФЕРОН® в форме геля снижение общего микробного числа в 10–100 раз отмечено у 21 ребенка ( $P = 0,84$ ), количество штаммов оставалось на прежнем уровне у 4 детей ( $P = 0,16$ ) и не увеличивалось ни в одном случае. Количество же ассоциаций микроорганизмов сократилось с 14 ( $P = 0,56$ ) до 6 ( $P = 0,24$ ), то есть в 2,3 раза ( $\chi^2 = 9, p < 0,05$ ). При поступлении в стационар у 4 детей был выявлен гемолитический стафилококк, при повторном обследовании после профилактики гелем ВИФЕРОН® этот возбудитель не определялся ни в одном случае. Эти данные позволяют охарактеризовать микробиологическую эффективность

препарата ВИФЕРОН®, оцененную по общему микробному числу, ассоциациям и гемолитической микрофлоре, как высокую.

Таким образом, показано, что ВИФЕРОН® гель прежде всего препятствует проникновению вирусов. Кроме того, препарат характеризуется умеренным бактериостатическим действием.

Нами не установлены изменения в показателях уровня IgA в носовых смывах до и после применения специфической профилактики. А при анализе иммунного статуса, как и системы ИФН, не выявлено достоверных различий показателей. Это свидетельствует об очень важном положительном свойстве препарата – способности проявлять свои биологические свойства главным образом в месте аппликации и избегать системных побочных реакций.

За исследуемый период (декабрь 2011 – март 2012 г.) частота заболеваемости ОРИ в стационаре составила 22,4% от общего числа пациентов. Для сравнения: за аналогичный период 2008 г. этот показатель равнялся 33,3%, 2009 г. – 37,4%, 2010 г. – 40,3%. Другими словами, практически от трети до половины поступающих детей, которым профилактика не проводилась, заболели в период нахождения в стационаре. Специфическая профилактика с местным применением препарата ВИФЕРОН® гель позволила снизить уровень общей заболеваемости в отделении примерно в 1,5–2 раза.

Частота встречаемости катаральных проявлений в группе пациентов, у которых не проводилась профилактика препаратом ВИФЕРОН®, была незначительно выше, чем в исследуемой группе. Однако, как видно из данных, представленных на рисунке, значительно сократилась продолжительность и выраженность симптомов заболевания. Так, средняя продолжительность ринита в группе детей с проведенной местной интерферонпрофилактикой была почти вдвое короче, чем у детей, не получавших профилактику (3,4 и 6,27 дня соответственно), кашля – в 1,5 раза

Таблица 1. Влияние геля ВИФЕРОН® на вирусную обсемененность носовых ходов

Характеристика клинической эффективности	Число детей, % (n = 30)
Отсутствие вирусов в смыве со слизистой оболочки носа до и на фоне профилактики	63,3
Дети, имеющие вирусы в смывах при поступлении с последующей санацией смывов	10
Уменьшение числа вирусов на фоне применения геля ВИФЕРОН®	13,3
Число возбудителей осталось на том же уровне	6,7
Смена возбудителя	3,3
Увеличение числа возбудителей	3,3

Таблица 2. Бактериальная обсемененность верхних дыхательных путей у детей, поступивших в стационар, и на фоне применения геля ВИФЕРОН®

Микроорганизмы	До лечения		После лечения	
	Количество штаммов, абс.	Частота встречаемости, P	Количество штаммов, абс.	Частота встречаемости, P
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (негемолизирующий)	21	0,84	23	0,92
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (гемолизирующий)	4	0,16	0	0
<i>Enterococcus faecalis</i>	2	0,08	1	0,04
<i>Streptococcus viridans</i>	2	0,08	1	0,04
<i>Streptococcus anhaemolyticus</i>	1	0,04	0	0
<i>Candida</i> spp.	10	0,4	5	0,2
Отсутствие роста	1	0,04	1	0,04
Ассоциации микроорганизмов	14	0,56	6	0,24
Ассоциации бактерий и грибов	9	0,36	5	0,2
Ассоциации бактерий	5	0,2	1	0,04

# 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
- ✓ Высокая терапевтическая эффективность, обусловленная оригинальной формулой препарата, сочетающей интерферон-α2b и антиоксиданты\*



**Блокирует  
размножение  
вируса**



**Защищает  
здоровые клетки  
от заражения**



**Восстанавливает  
баланс иммунной  
системы**

\* «Современная интерферонотерапия гриппа и острых респираторных инфекций у детей», Чеботарева Т.А., Выжлова Е.Н. 2013 год, журнал "Лечащий врач", №4.  
\*\* ВИФЕРОН® Мазь – детям с 1 года.

Виферон Суппозитории, Гель



**ферон**

(499) 193 30 60

viferon.su

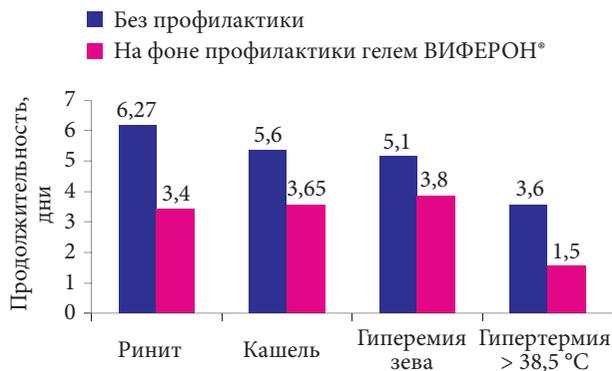


Рисунок. Показатели средней продолжительности катаральных проявлений у детей в зависимости от наличия местной профилактики гелем ВИФЕРОН®

короче (3,65 и 5,6 дня), гиперемии зева – в 1,3 раза меньше (3,8 и 5,1 дня). Гипертермическая реакция, достигающая фебрильных значений, отмечалась более чем в 2,5 раза чаще в группе, не получавшей гелем ВИФЕРОН® в качестве профилактики.

### Заключение

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что при равных условиях (нахождение в стационаре восстановительного лечения) дети раннего возраста, получающие препарат ВИФЕРОН®

в форме геля, заболевают реже, чем пациенты, не получающие интерферонпрофилактику, а у заболевших ОРВИ детей течение инфекции проходит значительно легче. Это позволяет значительно снизить частоту использования антибактериальных средств и не прерывать начатое восстановительное лечение. Как следствие, не увеличивается число койко-дней и общее время пребывания ребенка в стационаре, что важно с экономической точки зрения и благотворно влияет на общие показатели здоровья ребенка. ✪

### Литература

1. Покровский В.И., Онищенко Г.Г., Черкасский Б.Л. Современные представления об инфекционной патологии и основные направления совершенствования стратегии ее профилактики // Вестник РАМН. 2000. № 1. С. 3–7.
2. Лаврентьев О.Э. Социальное взаимодействие врачей-педиатров и родителей в профилактике и лечении ОРВИ у детей: дис. ... канд. мед. наук. Волгоград, 2011.
3. Чеботарева Т.А., Мазанкова Л.Н., Чебуркин А.А. и др. Дети с рекуррентными инфекциями респираторного тракта: модификационная интерферонотерапия острых респираторных инфекций // Лечащий врач. 2012. № 6. С. 20–23.
4. Кешишян Е.С., Зенина О.М. Эффективность профилактики респираторно-вирусной инфекции в стационарах для детей раннего возраста // Эффективная фармакотерапия. Педиатрия. 2012. № 4. С. 26–28.
5. Заплатников А.Л. Иммунопрофилактика и иммунотерапия острых респираторных инфекций у детей // Лечащий врач. 2006. № 9. С. 50–56.
6. Перцева В.А., Захарова Н.И. Характеристика гуморального иммунитета недоношенных новорожденных детей в зависимости от особенности течения неонатального периода // Российский медицинский журнал. 2011. № 31. С. 1990–1993.
7. Кешишян Е.С., Малиновская В.В. Особенности системы интерферона у новорожденных. Обоснование применения препарата виферон в комплексной терапии инфекционно-воспалительных заболеваний // Вестник педиатрической фармакологии инутрициологии. 2006. Т. 3. № 3. С. 212–214.
8. Малиновская В.В. Особенности системы интерферона в онтогенезе // Система интерферона в норме и при патологии. М.: Медицина, 1996. С. 117–134.
9. Малиновская В.В. Возрастные особенности системы интерферона: автореф. дис. ... докт. биол. наук. М., 1986. С. 34.
10. Макарова З.С., Доскин В.А., Малиновская В.В., Парфенов В.В. Эффективность применения наружной формы интерферона при реабилитации часто болеющих детей // Лечащий врач. 2012. № 8. С. 114–116.
11. Макарова З.С., Доскин В.А., Малиновская В.В. Эффективность интерферонотерапии часто болеющих детей // Ремедиум Приволжье. 2010. № 5. С. 26–27.
12. Стернин Ю.И., Кнорринг Г.Ю. Системная иммунотерапия в педиатрической практике // Практика педиатра. М., 2010. С. 14–15.

### Efficacy of local immune prophylaxis of acute respiratory infections in young children stayed at the departments of general somatic treatment

Ye.S. Keshishyan, O.M. Zenina, M.V. Kushnareva

Federal State Budgetary Institution 'Federal Research Institute for Pediatrics and Children's Surgery' of the Ministry of Health of Russia, Moscow

Contact person: Yelena Solomonovna Keshishyan, ekeshishian@list.ru

High morbidity rate of nosocomial infections, particularly of viral respiratory infections in early children at non-infectious hospitals is discussed. It is supposed that this may be due to immature immune and antiviral host defense found in premature infants. Data from the personal studies evaluating additional prophylaxis by using Viferon® gel in premature infants at the hospitals of medical rehabilitation are discussed. Evidence of clinical efficacy and favorable safety profile for the medication are shown: viral and bacterial loads from the nasal passages were reduced during administration of the preparation, that, in addition, had no systemic effect.

**Key words:** local immune prophylaxis, Viferon® gel, prophylaxis of acute respiratory infections at hospitals