

## 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

О.В. Зайцева, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии Московского государственного медико-стоматологического университета

И.Н. Захарова, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии Российской медицинской академии последипломного образования (РМАПО) МЗ РФ

Н.В. Каверин, академик РАМН, заведующий лабораторией физиологии вирусов НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского МЗ РФ

Е.С. Кешишян, доктор медицинских наук, профессор, руководитель Центра коррекции развития детей раннего возраста Московского НИИ педиатрии и детской хирургии

Л.Н. Мазанкова, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней Российской медицинской академии последипломного образования (РМАПО) МЗ РФ

Н.А. Малышев, доктор медицинских наук, профессор, главный специалист по инфекционным болезням Департамента здравоохранения города Москвы

С.Г. Чешик, доктор медицинских наук, профессор, НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского МЗ РФ

Ответственный секретарь –  
Е.М. Доровских, кандидат юридических наук, руководитель издательской группы ООО «Ферон»

Адрес редакции:

125424, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 73

Тел.: 8 (499) 193-07-03 e-mail: info@viferon.su

сайт: <http://www.viferon.su>

Бесплатная тематическая рассылка по специалистам  
Зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

Рег. номер: ПИ № ФС77-40998 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: ООО «Типография Мосполиграф»

125438, г. Москва, 4-й Лихачевский пер., д. 4

## Колонка главного редактора ..... 3

О.В.Зайцева  
**В зоне особого внимания дети с бронхиальной астмой** ..... 4

Г.Э. Баграмова, М.А. Гуреева,  
А.В. Молочков, А.Н. Хлебникова  
**Интерферонотерапия генитальной папилломавирусной инфекции** ..... 7

Л.В. Колобухина  
**Иммунитет contra ОРВИ** ..... 11

Н.Н.Володин, М.В.Дегтярева, Г.М.Дементьева,  
М.В.Кушнарера, Е.В.Ветрова  
**Новорожденные дети и особенности системы интерферонов** ..... 15

А.Н. Стрижаков, Ж.А.Каграманова,  
В.С. Сускова, Е.Н. Выжлова  
**Урогенитальные инфекции и иммунозаместительная терапия** ..... 19

**Кто, что, где пишет о нас** ..... 25

Н.В. Каражас  
**Блестящий представитель пастеровской эпохи. Николай Федорович Гамалея** ..... 28

**Кроссворд** ..... 32

**Устами младенцев...** ..... 33

**EDITORIAL BOARD:**

Editor in Chief –

V.V. Malinovskaya, Doctor of Biology, N.F. Gamaleya Institute of Epidemiology and Microbiology, Ministry of Health and Social Development

G.A. Galegov, Doctor of Medicine, Professor, Head of the laboratory of chemotherapy of viral infections, Chairman of the Virus Chemotherapy Task Group, D.I. Ivanovsky Institute of Virology, Ministry of Health and Social Development

O.V. Zaitseva, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of pediatrics, Moscow State Medical-Stomatological University

I.N. Zakharova, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of pediatrics, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health and Social Development

N.V. Kaverin, academician of RAMS, Head of the laboratory of virus physiology, D.I. Ivanovsky Institute of Virology, Ministry of Health and Social Development

E.S. Keshishyan, Doctor of Medicine, Professor, Moscow Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery, Head of the Center for the Correction of Early Childhood Development

L.N. Mazankova, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of pediatric infectious diseases, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health and Social Development

N.A. Malyshev, Doctor of Medicine, Professor, Chief expert on infectious diseases, Moscow Department of Health

S.G. Cheshik, Doctor of Medicine, Professor, D.I. Ivanovsky Institute of Virology, Ministry of Health and Social Development

Executive secretary –

E.M. Dorovskikh, Ph. D. (in Law), Feron  
L.L.C, Chief of the publishing group

Mail address:

Volokolamskoe sh. 73,  
Moscow 125424, Russian Federation  
Tel.: (499) 193 0703

e-mail: info@viferon.su

Website: http://www.viferon.su

Free subject delivery to specialists

Registered in the Federal Service for Communications, Information Technology, and Mass. Communications Monitoring (Roskomnadzor)  
Registration number: PI № FS77-40998, July 16, 2010

Circulation: 5000

The authors' attitudes and opinions need not correspond to the position of the Editorial Board.

Editorial board is not responsible for the content of the promotional materials.

**Editor's Note ..... 3**

O.V. Zaitseva

***In the Spotlight Children with  
Bronchial Asthma ..... 4***

G.E. Bagramov, M.A. Gureeva, A.V. Molochkov,  
A.N. Khlebnikova

***Interferon therapy of genital human  
papillomavirus infection ..... 7***

L.V. Kolobuhina

***Immunity contra Acute  
Viral Infections ..... II***

N.N. Volodin, M.V. Degtiareva, G.M. Dementeva,  
M.V. Kushnareva, E.V. Vetrova

***Newborn infants and Features of  
their System of Interferon.....15***

A.N. Strizakov, Z.A. Kagramanova, V.S. Suslova,  
E.N. Viglova

***Urogenital Infections and Immune  
Therapy ..... 19***

***Who, what, where writes  
about us ..... 25***

N.V. Karajas

***A brilliant representative  
of the Pasteur's era.  
Nikolay Gamaleya..... 28***

***Crossword ..... 32***

***The mouths of babes... ..... 33***



## Дорогие коллеги!

От уровня здоровья напрямую зависят качество и продолжительность жизни. Здоровый человек не замечает идущих в его организме невидимых «сражений». Но даже самые здоровые люди стараются заботиться о состоянии своей иммунной системы. Ведь если она перестанет справляться с вирусами, бактериями и прочими напастьями, болезни не избежать. И, конечно, лето – лучшее время для укрепления естественного иммунитета. Отдых за городом, на даче или на берегу моря, свежие ягоды, фрукты и овощи, закаливание организма, безусловно, прибавляют сил и укрепляют здоровье.

Да, профилактика дает отличные результаты. Но, если такие заболевания как простуда и грипп отступают в это время года, то целый ряд инфекционных и вирусных заболеваний требуют постоянного внимания и длительного лечения. Именно снижение функций иммунной системы, как правило, приводит к частым и длительно текущим заболеваниям, развитию на их фоне различных осложнений. Поэтому врачам и, прежде всего иммунологам, приходится это учитывать и направлять свои усилия на укрепление иммунных сил организма больного. Как бы нам ни хотелось, нет универсального лекарства от всех болезней. Однако существуют лекарственные препараты, которые применяются как с лечебной, так и с профилактической целью, для укрепления иммунитета.

Защитная система организма представляет собой сложный комплекс механизмов, направленных на отражение атак любого инфекционного агента. Иммунная система обладает уникальными высокомолекулярными белковыми соединениями интерферонами, которые начинают атаковать их еще до того, как активизируются другие защитные факторы. Кроме непосредственного действия на системы репродукции вирусов интерфероны являются важными медиаторами иммунитета.

Со времени открытия интерферонов в 1957 году в результате фундаментальных научных исследований стало возможным использование антивирусного и антипролиферативного эффектов интерферонов в практической медицине. Был создан ряд интерферон-содержащих препаратов, которые дают возможность наиболее полно использовать свойства интерферонов для борьбы не только с гриппом и ОРВИ, но и с вирусными гепатитами, герпесом, папилломавирусными и урогенитальными инфекциями и др. К числу таких препаратов из класса рекомбинантных интерферонов альфа-2 относится и уникальный противовирусный иммуномодулирующий препарат Виферон, разрешенный к применению у беременных во II триместре беременности (начиная с 14 недели) и новорожденных, в том числе у недоношенных детей.

Публикации этого номера посвящены различным аспектам применения хорошо зарекомендовавшего себя в клинической практике препарата Виферон. Надеемся, что наши читатели найдут на страницах журнала новую и полезную информацию, касающуюся лекарственных свойств и клинической практики его использования.

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



# В зоне особого внимания дети с бронхиальной астмой

О.В. ЗАЙЦЕВА /// МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИКО-СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

## *In the Spotlight Children with Bronchial Asthma*

O.V. ZAITSEVA



Значительный рост численности больных бронхиальной астмой, особенно в последние два десятилетия, является общемировой тенденцией. Эпидемиологические исследования свидетельствуют и о росте количества детей, страдающих этим заболеванием с раннего возраста, увеличивается процент детей с тяжелой формой бронхиальной астмы.

Некоторые инфекционные патогены (вирусы, хламидии, микоплазмы) могут активно влиять на иммунный ответ ребенка, способствуя, с одной стороны, вторичному инфицированию дыхательных путей, а с другой – увеличению бронхиальной гиперреактивности и развитию бронхоспазма. Кроме того, больные с атопической формой бронхиальной астмы предрасположены к персистирующему течению внутриклеточных инфекций.

Больные бронхиальной астмой предрасположены к рецидивированию респираторных инфекций, у них отмечается снижение противовирусной и противомикробной защиты, что в определенной мере обусловлено наличием дисрегуляторных нарушений в системе интерферона (ИФН).

Данные литературы последних лет свидетельствуют, что повторные респираторные инфекции в раннем детском возрасте повреждают незрелую систему иммунитета в виде возможной активации клона Т-хелперов 2 типа (Th2) и угнетения клона Т-хелперов 1 типа (Th1), а также



подавления супрессорной функции Т-лимфоцитов. Рецидивирующие респираторные инфекции у детей могут способствовать гиперпродукции IgE, снижению синтеза интерферона  $\gamma$ , развитию гиперреактивности бронхов и сенсибилизации организма к неинфекционным аллергенам. Таким образом, респираторная инфекция является фактором риска, который может иметь отношение как к развитию бронхиальной астмы в детском возрасте, так и провоцировать обострение болезни.

В настоящее время разработана и внедрена комплексная противовоспалительная (базисная) терапия бронхиальной астмы, выбор которой зависит от степени тяжести заболевания. В то же время острые респираторные инфекции значительно снижают эффективность базисной терапии, способствуют развитию частых обострений бронхиальной астмы, ухудшают течение, прогноз и исход заболевания. Инфекционный процесс может явиться триггером приступа бронхоспазма, а возбудитель – стать причинно значимым аллергеном.

Изучение интерферонового статуса у детей с бронхиальной астмой, проведенное доктором медицинских наук О.В. Зайцевой и др. (1999-2002) в клинике Российского государственного медицинского университета, показало, что у 83,3% пациентов в период ремиссии заболевания имелись нарушения функционирования системы интерферона. Это выразилось в сниженной способности к синтезу ИФН- $\gamma$  – у 72,9% детей, сниженной продукцией ИФН- $\alpha$  – у 50% больных и снижением синтеза как ИФН- $\alpha$ , так и ИФН- $\gamma$  – у 39,5% детей. Интерфероновый статус детей с бронхиальной астмой из группы часто болеющих острыми респираторными инфекциями характеризовался еще более низким «стартовым» уровнем интерферонпродуцирующей функции клеток.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что у детей с бронхиальной астмой имеет место нарушение функционирования системы интерферона. Полученные данные послужили основанием для разработки ряда новых подходов к комплексному лечению бронхиальной астмы с использованием препаратов интерферона. В терапию детей с бронхиальной астмой в период ремиссии заболевания был включен препарат ВИФЕРОН®, суппозитории ректальные.

В проведенном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании эффективности Виферона [Зайцева О.В., 2001] препарат был включен в комплексную терапию 30 детей с бронхиальной астмой в период ремиссии, 18 детей получали плацебо (суппозитории из масла какао) и

составили группу контроля. Группы были сравнимы по возрасту, полу и тяжести течения заболевания. Среднетяжелая форма бронхиальной астмы была установлена у половины всех больных, пациенты с тяжелыми и легкими формами распределились в группах приблизительно поровну. Все дети получали базисную терапию, соответствующую тяжести заболевания.

Схема лечения была следующей: в период ремиссии заболевания ВИФЕРОН®, суппозитории ректальные по 150 000 МЕ в комплексной терапии назначался детям в возрасте до 7 лет 2 раза в сутки через 12 часов 10 дней, затем 4 недели – через день; детям старше 7 лет назначался ВИФЕРОН®, суппозитории ректальные по 500 000 МЕ по этой же схеме.

Мониторинг интерферонового статуса, проведенного в динамике, показал, что спустя 6 недель у всех детей уровень суммарного ИФН сыворотки оставался в пределах возрастной нормы. Установлено повы-

шение способности к продукции ИФН- $\alpha$  у большинства детей, в терапию которых был включен Виферон. Через 6 недель от начала терапии у 81,4% пациентов уровень этого показателя приблизился к среднему уровню здоровых детей. Наилучший эффект был достигнут у детей, часто болеющих острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ). У детей с бронхиальной астмой, получавших плацебо, достоверной динамики продукции ИФН- $\alpha$  выявлено не было. Проведенное исследование не обнаружило достоверного повышения продукции ИФН- $\gamma$  у детей, получавших Виферон, и у всех детей группы плацебо. Однако у части детей, получавших Виферон, имела место тенденция к повышению этого показателя, наиболее выраженная у дошкольников. Через 3 месяца от начала терапии у детей, получавших Виферон, способность к продукции ИФН- $\alpha$  у 62,5% детей, больных бронхиальной астмой, соответствует уровню здоровых детей. К 6 месяцу от начала терапии у 70,8% детей имеет место возвращение показателей интерферонового статуса к исходному уровню.

Клиническое наблюдение детей, получавших Виферон, проводилось в течение 6 месяцев и включало

ежедневный мониторинг пиковой скорости выдоха (у детей старше 6 лет), оценку частоты и тяжести обострений бронхиальной астмы, частоту ОРВИ. Каптамнестическое наблюдение выявило протективный эффект Виферона у детей с бронхиальной астмой в отношении острых респираторных заболеваний. Установлено, что использование Виферона у детей с бронхиальной астмой способствовало уменьшению частоты ОРВИ в 4 раза, снижению частоты обострений бронхиальной астмы на фоне ОРВИ в 3,4 раза, что положительно влияло на течение бронхиальной астмы. Период ремиссии у этих больных увеличился до 4–6 месяцев, клинически приступы бронхиальной астмы протекали более легко. Побочных эффектов или нежелательных явлений в процессе виферонотерапии не наблюдалось.

Использование Виферона является перспективным в комплексном лечении бронхиальной астмы в стадии ремиссии у детей часто и/или длительно болеющих ОРВИ в качестве одной из мер вторичной профилактики заболевания и для первичной профилактики бронхиальной астмы у детей из групп высокого риска.


---

ЛИТЕРАТУРА:

- Бронхиальная астма у детей: Руководство для врачей /// Под ред. С.Ю. Каганова. М., 1999.  
Бронхиальная астма: Руководство для врачей /// Под ред. А.Г. Чучалина. В 2 т. М., 1997.  
Виферон: Руководство для врачей // Н.В. Деленян, Р.Ю. Ариненко, Е.Н. Мешкова. М., 1997.  
Ершов Ф.И. /// Система интерферона в норме и при патологии. М., 1996.  
Hahn D.L., McDonald R. Can acute Chlamydia pneumoniae respiratory tract infection initiate chronic asthma? /// *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 1998, Oct., 81(4): 339–44.  
Sterne J., Penny M. et al. Respiratory illness in infancy as a risk factors for asthma and atopy: cohort study /// *Eur. Res. J.* 2000. Vol. 16. P. 555.
- 

“ Лечение болезни требует не только искусства врача и лекарства, но также много забот и ласки по отношению к больному ”

ГИППОКРАТ



# Интерферонотерапия генитальной папилломавирусной инфекции

---

**Г.Э. БАГРАМОВА, М.А. ГУРЕЕВА, А.В. МОЛОЧКОВ /// А.Н.ХЛЕБНИКОВА**

ФАКУЛЬТЕТ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ (ФПКМР) РУДН ///  
ФАКУЛЬТЕТ ПОСЛЕВУЗОВСКОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ВРАЧЕЙ (ФППОВ)  
ПЕРВОГО МОСКОВСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА  
ИМ. И.М. СЕЧЕНОВА

---

## *Interferon therapy of genital human papillomavirus infection*

**G.E. BAGRAMOV, M.A. GUREEVA, A.V. MOLOCHKOV, A.N. KHLEBNIKOVA**

---

**С**овременные данные о папилломавирусной инфекции свидетельствуют, что генитальная папилломавирусная инфекция (ПВИ) является одной из самых частых инфекций, передаваемых половым путем. Чрезвычайная опасность этой инфекции обусловлена ее этиологической ролью в развитии практически всех случаев рака шейки матки и около 50% других видов рака аногенитальной области. В России официально регистрируются лишь случаи аногенитальных (венерических) бородавок, интенсивный показатель заболеваемости ими составил в 2004 – 2005 годах 32,1 – 32,9 случая на 100 тысяч населения, что свидетельствует об эпидемическом характере распространенности этой категории ПВИ. В то же время даже с учетом 10-кратного роста регистрируемой за последние 10 лет заболеваемости ПВИ эти цифры не отражают масштабов ее истинной распространенности. Во многом это связано со сложностью диагностики субклинических и латентных форм инфекции. К числу важных в эпидемиологическом и клиническом отношении особенностей ПВИ-инфек-

ции, наряду с ее нередким субклиническим течением, являются длительность инкубационного периода (от нескольких месяцев до нескольких лет), что также существенно затрудняет ее диагностику и лечение.

Пик частоты папилломавирусной инфекции гениталий приходится на 18 – 25 лет – возраст наивысшей половой активности. После 30 лет ее распространенность снижается, но существенно возрастает частота дисплазий и рака шейки матки, причем пик частоты последнего приходится на 45 лет.

В настоящее время доказано, что вирус папилломы человека (ВПЧ) является онкогенным вирусом, связанным не только с цервикальными и аногенитальными видами рака, но и с плоскоклеточным раком гортани, предстательной железы, кожи и др. (особенно на фоне иммуносупрессии). При половом заражении папилломавирусная инфекция чаще всего приводит к развитию аногенитальных бородавок, классической формой которых являются остроконечные кондиломы – доб-





Фотобанк Лори. www.lori.ru

рокачественные мягкие папилломамадозные разрастания, расположенные, как правило, в аногенитальной области и обычно обусловленные ВПЧ-6 и 11 и реже другими, в том числе высокоонкогенными, типами ВПЧ. Чаще всего в ткани генитальных опухолей обнаруживаются ВПЧ-6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 41, 42, причем у одного больного может быть несколько типов ВПЧ одновременно. В целом же не менее 35 типов ВПЧ (16, 18 и др.) вызывают дисплазию и рак половых органов (шейки матки, вульвы, влагалища, полового члена), гортани и заднего прохода.

ВПЧ инфицирует пролиферирующие эпителиальные клетки базального слоя эпителия через механические, бактериальные и другие микроповреждения.

Репликация ДНК ВПЧ происходит только в клетках базального слоя, поэтому методы лечения, направленные на удаление поверхностного слоя эпидермиса, неэффективны и сопровождаются рецидивом заболевания. Инфицированные клетки базального слоя служат постоянным источником инфицирования эпителиальных клеток, проходящих затем последовательные стадии дифференцировки с персистирующим репликативно неактивным вирусом.

После инфицирования ВПЧ в клетках эпидермиса нарушается нормальный процесс дифференцировки, особенно это касается клеток шиповатого слоя, в котором наблюдается клональная экспансия инфицированных ВПЧ клеток базального слоя, прошедших только первичную стадию дифференцировки. Эта клональная экспансия связана с их трансформацией и последующей immortalizацией. Трансформация и immortalizация клеток эпидермиса контролируются генами ВПЧ, кодирующими «ранние» (early) белки E6 и E7. При этом наблюдаются деформация внутренних слоев эпидермиса и утолщение кожи, а клетки шиповатого слоя при переходе в зернистый оказываются наиболее активными в

синтезе ДНК. Эта фаза жизненного цикла ПВИ включает второй этап репликативной десеминации вируса внутри эпидермиса, в результате чего значительно поражается зернистый слой эпидермиса при отсутствии экспрессии «поздних» (late) генов L1 и L2. Последняя, как показано, наступает на конечной стадии дифференцировки в ороговевающем слое, где и наблюдается активная сборка зрелых вирусных частиц, их выделение из клетки и почкование прямо на поверхности кожи. Именно эти участки кожи инфекционно опасны в отношении контактного заражения.

Иммунный ответ хозяина играет важную роль в предотвращении клинической манифестации ВПЧ-инфекции; вирус вызывает как гуморальный, так и клеточный типы иммунного ответа. Клеточный иммунитет, особенно Т-клеточная иммунная система, играет основную роль как в персистенции очагов ПВИ, так и в их спонтанном регрессе, который имеет место в 90% случаев и может наступить через 6 – 8 месяцев после начала заболевания. Роль иммунных нарушений в патогенезе ВПЧ-инфекции подтверждается данными о более высокой частоте ВПЧ-ассоциированных заболеваний у реципиентов трансплантата внутренних органов и ВИЧ-инфицированных, обнаружении нарушения Т-клеточного иммунитета у больных с генитальными бородавками, снижении количества клеток Лангерганса в очагах цервикальной интраэпителиальной неоплазии, а также большим количеством CD<sub>4+</sub> и CD<sub>8+</sub> Т-лимфоцитов в инфильтрате регрессирующих генитальных бородавок, предотвращении ВПЧ-инфицирования экспериментальных животных и развития у них опухолевого процесса после иммунизации неструктурными белками ВПЧ (E6 и E7). Важная роль клеточного звена иммунитета в патогенезе ВПЧ-инфекции также подтверждается данными о полной ремиссии ВПЧ-ассоциированных заболеваний после специфической стимуляции Т-клеточного иммунного ответа на гиперэкспрессию онкобелков E6 и E7 (гиперэкспрессия онкобелков E6 и E7



на клеточной поверхности возникает при интеграции ВПЧ в геном клетки).

Без лечения генитальные бородавки могут спонтанно инволюционировать (в 90% случаев), длительно персистировать или увеличиваться в размере и количестве, трансформируясь в рак (10%). Рак *in situ* без лечения переходит в инвазивный рак в 36% случаях за 3,8 – 5,7 лет. С меньшей частотой спонтанной инволюции подвергаются длительно существующие очаги поражений. Отсутствие спонтанной инволюции генитальных бородавок также может быть связано с повторным инфицированием новыми типами ВПЧ. Реинфекция же одним и тем же типом ВПЧ встречается не часто, возможно, благодаря приобретенному иммунитету.

Несмотря на то, что генитальные бородавки редко персистировать, а тем более увеличиваются в размере и количестве и обычно регрессируют спонтанно, выраженный онкогенный потенциал целого ряда типов ВПЧ, особенно в условиях иммуносупрессии, ставит проблему лечения генитальных бородавок в разряд весьма актуальных задач современной медицины. Исходя из биологических особенностей ПВИ помимо удаления генитальных бородавок большое внимание должно быть уделено лечению субклинической и латентно протекающей ВПЧ-инфекции. Кроме того, решающее значение для предотвращения рецидива и приостановления процесса канцерогенеза имеет элиминация ВПЧ.

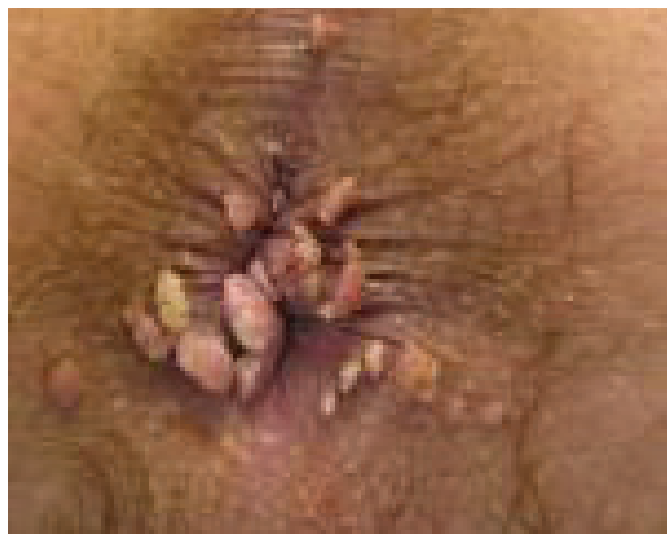
В настоящее время эффективность различных методов лечения генитальных бородавок, даже с учетом проведения повторных курсов, составляет 60 – 80%. Рецидивы в 25 – 50% случаев наступают в течение первых трех месяцев после лечения и чаще всего обусловлены реактивацией вируса. При разработке стратегии лечения важно учитывать возраст больного, локализацию, количество элементов, площадь очагов поражения, частоту рецидивов, наличие сопутствующей соматической патологии (в том числе урогенитальных инфекций), переносимость метода лечения, а также клинический опыт врача.

Наиболее часто применяются следующие методы лечения остроконечных кондилом: физические методы (криодеструкция, электрокоагуляция, лазерная вапоризация), химическая цитодеструкция (подофиллотоксин, подофиллин, трихлоруксусная кислота и др.), противовирусная и иммуномодулирующая химиотерапия (цидофовир, имиквимод, интерфероны  $-\alpha 2$  и  $-\gamma$ , 5-фторурацил, ретиноиды), фотодинамическая терапия (с внутривенным применением фотосенсибилизатора, с местным применением фотосенсибилизатора).

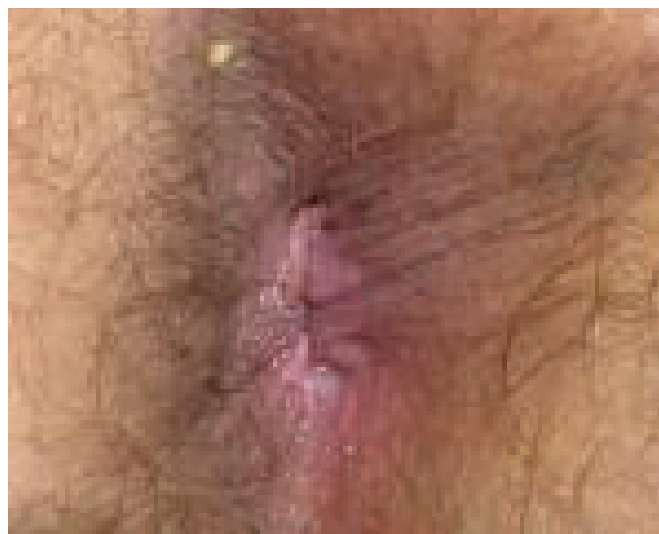
В большинстве случаев бывает достаточно криодеструкции, электрокоагуляции, лечения лучами лазера или фотодинамической терапии. При распространенном, рецидивном процессе более эффективна комбинация местного и общего лечения. При этом обычно вначале проводится деструктивное лечение. Затем, в связи с тем, что латентная стадия жизненного цикла ВПЧ протекает в клетках базального слоя эпидермиса и физическими методами очаг поражения трудно удалить полностью (ДНК вируса могут быть на расстоянии до 1 см от видимых границ опухоли), сразу после регенерации эпидермиса во избежание рецидива осуществляется противовирусная терапия препаратами интерферона или кремом имиквимод. В случае рецидива применяют противовирусные и иммуностимулирующие препараты.

Все интерфероны (ИФН) эффективны в отношении ВПЧ. При остроконечных кондиломах их применяют в качестве терапии резерва, особенно при отсутствии эффекта от общепринятой терапии. ИФН – цитокины первой фазы иммунного ответа, обладающие противовирусными, антипролиферативными и иммуностимулирующими свойствами благодаря способности усиливать цитотоксическую активность Т-лимфоцитов и стимулировать их способность уничтожать клетки с измененной антигенной структурой.

Как известно, большинство вирусов индуцируют синтез интерферонов (ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\beta$ ), обладающих выраженной противовирусной и иммуномодулирующей ак-



До лечения



После лечения

тивностью. В клинической практике при лечении ВПЧ-ассоциированных заболеваний широко используется интерферон  $\alpha 2$ .

Внутриочаговые инъекции под основание генитальных бородавок проводят препаратами ИНФ- $\alpha 2$  в дозе 5 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 3 недель. ИНФ применяют также с целью предварительной терапии крупных очагов поражения для уменьшения их площади перед деструктивным методом, а также с целью профилактики рецидивов. Необходимо отметить техническую трудность проведения местного обкалывания генитальных бородавок, выраженный гриппоподобный синдром при парентеральном введении интерферона, а также выраженную болезненность при проведении таких манипуляций.

Подобных недостатков лишен препарат рекомбинантного интерферона  $\alpha 2$  – Виферон®. В его состав входят мембраностабилизирующие препараты – антиоксиданты – витамины Е и С в терапевтически эффективных дозах. Это усиливает противовирусную и иммуномодулирующую активность препарата в 10–14 раз по сравнению с другими препаратами интерферона  $\alpha$ -2b.

Его применение позволяет снизить суточную дозу интерферона при однократном введении и пролонгировать его действие. Лекарственная форма препарата в виде ректальных суппозиториях также обеспечивает уменьшение побочных реакций, таких как повышение температуры, гриппоподобный синдром и др., характерных для парентерального введения препаратов интерферона. Отмечено, что при введении 1 млн МЕ интерферона ректально титр интерферона в сыворотке крови превышал таковой при внутривенном или внутримышечном введении 2 млн МЕ интерферона. Существенно, что даже при длительном применении Виферона (в течение 2 лет) не образуется антител, нейтрализующих антивирусную активность интерферона  $\alpha$ -2b.

При лечении эндоуретральных кондилом используют ежедневные инстилляции ИНФ- $\alpha 2$  в дозе 25 млн МЕ в течение 6 недель и под цитологическим контролем через 2 и 6 недель после окончания курса лечения, а затем каждые 3 месяца в течение года. Рецидив служит показанием к проведению повторного курса лечения.

По нашему мнению, для лечения эндоуретральных кондилом наиболее оправданно использование препарата

Виферон®, гель для наружного и местного применения. Основной компонент препарата – интерферон  $\alpha 2$  человеческого рекомбинантного обладает выраженным противовирусным действием. Природный антиоксидант – витамин Е и его синергисты: бензойная и лимонная кислоты, метионин способствуют стабилизации клеточных мембран, обладают ранозаживляющим действием. Гелевая основа обеспечивает пролонгацию действия препарата, а вспомогательные вещества стабильность специфической активности и надлежащую микробиологическую чистоту препарата.

Под нашим наблюдением находились 18 пациентов (12 мужчин и 6 женщин) с диагнозом «остроконечные кондиломы аногенитальной области». Возраст пациентов варьировался от 19 до 38 лет и в среднем составлял 24,7 года. Для идентификации типа ВПЧ в каждом случае проводилась полимеразная цепная реакция (ПЦР). Необходимо отметить, что наиболее часто выявлялись ВПЧ-6, 11, 31 и 33, при этом в группе женщин из 6 пациенток у 5 был выявлен ВПЧ-6. Все пациенты ранее неоднократно проходили лечение по поводу остроконечных кондилом с применением различных методов деструкции: электрокоагуляция, криодеструкция, лазерная вапоризация и др. В среднем количество рецидивов составляло 2,8, при этом средний межрецидивный период составлял 2,1 месяца, и ни в одном случае его продолжительность не превышала 4 месяцев.

Всем пациентам проводился 14-дневный курс терапии ректальными суппозиториями Виферон® по 3 млн МЕ в сутки, местно применялся гель Виферон®. На 15-й день проводилась деструкция новообразований методом электрокоагуляции, после чего рекомендовалось продолжить применение ректальных суппозиториях Виферон по 1 млн МЕ в сутки в течение еще 15 дней. Ближайшие результаты лечения в каждом случае были хорошими. В период наблюдения не менее 8 месяцев рецидивов заболевания не было отмечено ни в одном случае. Особо необходимо отметить хорошую переносимость применявшихся препаратов: побочных эффектов или осложнений не было отмечено ни в одном случае.

Полученные результаты позволяют рассматривать Виферон® как эффективный препарат для иммунотерапии ВПЧ-ассоциированных генитальных неоплазий и рекомендовать его широкое внедрение в практику специалистов.

#### ЛИТЕРАТУРА:

- Дмитриев Г.А., Биткина О.А. // Папилломавирусная инфекция. М., 2006.  
Евстигнеева Н.П. // Папилломавирусная инфекция урогенитального тракта женщин: эпидемиология, факторы персистенции, оптимизация ранней диагностики и профилактики онкогенеза: Дис. ... докт. мед. наук. М., 2007.  
Ершов Ф.И. // Система интерферона в норме и при патологии. М., Медицина 1996.  
Киселев В.И. // Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки. М., 2004.  
Allen A.L., Siegfried E.C. // What's new in human papillomavirus infection // Curr. Opin. Pediatr. 2000. № 12: 365-9.  
Brandsma J.L. // Animal models for HPV vaccine development // Papillomavirus Rep. 1994. Vol. 5. P. 105-111.  
Koutsky L.A., Kiviar N.B. // Genital human papillomavirus // Sexual Transmitted Diseases / Ed. K.K. Holmes et al. N.Y., 1999. P. 347-360.  
Munger K., Howley P.M. // Human papillomavirus immortalization and transformation functions // Virus Res. 2002. Vol. 89. P. 213.

# Иммунитет contra ОРВИ

Л.В. КОЛОБУХИНА ///

НИИ ВИРУСОЛОГИИ ИМ. Д.И. ИВАНОВСКОГО МЗ РФ

## Immunity contra Acute Viral Infections

L.V. KOLOBUHINA

**З**а более чем полувековую историю развития учения о системе интерферона (ИФН) раскрыты многие важные вопросы ее функционирования, детально исследованы неспецифические и специфические механизмы резистентности. Открытые в 1957 году интерфероны являются активными белками, которые вырабатываются всеми клетками организма, но 99% их образуются клетками крови и костного мозга. Медицинская значимость ИНФ определяется их противовирусной и иммунокорректирующей активностью, а также антитуморогенным и радиопротективным эффектами.

Взаимодействие ИФН с клетками начинается со связывания интерферона со специфическими интерфероновыми рецепторами на поверхности клеток. Установлено, что разные клетки чувствительны к интерферонам различных типов. Попадая внутрь клетки, ИФН активирует гены, кодирующие эффекторные белки, которые ответственны за противовирусный эффект. Роль ИФН в противовирусной защите подтверждается наличием строгой корреляции между уровнем продукции эндогенного ИФН и выздоровлением, усугублением тяжести болезни при подавлении активности эндогенного интерферона и, наконец, лечение интерфероном позволяет предотвратить развитие вирусной инфекции.

ИФН делятся на три основных типа: альфа ( $\alpha$ ), бета ( $\beta$ ) и гамма ( $\gamma$ ). Два первых –  $\alpha$  и  $\beta$  – обладают ан-





тивирусным действием, ингибируя процессы транскрипции и трансляции, нарушают синтез вирусных белков. Говоря о связи системы интерферона с иммунной системой, отметим: интерфероны являются важными медиаторами иммунитета, что позволяет отнести их к семейству регуляторных цитокинов, стимулирует фагоцитоз, активность естественных киллеров, усиливает экспрессию антигенов гистосовместимости 1 и 2 классов. Противовирусная и иммуномодулирующая активность ИФН явилась основанием для применения в медицине лекарственных препаратов интерферона. Наиболее эффективными при большинстве инфекционных заболеваний являются интерфероны альфа, которые в клинической практике применяются очень широко. Прежде всего это относится к ИФН второго поколения – рекомбинантным интерферонам альфа-2, полученным генно-инженерным путем, без использования донорской крови.

Препараты интерферона обладают достаточно высокой эффективностью, однако следствием биологических процессов, которые ИФН вызывают в организме, являются побочные реакции. Наиболее частым (с большими индивидуальными колебаниями) является гриппоподобный синдром, наблюдающийся практически у всех больных, особенно в случаях применения высоких доз ИФН. Наряду с гриппоподобным синдромом при длительных курсах могут возникать серьезные побочные явления со стороны сердечно-сосудистой системы и ЦНС.

Поиск новых форм препаратов, позволяющих избежать негативных явлений, привел к созданию препарата ВИФЕРОН®, суппозитории, представляющего собой комплекс рекомбинантного интерферона альфа-2b в сочетании с препаратами антиоксидантного действия –  $\alpha$ -токоферола ацетата и аскорбиновой кислоты в терапевтически эффективных дозах. Способность к продукции ИФН значительно повышается при добавлении (in vitro) к ИФН – индуцирующим клеткам  $\alpha$ -токоферола ацетата и аскорбиновой кислоты, влияющих на процессы перекисного окисле-

ния липидов мембран клеток. Применение формулы индекса эффективности сочетания препаратов показало, что использование Р-ИФНа с антиоксидантами оказывало синергидное действие на противовирусный эффект Р-ИФНа, многократно усиливая противовирусное действие интерферона.

Детальное исследование механизма действия Виферона позволило выявить его иммуномодулирующее действие на Т- и В-лимфоциты, нормализацию показателей гуморального иммунитета, содержание иммуноглобулина Е. Установлена четкая корреляция между различными факторами специфической, неспецифической и антиоксидантной защиты при лечении вирусных и бактериальных инфекций. Изучение фармакокинетики препарата показало, что ректальное введение Виферона позволило достичь более высокой концентрации и длительной циркуляции в крови Р-ИФНа, чем при парентеральном введении. Снижение уровня сывороточного интерферона через 12 часов обуславливает необходимость его повторного введения. Установлено, что при длительном применении Виферона не образуются антитела, нейтрализующие антивирусную активность Р-ИФН альфа-2b.

Вирусиндуцированная дисфункция иммунитета (супрессия Т-клеточного звена, угнетение фагоцитоза и др.), развивающаяся при гриппе и других острых респираторных вирусных заболеваниях, позволяет отнести последние к числу тех заболеваний, течение и исход которых определяются наличием в комплексном лечении иммунных препаратов.

В открытом плацебо-контролируемом исследовании нами была показана высокая терапевтическая эффективность при гриппе и других респираторных заболеваниях, осложненных ангиной. Под наблюдением находились 54 больных лакунарной ангиной и острым респираторным вирусным заболеванием, подтвержденным лабораторными методами. Получены достоверные доказательства эффективности лечения антибактериальными средствами в сочета-

Таблица 1

**Динамика иммунологических показателей ( $M \pm m$ ) у больных ангиной и гриппом при лечении Вифероном**

Группы больных	Т-лимфоциты ED4		ED4		Циркулирующие иммунные комплексы	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Базисная терапия + Виферон	48.2±0.85	54.4±0.9	38.1±1.3	45.6±0.9*	52.3±3.6	40.6±3.5*
Базисная терапия + плацебо	48.9±1.96	52.1±2.4	38.7±1.86	42.5±3.36*	50.6±5.8	62.4±5.2



нии с препаратом Виферон®, суппозитории. Препарат назначали по 500 000 МЕ 2 раза в сутки в течение 5 дней. Начинали лечение не позднее 48 часов от появления первых признаков болезни. Терапевтический эффект выражался в сокращении симптомов интоксикации и продолжительности гнойных наложений на миндалинах, сокращении сроков заболевания в целом.

Клинический эффект, как правило, сопровождался и выраженным улучшением иммунологических показателей: нормализацией исходно сниженных СДЗ и СД4, уменьшением количества циркулирующих иммунных комплексов (табл. 1). Положительная динамика циркулирующих иммунных комплексов при лечении Вифероном, с нашей точки зрения, является важным критерием, свидетельствующим об элиминации возбудителя и сокращении сроков заболевания, с одной стороны.

По данным других клинических наблюдений, за 137 больными в возрасте от 1 года до 14 лет при тяжелых формах ОРВИ на основании клинико-катам-

нестического анализа авторами установлено, что при тяжелых формах инфекции достоверно чаще регистрируются низкий исходный уровень сывороточного ИФН и значительное уменьшение общего числа Т-лимфоцитов, снижение активности фагоцитов, что является основанием для назначения Виферона с 1–2-го дня болезни детям с тяжелыми формами ОРВИ.

Катамнестическое наблюдение за 50 детьми из числа обследованных в течение 3–6 месяцев выявило протективный эффект Виферона в отношении последующих эпизодов ОРВИ. Рекомендуется назначать препарат часто и длительно болеющим детям 1–14 лет в течение 5 дней по 2 свечи в сутки в следующих дозах: по 500 000 МЕ в свече детям до 7 лет и по 1 000 000 МЕ – детям от 7 до 14 лет и применять его с профилактической целью в период высокой заболеваемости ОРВИ и для адаптации детей в дошкольных учреждениях.

Клиникоиммунологические наблюдения в группе взрослых и детей, часто болеющих вирусными и бак-

териальными инфекциями респираторного тракта, позволили выявить нарушения в системе интерферона: снижение способности лейкоцитов к продукции интерферонов  $\alpha$  и  $\gamma$ . Выраженные изменения в системе Т-клеточного звена иммунитета требуют применения адекватных доз Виферона. Частота и длительность курсового лечения зависят от тяжести заболевания и выраженности изменений в иммунном статусе. Как правило, терапия Вифероном проводится в течение нескольких месяцев в возрастной дозировке. Пролонгированная виферонотерапия в течение 2,5 месяцев позволила уменьшить частоту острых респираторных вирусных заболеваний примерно в 2–5 раз в год. Побочные эффекты Виферона во время испытания препарата не зафиксированы. Виферон является первым зарегистрированным в России препаратом из класса рекомбинантных интерферонов, разрешенным для лечения различных инфекционных заболеваний не только взрослых, но и детей, в том числе новорожденных и недоношенных, а также беременных женщин с 14-й недели беременности.

Для лечения и профилактики гриппа и других ОРВИ используется также такая лекарственная форма, как Виферон®, мазь для наружного и местного применения. Виферон, мазь, содержащая интерферон альфа-2b в 1 г 40 000 МЕ и токоферол ацетат в те-

рапевтической дозе, применяется при первых признаках заболевания интраназально 3–4 раза в день в течение 5 дней. В целях профилактики в очагах инфекции мазь наносится тонким слоем на слизистую оболочку носовых ходов 2 раза в день – утром и вечером в течение всего опасного периода.

Согласно результатам исследования Е.С. Макаровой (2001), проведенного в дошкольном учреждении, при изучении интерферонового статуса у детей от 1 года 7 месяцев до 3 лет на фоне превентивного применения мази Виферон отмечено увеличение продукции интерферона  $\gamma$ , достоверное уменьшение количества циркулирующего «раннего» интерферона, сокращение заболеваемости в 4 раза, отсутствие побочных реакций. Полученные результаты, согласно заключению авторов, свидетельствуют о высокой эффективности виферонпрофилактики у часто болеющих детей раннего возраста.

Таким образом, удобные лекарственные формы, высокая лечебная и профилактическая эффективность Виферона, направленность воздействия на иммунитет позволяют рекомендовать данный препарат в комплексном лечении и профилактике респираторных инфекций.

#### ЛИТЕРАТУРА:

- Соловьев В.Д., Бектемиров Т.А. // Интерфероны в теории и практике медицины. М., 1981.
- Cross J.C., Roberts R.M. // Constitutive and trophoblast – specific expression of a class of bovine interferon genes // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1991. № 88, 3817–3824.
- Хесин Я.Е., Наровлянский А.Н., Амченкова А.М. // Клеточные рецепторы для интерферонов // Система интерферона в норме и при патологии. М., 1996.
- Himmler A., Hauptmann R. et al. // Structure and expression in Escherichia coli of canine interferon alpha gene // J. Interferon Res. 1987. № 7. P. 173–178.
- Колобухина Л.В., Гатич Р.З., Меркулова Л.Н. и др. // Комплексное лечение ОРВИ, осложненных ангиной // Лечащий врач. 2003. № 1.
- Макарова Е.С., Доскин В.А. и др. // Применение Виферона у детей раннего возраста в зависимости от сезонных ритмов интерферонобразования // Тезисы докл. Росс. науч. конгресса «Человек и лекарство». Москва, 2–6 апреля 2001 г.

“ Лечить нужно не только болезнь,  
но и противодействовать  
причинам, ее вызывающим ”

ГИППОКРАТ





# Новорожденные дети и особенности системы интерферонов

---

**Н.Н. ВОЛОДИН, М.В. ДЕГТЯРЕВА /// Г.М. ДЕМЕНТЬЕВА, М.В. КУШНАРЕВА, Е.В. ВЕТРОВА**  
РОССИЙСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ РОСЗДРАВА ///  
МОСКОВСКИЙ НИИ ПЕДИАТРИИ И ДЕТСКОЙ ХИРУРГИИ РОСМЕДТЕХНОЛОГИЙ

---

## *Newborn infants and Features of their System of Interferon*

**N.N. VOLODIN, M.V. DEGTIAREVA, G.M. DEMENTEVA, M.V. KUSHNAREVA, E.V. VETROVA**

---

**Р**азвитию внутриутробной и нозокомиальной инфекции у новорожденных, имеющей бактериальную, вирусную, грибковую, микоплазменную и хламидийную этиологию, способствуют особенности их иммунной системы. К ним относятся:

- трансплацентарная передача только IgG<sub>1</sub> и IgG<sub>2</sub> субклассов иммуноглобулинов, концентрация которых быстро снижается уже в первые дни жизни;
- малая трансплацентарная передача материнских IgG на сроке гестации до 35–36 недель;
- неспособность В-лимфоцитов плода и новорожденного к изотипическому переключению синтеза иммуноглобулинов класса IgM на IgG;
- низкая способность иммунной системы новорожденных вырабатывать собственные иммуноглобулины класса G;
- сниженная (до 50% от таковой у взрослых) опсонизирующая способность сыворотки крови вследствие низкого уровня компонентов комплемента и иммуноглобулинов;
- активное расходование иммуноглобулинов при внутриутробном контакте с инфекционным агентом, а в раннем периоде адаптации новорожденного – при физиологической колонизации кожи и слизистых оболочек микрофлорой окружающей среды и при массивной микробной контаминации возбудителями нозокомиальной инфекции;
- функциональная недостаточность нейтрофилов и макрофагов, проявляющаяся снижением хемотаксиса и фагоцитарной активности нейтрофилов и макрофагов вследствие незрелости компонентов лизосомальной системы и окислительного метаболизма, а также недостаточной экспрессии ряда молекул адгезии;
- слабая барьерная функция местного иммунитета, недостаточная зрелость механизмов врожденного и адаптивного иммунного ответа, обуславливающих противои инфекционную защиту незрелых органов и тканей. Отсутствие секреторного IgA, отсутствие или низкая концентрация лизоцима и лактоферрина в отделяемом слизистых оболочек дыхательных путей

и желудочно-кишечного тракта, являющихся основными «воротами» инфекции у новорожденных, сопровождается массивной адгезией, контаминацией и колонизацией возбудителей на эпителии слизистых с последующей быстрой инвазией в ткани и кровотоки и развитием инфекционно-воспалительного процесса;

- для новорожденных детей характерны онтогенетически обусловленные особенности функционирования системы интерферонов (ИФН), характеризующиеся низкими титрами интерферона  $\gamma$  (гамма) и высоким уровнем «раннего» интерферона  $\alpha$  (альфа) в сыворотке крови. Однако «ранний» ИФН- $\alpha$  новорожденных отличается от ИФН- $\alpha$  взрослых полипептидным составом и гидрофобными свойствами, что определяет наличие у них различных функций: ИФН плода в большей степени обеспечивает регуляцию, чем противовирусную или антибактериальную защиту. Эти особенности системы интерферонов у новорожденных детей составляют основу для возможного срыва защитных реакций и развития у них бактериальных и вирусных инфекций.

Онтогенетические особенности иммунной системы новорожденных детей и усугубление нарушений иммунитета в патогенезе неонатальных инфекционных заболеваний обосновывают целесообразность проведения заместительной и иммуномодулирующей терапии в комплексном лечении тяжелых инфекций у этой категории пациентов, а также для профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденных детей из группы высокого риска.

В условиях развития инфекционных заболеваний многие возбудители (особенно герпес-вирусы) обладают способностью еще более подавлять онтогенетически сниженную продукцию интерферонов у новорожденных детей. Установленные закономерности могут свидетельствовать о целесообразности и перспективности заместительной терапии препаратами рекомбинантных интерферонов.

Первым зарегистрированным в России препаратом из класса рекомбинантных интерферонов, разрешенным Государственным фармакологическим комитетом МЗ РФ для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденных детей различного гестационного возраста, является ВИФЕРОН® – комплексный иммуномодулирующий и противовирусный препарат, изготавливаемый в форме суппозиторий, мази и геля. В его состав входят человеческий рекомбинантный интерферон  $\alpha$ -2b, мембраностабилизирующие препараты (альфа-токоферола ацетат – витамин Е; аскорбиновая кислота – витамин С) в терапевтически эффективных дозах.

Основное действующее вещество Виферона – человеческий рекомбинантный интерферон  $\alpha$ -2b (ИФН- $\alpha$ ) обладает антивирусной, антипролиферативной и иммуномодулирующей активностью. Антивирусное и антипролиферативное действие ИФН- $\alpha$  обусловлено

ингибированием процессов транскрипции и трансляции вирусных матриц в инфицированной клетке и торможением размножения клеток, несущих чужеродную генетическую информацию. Во взаимодействии с другими цитокинами ИФН- $\alpha$  мобилизует внутренние резервы организма, усиливает активность естественных киллеров, Т-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов, интенсивность дифференцировки В-лимфоцитов. Кроме того, он увеличивает число Fc-рецепторов к иммуноглобулинам на мембранах фагоцитов, что способствует усилению фагоцитоза, распознаванию и представлению антигена, повышению цитотоксичности иммунокомпетентных клеток, выработке цитокинов, в частности, являющихся факторами роста для различных субпопуляций лимфоцитов.

Перечисленные свойства ИФН- $\alpha$  обеспечивают эффективную элиминацию возбудителя, предупреждают вторичное инфицирование и развитие осложнений. В целом, посредством иммуномодулирующей активности интерферона осуществляется нормализация иммунного статуса. Комплексный состав Виферона, включающий витамины Е и С с мембраностабилизирующим эффектом, обуславливает усиление противовирусной активности рекомбинантного ИФН- $\alpha$  в 10–14 раз, существенно увеличивает его иммуномодулирующее влияние на Т- и В-лимфоциты, нормализует содержание IgE. Взаимодействие компонентов препарата обеспечивает хороший клинический эффект, позволяет значительно снизить продолжительность и курсовые дозы антибиотико- и гормонотерапии.

Виферон применяют в комплексной терапии различных инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденных, в том числе недоношенных детей: ОРВИ, пневмония, менингит, сепсис, хламидиоз, герпес, цитомегалия, микоплазмоз, уреаплазмоз, энтеровирусные инфекции, висцеральный кандидоз, вирусные гепатиты В и С. В целях пренатальной профилактики внутриутробной инфекции плода и новорожденного препарат назначают беременным женщинам.

Побочные эффекты не выявлены. Новорожденным детям (в том числе недоношенным с гестационным возрастом более 34 недель) показан Виферон, содержащий 150 000 МЕ человеческого рекомбинантного интерферона  $\alpha$ -2b. Препарат применяют по 1 свече 2 раза в сутки через 12 часов. Курс лечения составляет не менее 5–7 дней.

Исследование фармакокинетики интерферона в сыворотке крови свидетельствует о том, что недоношенным детям с гестационным возрастом менее 34 недель необходимо назначать Виферон в дозе 150 000 МЕ по 1 свече 3 раза в сутки каждые 8 часов. Курс лечения составляет не менее 5–7 дней.

При необходимости курсы интерферонотерапии можно повторять. Рекомендуемое количество курсов



препарата в указанной дозе при различных инфекционно-воспалительных заболеваниях у новорожденных детей, в том числе недоношенных, составляет: ОРВИ – 1 курс, пневмония (бактериальная – 1–2 курса, вирусная – 1 курс, хламидийная – 1 курс), сепсис – 2–3 курса, менингит – 1–2 курса, герпетическая инфекция – 2 курса, энтеровирусная инфекция – 1–2 курса, цитомегаловирусная инфекция – 2–3 курса, микоплазмоз – 2–3 курса. Перерыв между курсами составляет 5 дней.

Для лечения беременных женщин с бронхо-легочной патологией, урогенитальной инфекцией и высоким риском развития перинатальной инфекции с 28-й по 34-ю неделю гестации применяют Виферон в дозе

150 000 МЕ по 2 свечи в сутки с 12-часовым интервалом через день (на курс 10 свечей). С 35-й по 40-ю неделю гестации применяют Виферон в дозе 500 000 МЕ по две свечи в сутки с 12-часовым интервалом ежедневно. Курс лечения составляет 5 дней. Всего 7 курсов в течение 12 недель. Перерыв между курсами 7 дней.

Виферон положительно зарекомендовал себя в комплексном лечении инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденных: ОРВИ, сепсис, пневмония, менингит, внутриутробные инфекции (хламидиоз, герпес, цитомегалия, микоплазмоз, уреоплазмоз). Включение Виферона в общепринятую терапию сопровождалось более быстрым купированием инфекционного очага, уменьшением длительности инфекционного токсикоза. Продолжительность антибактериальной терапии уменьшалась в среднем на 10 дней, а необходимость переливания крови и свежезамороженной плазмы – в 2,5 раза.

Препарат показал высокую эффективность при лечении пневмонии хламидийной этиологии. У детей, получавших Виферон, элиминация хламидийного антигена происходила через 4 недели от начала лечения, тогда как у детей группы сравнения, получавших базисную терапию, он присутствовал в течение 5 месяцев.

У новорожденных с менингитами различной этиологии, леченных Вифероном, на 2 недели раньше, чем в группе сравнения, нормализовались показатели клеточного состава ликвора, значительно реже развивались гнойные осложнения, отмечалась нормализация интерферонового статуса. Так, через 3 часа после начала курса Виферона усиливалась способность клеток крови и ликвора к продукции ИФН- $\alpha$ - и ИФН- $\gamma$ . Через сутки синтез ИФН- $\gamma$  лейкоцитами ликвора увеличивался в 6 раз.

Отмечен положительный эффект препарата в комплексной терапии сепсиса новорожденных, осложненного



ДВС-синдромом. У данной категории пациентов отмечалась прогрессирующая тромбоцитопения, моноцитопения, нейтрофильный лейкоцитоз, анемия 2–3 степени. Применение Виферона сопровождалось более быстрой нормализацией уровня тромбоцитов и моноцитов, на 10–14 дней раньше происходило купирование инфекционного токсикоза и связанного с ним ДВС-синдрома, чем у детей, получавших общепринятую терапию. Длительность антибиотикотерапии сокращалась на 7–10 дней, продолжительность искусственной вентиляции легких – на 7–9 дней, а пребывание в стационаре, в среднем, на неделю.



фотобанк Лори. www.lori.ru

Хорошие результаты получены при включении Виферона в комплексное лечение энтеровирусной инфекции у новорожденных, активность которой снизилась в 67% случаев уже к 16–20 дню лечения по сравнению с 7% у детей из группы, не получавших этот препарат.

Применение Виферона у беременных женщин с высоким риском развития перинатальной инфекции позволило снизить частоту генерализованных форм внутриутробных инфекционных заболеваний у новорожденных детей с 26 до 5%.

## ЛИТЕРАТУРА:

Дементьева Г.М., Рюмина И.И., Кушнарера М.В., Кузнецов В.П. и др. // Способ лечения осложненного течения РДС (респираторного дистресс-синдрома) с использованием пентаглобина: Пособие для врачей. М., 2000.

Дементьева Г.М., Кушнарера М.В., Коваль Г.С., Рюмина И.И. // Способ лечения пневмоний у глубоконедоношенных детей, находящихся на искусственной вентиляции легких. Патент на изобретение № 2191031, зарегистрирован в Государственном реестре изобретений Российской Федерации, г. Москва, 20 октября 2002 г.

Учайкин В.Ф., Чередниченко Т.В., Харламова Ф.С. и др. // О применении Виферона для лечения и профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний в педиатрической и акушерской практике. Информационное письмо МЗ РФ. М., 1999.

“ Природа имеет свойство предвидеть,  
а потому, создавая тот или иной  
орган, она заботится и о его защите  
от повреждений ”

Клавдий Гален

# Урогенитальные инфекции и иммунозаместительная терапия

**А.Н. СТРИЖАКОВ, Ж.А. КАГРАМАНОВА /// В.С. СУСКОВА /// Е.Н. ВЫЖЛОВА**

ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. И.М. СЕЧЕНОВА  
/// ФЕДЕРАЛЬНЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ  
ИМ. В.И. ШУМАКОВА /// НИИ ЭПИДЕМИОЛОГИИ И МИКРОБИОЛОГИИ ИМ. Н.Ф. ГАМАЛЕИ МЗ РФ

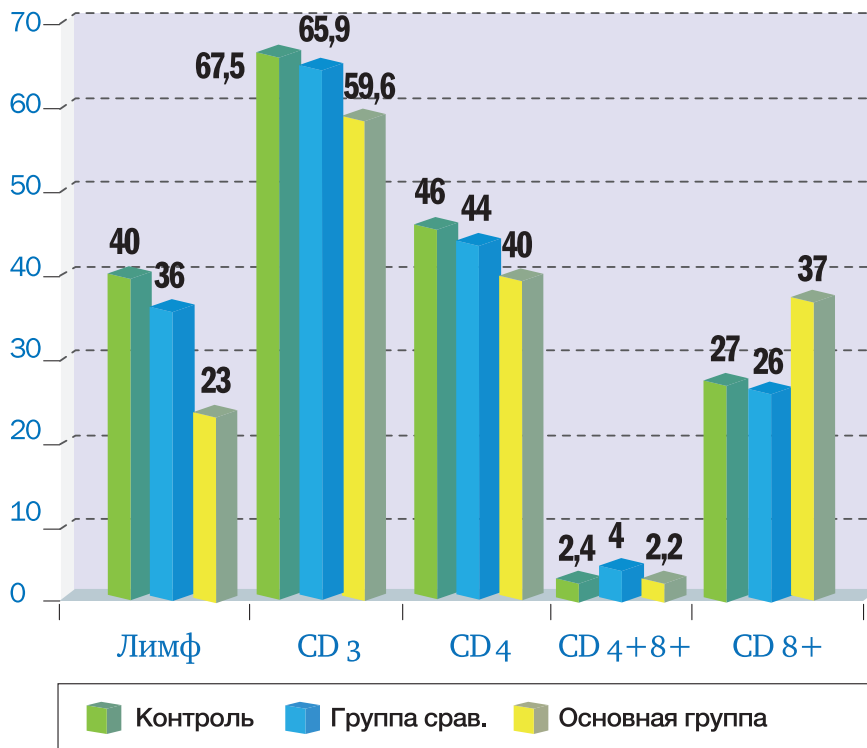
## *Urogenital Infections and Immune Therapy*

**A.N. STRIZAKOV, Z.A. KAGRAMANOVA, V.S. SUSLOVA, E.N. VIGLOVA**

**Д**лительная персистенция урогенитальных инфекций, частота которых в последнее время имеет устойчивую тенденцию к росту, приводит к развитию хронических воспалительных заболеваний матки и придатков (ВЗМП). Ведущая роль в патогенезе ВЗМП герпесвирусной этиологии принадлежит первичному состоянию иммунной системы, что делает важным оценку иммунного статуса с целью коррекции выявленных нарушений звеньев иммунитета. При этом важно учитывать количество и функциональную активность клеток, участвующих в иммунном ответе, и системы цитокинов, осуществляющих межклеточные взаимодействия в течение воспалительного процесса для разработки патогенетической иммунотерапии.

При внедрении инфекции в организме человека развиваются иммунные реакции со сложными клеточными взаимодействиями. Регуляторами этих взаимодействий являются цитокины. Одним из ключевых цитокинов считается интерферон. Существует два типа интерферона: I тип интерферон альфа (ИФН- $\alpha$ ) вирусный, или лейкоцитарный, интерферон бета





**Рисунок 1. Количественные показатели Т-клеточного звена иммунитета у пациенток основной группы и группы сравнения**

(ИФН-β) фибробластный и II тип интерферон гамма (ИФН-γ) иммунный, или регуляторный. Все интерфероны обладают противовирусным, иммуномодулирующим, противоопухолевым и антипролиферативным эффектами. Основными клетками-продуцентами для ИФН-α являются лейкоциты, в том числе Т- и В-лимфоциты, макрофаги, дендритные клетки; для ИФН-β клетки эпителия, фибробласты, Т-лимфоциты, натуральные или естественные киллеры (NK-клетки); ИФН-γ продуцируется Т-лимфоцитами и естественными киллерными клетками.

Противовирусный эффект интерферонов заключается в подавлении синтеза вирусной РНК, белков оболочки вируса. Иммуномодулирующий эффект интерферонов связан со способностью регулировать взаимодействие клеток, участвующих в иммунном ответе. Интерфероны активируют макрофаги, Т-цитотоксические лимфоциты, естественные киллеры (NK-клетки), подавляют активность В-лимфоцитов, активизируют функцию простагландинов и кортикостероидов, опосредованно участвуют в стимуляции активности макрофагов, NK-клеток, Т-цитотоксических лимфоцитов, в усилении экспрессии на клетках молекул гистосовместимости I класса. Антипролиферативный эффект интерферонов заключается в их способности подавлять синтез РНК и протеинов, а также ингибировать ростовые факторы, стимулирующие пролиферацию клеток. Интерфероновый

статус отражает функциональное состояние системы интерферонов. Препараты интерферонов обладают универсальным противовирусным эффектом. В результате воздействия интерферонов в клетках организма синтезируются ферменты, которые тормозят образование вирусных белков и разрушают вирусные рибонуклеиновые кислоты. Интерфероны также стимулируют экспрессию антигенов I и II классов главного комплекса гистосовместимости, что изменяет топографию клеточной мембраны, препятствует прикреплению вирусов к клеточной оболочке и нарушает их проникновение внутрь клеток. Кроме того, активизируя цитотоксическую активность Т-лимфоцитов, интерфероны стимулируют лизис клеток, инфицированных вирусами.

Иммуноглобулины (Ig) или антитела – это особый вид белков, которые вырабатываются под влиянием антигенов и обладают способностью специфически связываться с ними. Иммуноглобулины по своему строению и функции делятся на 4 вида: Ig A, Ig M, Ig G, Ig E. IgA – синтезируется В-лимфоцитами и

составляет 10–15% всех видов иммуноглобулинов. IgA является преобладающим иммуноглобулином секретов. Основной функцией его является защита слизистых оболочек дыхательных, мочеполовых путей и желудочно-кишечного тракта от инфекций. IgM – синтезируется В-лимфоцитами и составляет 5–10% от общего количества иммуноглобулинов, образуется на ранних стадиях инфекционного процесса (до 5 суток), активирует фагоцитоз и фракции комплемента, нейтрализует вирусы и агглютинирует бактерии. IgG – вырабатываются В-лимфоцитами и составляют 75% всех иммуноглобулинов сыворотки. IgG играют основную роль в формировании длительного гуморального иммунитета после перенесенных инфекционных заболеваний. Основной механизм: формирование комплексов «антиген-антитело».

В целях разработки и обоснования схемы с использованием заместительной иммунотерапии на основе определения динамики показателей интерферонового, иммунного статуса и цитокинового профиля в стадии обострения и ремиссии воспалительных заболеваний органов малого таза герпесвирусной этиологии было проведено клинико-иммунологическое обследование 56 женщин с воспалительными заболеваниями матки и ее придатков герпесвирусной этиологии в возрасте от 18 до 45 лет. Основную группу составили 34 женщины с герпесвирусной ин-



фекцией в стадии обострения, группу сравнения – 11 женщин в стадии ремиссии, контрольную группу – 11 женщин (здоровые доноры).

Пациентки основной группы отмечали жалобы на боли внизу живота, подъем температуры тела, общую слабость, снижение работоспособности. При клиническом обследовании выявлено увеличение в объеме и болезненность придатков матки, отечность и гиперемия наружных половых органов, герпетические высыпания на слизистой и коже наружных половых органов.

Диагностика внутриклеточных инфекций методом ПЦР и серодиагностики в периоде обострения заболевания выявила HSV 1 и 2 типов – у 45 пациенток, candida albicans – у 9 пациенток, ureaplasma urealiticum – у 5 пациенток, chlamydia trachomatis – у 10 пациенток, HPV16 ТИП – у 8 пациенток, CMV – у 9 пациенток, toxoplasma gondii – у 2 пациенток.

Методы иммунологического исследования включали: определение показателей клеточного иммунитета методом проточной цитофлуориметрии с использованием МКАТ, (CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, иммунорегуляторный индекс (ИРИ) CD4+CD8+, CD3+CD16+CD56+, CD3+HLA-DR+, CD56+HLA-DR+, CD4+CD25+, CD19+, CD95+, CD71+, CD54. Исследование противоинфекционного иммунитета включало определение метаболической и фагоцитарной активности нейтрофилов с помощью спектрофотометрии (NST-тест). Гуморальное звено иммунитета оценивали по концентрации ЦИК с 6% ПЕГ и сывороточных уровней IgG, IgA, IgM, ЦИК. При оценке цитокинового статуса определяли продукцию про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке кро-

ви in vitro методом ИФА (TNF $\alpha$ , IL-1- $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-8) и их баланс до и после иммунотерапии. Цитокины в биологических жидкостях (в эндометрии) (TNF $\alpha$ , IL-1- $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-8, IL-4, ИФН- $\gamma$ ) определяли методом ИФА. Интерфероновый статус включал определение интерфероновой реакции лейкоцитов при индукции вирусом болезни Ньюкасла фитогемагглютинином методом ИФА (интерферон в сыворотке крови, интерферон  $\alpha$ , интерферон  $\gamma$ , IP-10 (интерферон  $\gamma$  индуцибельный протеин как маркер биологической активности интерферона  $\gamma$ ).

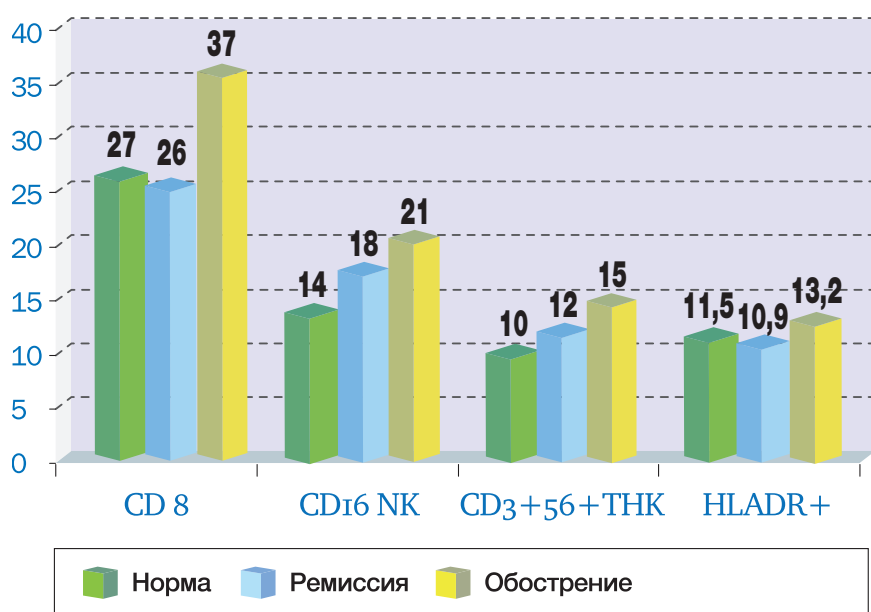
В результате комплексного клинико-анамнестического и иммунологического обследования у больных хронической герпесвирусной инфекцией в стадии обострения (основная группа n=34) отмечена тенденция к снижению общего количества лимфоцитов до (23%) и популяции Т-лимфоцитов (CD3)+ (59,6%), повышение цитотоксических лимфоцитов (CD8)+ до (37%), (в группе сравнения n=11) не превышали референсных значений до (26% при норме 27%), а количество незрелых Т-лимфоцитов (CD4+8+) в основной группе было ближе к норме (2,2%).

В основной группе количественные показатели Т-клеточного звена, их иммунорегуляторные субпопуляции (CD4+8+) находились в пределах нормальных значений (2,2%) (в группе сравнения до 4% при норме 2,4%), а количество незрелых клеток (CD4+) – 40% (в группе сравнения 44% при норме до 46%). Это свидетельствовало о недостаточной функции клеточного звена иммунитета на фоне хронической герпесвирусной инфекции.

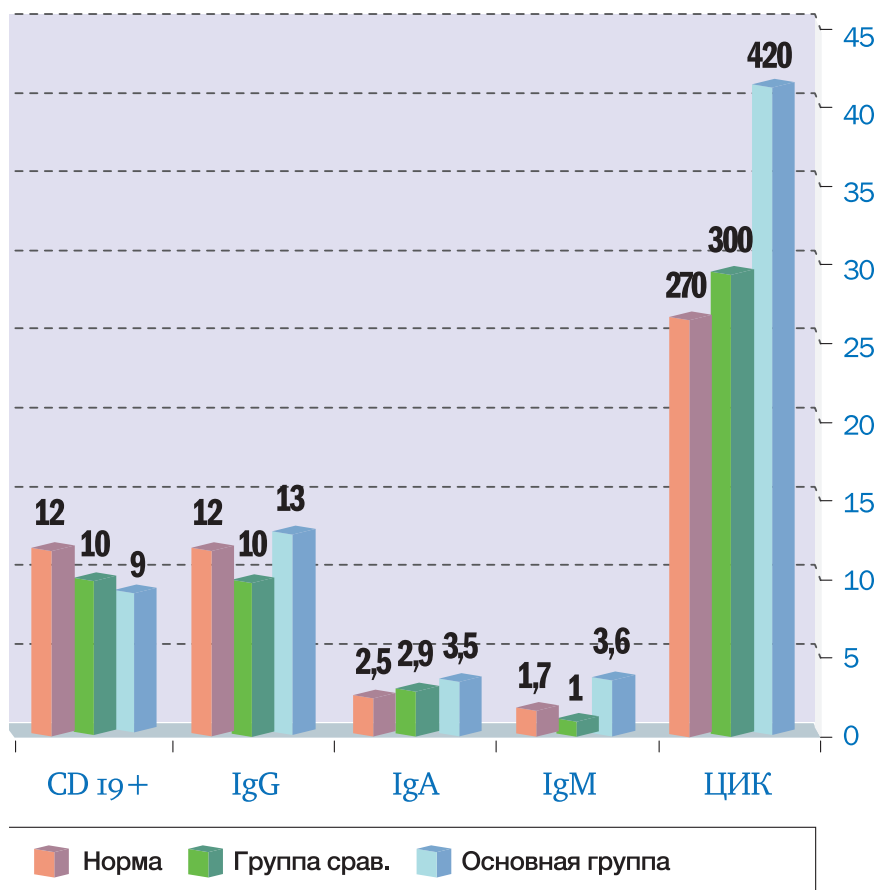
У 61% пациенток основной группы выявлено нарушение иммунорегуляции по дефицитному типу: иммунорегуляторный индекс (ИРИ) снижен до 1,0 (при норме до 1,5–2,0). В группе сравнения у 20% пациенток показатель ИРИ приближался к нормальным значениям (рис. 1).

При анализе противовирусного потенциала больных основной группы отмечено повышение (p < 0,05) уровня цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+) (37%), натуральных киллеров NK (CD16+) (21%), (в контроле 10–17%), Т-НК (CD3+CD56+) (натуральных киллеров в Т-лимфоцитах) (15%) и большое количество клеток, экспрессирующих (HLA-DR) недостоверно, хотя имелась тенденция к повышению (рис. 2).

При исследовании гуморального звена иммунитета IgG колебался в пределах нормы, IgA в основной группе повышался на 20%, отражая воспа-



**Рисунок 2. Противовирусный потенциал у пациенток основной группы и группы сравнения до лечения**



**Рисунок 3. Показатели гуморального звена иммунитета у пациенток основной группы и группы сравнения до лечения**

ление слизистых оболочек, а в группе сравнения был недостоверно выше нормы (2,9 при норме 2,5). IgM в основной группе повышался в 2 раза (3,6 против нормы 1,7), что соответствовало клинике острого процесса воспаления. Показатели циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в основной группе были (420 у.е.) выше нормы на 40%, что соответствовало периоду обострения герпесвирусной инфекции, а в группе сравнения показатели ЦИК не отличались от нормы, что соответствовало периоду ремиссии. Анализируя состояние противоинфекционного иммунитета у пациенток в стадии ремиссии, было выявлено незначительное отклонение от нормы поглотительной способности нейтрофилов и абсолютного фагоцитарного показателя (АФП) нейтрофилов. В основной группе АФП нейтрофилов был выше нормы в 2 раза (15000 при норме 6000–9000). Спонтанная и индуцированная оксидазная активность нейтрофилов в обеих группах повышалась при снижении поглотительной функции нейтрофилов (рис. 3).

Таким образом, высокий уровень спонтанной активности внутриклеточного окислительного метаболизма нейтрофилов по (НСТ) тесту близок к индуцированному, что может указывать на наличие деструктивных процессов в эндотелии сосудов и истощение активности нейтрофилов за счет вирусной инфекции при

обострении воспалительного процесса органов малого таза. Индекс стимуляции окислительного метаболизма нейтрофилов у больных в стадии обострения снижен до 1 (при норме 1,7–2,5), что объясняет необходимость усиления бактерицидной активности нейтрофилов с помощью иммунокоррекции.

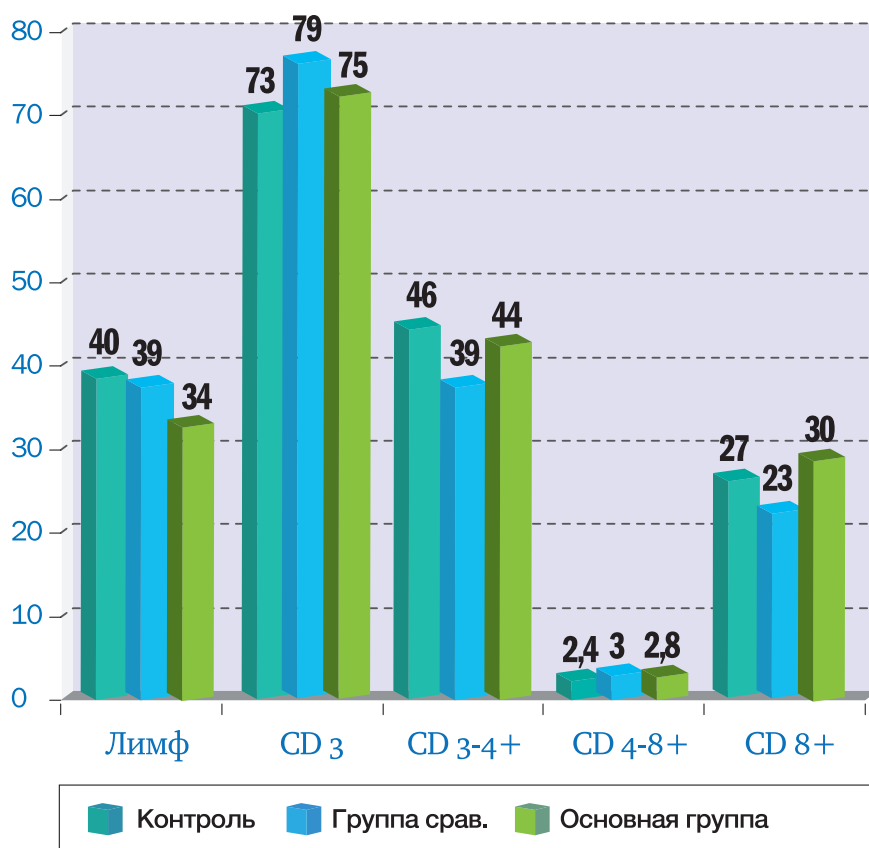
У пациенток, обследованных в стадии ремиссии хронической герпесвирусной инфекции, на фоне нормальных показателей клеточного звена отмечались незначительные изменения фагоцитарных показателей, в то время как у больных основной группы выявлено снижение общего количества лимфоцитов, Т-лимфоцитов (CD3+4+), повышение количества цитотоксических лимфоцитов (CD8+) и снижение ИРИ < 1, повышение NK (CD16+), и Т-NK (натуральных киллеров в Т-лимфоцитах), при повышенном количестве фагоцитов, снижении их поглотительной активности (истощение) на фоне хронического воспалительного процесса слизистой оболочки. Это проявлялось повышением сыровоточного IgA и подтверждено показателями уровней антител IgG к ВПГ в повышенных титрах 12,0, при нормальных значениях В-лимфоцитов. Отмечено повышение титра IgA на 20% и IgM в 2 раза и повышение ЦИК на 40%, а также увеличение АФП в 2 раза.

У пациенток основной группы отмечалось повышение продукции провоспалительных цитокинов (FNO- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8) в 2 раза, превышение спонтанных уровней (IL-1, IL-6, IL-8) в сыровотке крови в 4–5 раз, стойкое снижение ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$  на 70% и повышение содержания сыровоточного ИФН. Наблюдалось выраженное нарушение баланса провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в стадии обострения воспалительного процесса.

Выявленные нарушения баланса про- и противовоспалительных цитокинов коррелировали с тяжестью клинических проявлений, что потребовало коррекции иммунных нарушений препаратом ВИФЕРОН® по схеме 40 свечей на 1 курс лечения в сочетании с антимикробными средствами фторхинолонового ряда и макролидами. На фоне проводимой комплексной терапии клиническая эффективность иммунотерапии была сопряжена с нормализацией баланса цитокинов. Иммунокорректирующий эффект наступал у 70% пациенток после первого курса, и через

месяц средние абсолютные показатели выработки основных цитокинов в сыворотке крови нормализовались. По окончании иммунотерапии наблюдалось снижение спонтанной и индуцированной продукции GCSF, ИФН- $\gamma$ , IP-10, IL-6, IL-8, IL-1 $\beta$ . Уровень лейкоцитарного ИФН- $\alpha$  достигал нижней границы нормы, отмечалось восстановление баланса провоспалительных цитокинов у 70% пациенток с хроническими воспалительными заболеваниями матки и ее придатков. Количественные показатели Т-клеточного звена после лечения нормализовались: общее количество лимфоцитов пациенток основной группы составило 34%, в группе сравнения – 39%, (при норме 25–40%), CD3+ в основной группе 75%, в группе сравнения 79% (при норме 73%), CD3+CD4+ (44% и 39% соответственно при норме 46%), CD4+CD8+ в пределах нормы, CD8+ 30% и 23% (рис. 4). На фоне проводимой комплексной иммунозаместительной терапии наблюдалась положительная клинико-иммунологическая динамика регресса воспалительного процесса. Уменьшение клинических проявлений заболевания наблюдалось на 5–7 сутки от начала терапии. Отмечалось снижение индуцированной продукции цитокинов.

Интерфероны препятствуют вирусному инфицированию, а также подавляют репродукцию вирусов на стадии синтеза специфических бел-



**Рисунок 4. Количественные показатели Т-клеточного звена после лечения по группам**

ков. Препарат Виферон® содержит человеческий рекомбинантный интерферон альфа-2b,  $\alpha$ -токоферола ацетат (витамин E), аскорбиновую кислоту (витамин C), что усиливает противовирусную активность рекомбинантного интерферона альфа-2b в 10–14 раз. При развитии инфекционного процесса отмечается повреждение клеточных мембран, что является причиной снижения противовирусной активности интерферона. Мембраностабилизирующие компоненты и антиоксиданты усиливают его иммуномодулирующее действие на Т- и В-лимфоциты. Под их воздействием происходит восстановление функционирования эндогенной системы интерферона. Препарат Виферон® обладает противовирусным, противовоспалительным, иммуномодулирующим и антипролиферативным действием.

Иммуномодулирующий эффект Виферона обусловлен способностью модулировать взаимодействия иммунокомпетентных клеток. Этот механизм реализуется с помощью регуляции экспрессии белков HLA и чувствительности к цитокинам. Препарат Виферон® стимулирует активность натуральных киллеров. Противовирусный эффект заключается в подавлении синтеза белков вирусной оболочкой и матричной вирусной РНК. Интерферон, связываясь с клеточными рецепторами, вызывает активацию ферментов протеинкиназы и аденилатсинтетазы. Изменение мембраны препятствует прикреплению и внедрению вирусов.

Таким образом, основываясь на результатах исследования, можно сделать следующие выводы:

- изучение баланса про- и противовоспалительных цитокинов позволяет определить характер течения и исход острых и хронических воспалительных заболеваний матки и ее придатков герпесвирусной этиологии. Нормализация нарушенного баланса провоспалительных и противовоспалительных цитокинов отмечена у 70% пациенток с хроническими герпесвирусными заболеваниями после иммунозаместительной виферонотерапии;

- у пациенток в стадии ремиссии на фоне нормальных показателей клеточного звена иммунитета отмечаются незначительные изменения фагоцитарного звена при повышенном количестве фагоцитов, снижении их поглощательной активности (истощение) на фоне ХВЗП на слизистой, что выраже-





но повышением сывороточного IgA в 3 раза, IgG к ВПГ в титрах 12,0;

– у больных основной группы выявлено повреждение Т-клеточного звена иммунитета, снижение количест-

ва с нарушением иммунорегуляции по типу дефицита гуморального звена, повышение функциональной активности фагоцитарной системы, нарушения индуцированной продукции интерферона (ИФН- $\alpha$ ), которые способствуют развитию осложнений и требуют иммунокорригирующей терапии заместительного типа препаратом Виферон® (1 000 000МЕ);

– цитокинотерапия препаратом Виферон® повышает эффективность базисной антибактериальной терапии и предупреждает развитие иммунодепрессивного синдрома;

– ректальное применение Виферона (1 000 000 МЕ) способствует более длительной циркуляции в крови интерферона и восстановлению его индуцированной продукции. Иммунокоррекцию следует начинать в период обострения с дозы 1 000 000 МЕ по 1 ректальному суппозиторию 2 раза в сутки ежедневно в течение 20–30 дней с последующими профилактическими курсами.

#### ЛИТЕРАТУРА:

- Ершов Ф.И., Готовцева Е.П., Белоногова Т.С. и др. // Актуальные вопросы общей и медицинской вирусологии // Сборник науч. трудов Института вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН. М., 1996.
- Каграманова Ж.А., Выжлова Е.Н. // Клинико-иммунологическое обоснование иммунотерапии больных острым воспалительным заболеванием придатков матки // Российский вестник акушера-гинеколога. 2006. Т. 6. № 5.
- Караулов А.В., Афанасьев М.С., Алешкин В.А., Афанасьев С.С., Воропаева Е.А. // Колонизационная резистентность слизистых цервикального канала как неотъемлемая составляющая местного иммунитета // Иммунология. 2011, Т. 32. № 1.
- Polesko I.V., Khaldin A.A., Butov Y.S. // 3-rd Joint Meeting of ICS/ISICR. Amsterdam, 2000.
- Paladino P., Mossman K.L. // Mechanisms employed by Herpes simplex virus 1 to inhibit the interferon response // J. Interferon Cytokine Res. 2009. Vol. 29. № 9: 599–607.

**“Болезни не подстраиваются к теориям врачей. Врач должен понять причину болезни и приспособиться к ней, то есть найти способ лечения”**

Парацельс из Гогенгейма



МОНОГРАФИИ И БРОШЮРЫ:

## Иммуномодуляторы и вакцинация

ПОД. РЕД. М.П. КОСТИНОВА, И.Л. СОЛОВЬЕВОЙ. М., 2013.

В монографии ведущими специалистами в данной области рассматриваются современные аспекты применения иммуномодуляторов при вакцинации лиц, имеющих различные соматические заболевания. В работе приведены результаты клинического и иммунокорректирующего эффекта сочетанного применения имму-

номодуляторов и вакцин, которые положительно влияют на течение основного заболевания, снижение частоты респираторных инфекций и индукцию поствакцинального иммунитета. Содержащиеся в работе разные подходы по применению иммуностимулирующих препаратов при вакцинации пациентов с нарушенным состоянием здоровья позволяют найти тот вариант, который будет оптимальным в конкретной ситуации. Наряду с другими препаратами подробно описано использование препарата Виферон при вакцинопрофилактике вирусных и бактериальных инфекций. Монография предназначена для практикующих врачей различных специальностей, в первую очередь педиатров, занимающихся вопросами вакцинопрофилактики, а также для научных сотрудников и студентов медицинских и фармацевтических вузов.

## Бактериальные менингиты у детей

МЕДИЦИНСКОЕ ПОСОБИЕ. СПБ., 2012 /// Н.В. СКРИПЧЕНКО, А.А. ВИЛЬНИЦ, В.Н. КОМАНЦЕВ, М.В. ИВАНОВА, Е.Ю. ГОРЕЛИК, Н.Ф. ПУЛЬМАН И ДР.

Несмотря на успехи современной медицины, бактериальные менингиты продолжают оставаться одними из наиболее частых и тяжелых заболеваний детского возраста с высокой частотой инвалидизирующих последствий и уровнем летальности, особенно у новорожденных и детей первых лет жизни. В медицинском пособии представлены современные аспекты эпидемиологии, этиологии и патогенеза бактериальных гнойных и серозных менингитов у детей. В работе рассматриваются особенности клинических проявлений, подходов к диагностике, этиопатогенетической терапии и профилактике менингитов в зависимости от возраста пациентов и нозологической формы заболевания, обосновывается целесообразность включения в комплексную терапию препарата Виферон. Особое внимание уделено туберкулезному менингиту, актуальность которого обусловлена высоким уровнем заболеваемости туберкулезной инфекцией в Российской Федерации, появлением новых технологий диагностики и изменения тактики ведения пациентов с подозрением на поражение нервной системы. Издание предназначено для инфекционистов, педиатров, неврологов, врачей-интернов и клинических ординаторов.

## Цитомегаловирусная инфекция

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ПРАКТИЧЕСКИХ ВРАЧЕЙ, ИНТЕРНОВ И СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКИХ ВУЗОВ. КЕМЕРОВО, 2012 /// А.В. КРАСНОВ, Г.И. КОЖЕВИНА, О.И. КУЛАГИНА, М.В. ЧЕРНЫХ

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) является наиболее частой врожденной вирусной патологией и основной причиной врожденных пороков развития у детей раннего возраста и сенсорно-невральной потери слуха. В пос-

ледние годы все большее внимание привлекает вопрос об этиологической роли цитомегаловируса: отмечается рост заболеваемости ЦМВИ не только среди детей, но и среди взрослых – интерстициальная пневмония, гепатиты, менинго-энцефалиты, гемоцитобластозы, миокардиты, спленомегалии, некоторых неоплазм – лейкозов, инфекционного мононуклеоза. В работе приводятся схемы применения в качестве противовирусной и иммуномодулирующей терапии рекомбинантного интерферона альфа-2b – Виферона. Клинические проявления цитомегалии многообразны и методические рекомендации могут представлять интерес для врачей различных специальностей – инфекционистов, педиатров, терапевтов, акушеров-гинекологов, дерматовенерологов, отоларингологов, невропатологов, психиатров и др.

## Патология гепатобилиарной системы и билиарная недостаточность

**В.А. МАКСИМОВ. М., 2013**

В монографии изложены клиническая картина, дифференциальная диагностика и современные принципы комплексного лечения заболеваний желчного пузыря и желчевыводящих путей. Особое внимание автором уделено развитию билиарной недостаточности при функциональных расстройствах желчного пузыря и сфинктера Одди, хроническом бескаменном холецистите, желчекаменной болезни, постхолецистэктомическом синдроме, а также при заболеваниях печени различной этиологии с поражением гепатоцита и нарушением его внешнесекторной функции, включая болезни двенадцатиперстной кишки. В монографии дана исчерпывающая характеристика основных лекарственных средств, используемых в терапии заболеваний желчного пузыря и желчевыводящих путей, в том числе и препаратов интерферона альфа-2. Монография адресована терапевтам и гастроэнтерологам, врачам-интернам и ординаторам, научным работникам, аспирантам.

**СТАТЬИ:**

## Алгоритм профилактики вертикальной трансмиссии и реализации перинатальной инфекции вирусов гепатитов С и В

**И.А. МОСКОВСКАЯ, Г.Е. ХОЛОДНЯК, Н.В. РЫБАКОВА, Р.С. ТРИФОНОВА. ///**  
ЛЕЧАЩИЙ ВРАЧ. 2011, № 2, ФЕВРАЛЬ

В связи со стабильно высоким уровнем инфицированности женщин фертильного возраста вирусами гепатитов С (HCV) и В (HBV) перинатальный путь передачи приобретает все большее значение. Учитывая отсутствие единого методического подхода, обоснование и внедрение в повседневную практику алгоритма профилактики врожденных вирусных гепатитов становится все более актуальным. Описанный в статье общий алгоритм профилактики вертикальной трансмиссии и реализации инфекции вируса гепатита С в клинической форме врожденного хронического гепатита С с применением препарата Виферон, суппозитории ректальные представляется эффективным и может быть рекомендован для применения службами родовспоможения и детства.

## Терапия рецидивирующей генитальной формы герпесвирусной инфекции у женщин

**А.Н. ВАСИЛЬЕВ, Ж.А. КАГРАМАНОВА, В.В. ПАРФЕНОВ, Е.Н. ВЫЖЛОВА, Е.В. СЕРОВА ///**  
ЛЕЧАЩИЙ ВРАЧ. 2012, № 5, МАЙ.

Генитальный герпес как одна из форм герпетической инфекции широко распространен среди взрослого населения и относится к заболеваниям, передаваемым половым путем. Клиническое проявление герпетической инфек-



ции у женщин могут иметь многоочаговый характер. Вирус простого герпеса может поражать не только клетки эпителия, но и непосредственно дендритные клетки, что приводит к глубоким нарушениям иммунного ответа и к персистенции инфекции. По данным литературы, многие формы вирусных инфекций поддаются местному лечению. Целью исследования было оценить эффективность местной терапии препаратом Виферон, гель для наружного и местного применения рецидивирующего генитального герпеса у женщин в стадии обострения.

## Эффективность и переносимость интраназального применения препарата Виферон при ОРВИ у детей

**Х.И. КУРБАНОВА, И.Н. ЗАХАРОВА, Н.А. КОРОВИНА** ///  
ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ . ПЕДИАТРИЯ. 2012, № 5

Профилактика и лечение острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) являются актуальной проблемой педиатрии. В статье приведены результаты рандомизированного двойного слепого, плацебоконтролируемого исследования эффективности интраназального применения противовирусного и иммуномодулирующего препарата интерферона альфа 2b в комплексной терапии детей раннего и дошкольного возраста, больных респираторными вирусными инфекциями. Показано, что Виферон, мазь для наружного и местного применения является высокоэффективным средством в составе комплексной терапии у детей с ОРВИ, что выразилось в значимом сокращении продолжительности клинических симптомов заболевания (интоксикации, катаральных и респираторных симптомов) по сравнению с плацебо. Клиническая эффективность местной виферонотерапии сопровождалась положительными изменениями цитокинового статуса в назальном секрете. При использовании препарата установлена его хорошая переносимость и отсутствие побочных явлений. Интраназальное применение мази препятствовало внутрибольничному суперинфицированию (особенно аденовирусами).

## Аллергия и беременность. Лекция для врачей

**Л.В. ЛУСС** ///  
ДОКТОР.РУ. 2011, № 3 (62).

В статье рассматриваются особенности клинического течения, терапии и профилактики аллергических заболеваний при гистации. Как и в общей популяции, у беременных наблюдаются широкая распространенность и ежегодный рост заболеваемости аллергическими заболеваниями. Обсуждаются вопросы влияния аллергии на течение беременности и развитие плода, влияния беременности на течение аллергических заболеваний. Уделяется внимание особенностям фармакотерапии при различных аллергических заболеваниях, а также проблемам профилактики обострений аллергопатологии и контроля за симптомами аллергии. Отмечается целесообразность включения Виферона в комплексную терапию ОРВИ и при герпес-вирусной инфекции у беременных. Общие рекомендации по лечению аллергических заболеваний у беременных предусматривают наблюдение у аллерголога-иммунолога, акушера и при необходимости у других специалистов.

### ОТВЕТЫ на КРОССВОРД (стр. 32):

**по горизонтали:** 1 – болезнь, 2 – кашель, 3 – туба, 4 – педиатр, 5 – вирус, 6 – иммунитет, 7 – орви, 8 – ринит, 9 – схема, 10 – интерферон, 11 – эпидемия, 12 – терапия, 13 – профилактика, 14 – круп, 15 – грипп, 16 – нос, 17 – форма, 18 – мазь, 19 – какао, 20 – суппозиторий, 21 – менингит, 22 – беременность, 23 – показания, 24 – день;

**по вертикали:** 1 – сепсис, 2 – доза, 3 – пневмония, 4 – хламидиоз, 5 – бактерия, 6 – температура, 7 – анемия, 8 – виферон, 9 – витамины, 10 – герпес, 11 – лимфоцит, 12 – антиоксиданты, 13 – титр, 14 – гепатит, 15 – забота, 16 – ангина, 17 – гель.

# Блестящий представитель пастеровской эпохи Николай Федорович Гамалея (1859-1949)

**Н.В. КАРАЖАС**

**В** традиции увековечивать имена выдающихся людей соединены и стремление сохранить их имена для будущих поколений, и благодарность ныне живущих. В 1949 году Научно-исследовательскому институту эпидемиологии и микробиологии было присвоено имя почетного академика Н.Ф. Гамалея – всемирно известного русского исследователя, ученика, друга и соратника Луи Пастера. С историей Института связаны имена многих выдающихся ученых, создавших известные и признанные в нашей стране и за рубежом научные школы и направления. К числу таких имен принадлежит и имя основоположника отечественной микробиологии и эпидемиологии Николая Федоровича Гамалея.

«Страстная любовь к науке и неизменная преданность ей, непоколебимая настойчивость в изучении научных вопросов и терпение, не боящееся неудач; научная добросовестность и искренность, которые ставят выше всего истину, ... – все это обычные качества всякого настоящего ученого», – писал Гамалея о Луи Пастере. Эти же слова по праву могут быть отнесены и к нему самому.

Николай Федорович происходил из старинного казачьего рода. Достоверно неизвестно, за что соратник



*Н.Ф. Гамалея (1900-е гг.)*



*Н.Ф. Гамалея с сотрудниками 2-го Московского медицинского института (1935 г.)*

гетмана Богдана Хмельницкого - Григорий Высоцкий, получил прозвище «Гамалея» (по-турецки «гамалек» означает – «могучий», «носитель тяжестей»), то ли за твердость своей позиции в переговорах с турецким султаном, то ли благодаря богатырской силе. Но и потомки казачьего полковника отличались недюжинной физической силой и твердостью характера. Отец Николая Федоровича был гвардейским офицером, участником войны 1812 года, дед – штаб-лекарем, опытным и искусным доктором и автором книги, изданной в 1792 году и переведенной на немецкий язык. Ее название было длинным, как и полагалось в ту эпоху – «О сибирской язве и о ее народном лечении, с прибавлением о скотском падеже и о осторожностях, бываемых во время падежа». Внук пошел по стопам деда, сделав борьбу с болезнями и эпидемиями, не только своей профессией, но и целью своей жизни.

Николай Федорович родился в феврале 1859 года в Одессе и был младшим из двенадцати детей большой и дружной семьи. Воспитывали мальчиков «посолдатски»: день начинался рано, в пять часов – утренние самостоятельные занятия, гимназия, чтение и изучение иностранных языков. Гамалея очень много читал – сначала Купера, Майн-Рида, Жюль Верна, Вальтера Скотта; затем описания путешествий и исторических событий. Но еще в младших классах гимназии он познакомился с книгой Майкла Фарадея «История свечи», которая, как вспоминал позже Николай Федорович, навсегда привила ему любовь к естествознанию и во многом предопределила вы-

бор профессии. Эта любовь к физике, химии, биологии привела его на естественное отделение физико-математического факультета Новороссийского (ныне – Одесского) университета. На втором году университетской жизни умер его отец. Гамалея тяжело переживал потерю любимого человека: отец был ему не только другом, но и помощником, советчиком. Так началась самостоятельная жизнь – без отцовских указаний и руководства.

Пытливый студент, стремясь дополнить свое образование, три года подряд во время летнего семестра ездил в Страсбургский университет, где посещал лекции и семинары по биохимии, а затем и по другим медицинским специальностям. Здесь же им была выполнена первая научная работа, посвященная исследованию влияния кислорода на брожение и гниение. Однако когда Гамалея решил продолжить свое медицинское образование, он выбрал для этого Военно-медицинскую академию в Петербурге. В ее стенах во 2-й половине XIX века в разные годы преподавали светила российской науки – Н.И. Пирогов, И.М. Сеченов, С.П. Боткин, И.П. Павлов и многие другие.

Годы, проведенные в академии, значительно расширили научное мировоззрение Н.Ф. Гамалеи, он впервые заинтересовался инфекционными болезнями, обратив внимание на четкую периодичность развития заболеваний; позднее эти идеи были развиты им в книге «Учение об инфекции». Окончив в 1883 году академию, Гамалея вернулся домой, в Одессу, и,



поступив ординатором в клинику нервных болезней О.О.Мочутковского, проявил себя как талантливый врач, глубоко и серьезно понимающий проблемы пациентов. Но истинным его вдохновением остается наука. В своем доме он устраивает микробиологическую лабораторию, работает с И.И. Мечниковым, помогает ему в исследованиях по открытому Мечниковым фагоцитозу, осваивает микробиологические методы, изучает работы Луи Пастера. И когда в 1885 году Пастером была сделана успешная прививка против бешенства, Общество одесских врачей, действительным членом которого был Николай Федорович, направляет молодого врача в Париж для изучения метода приготовления вакцины и ознакомления с ним сообщества русских врачей. Великий французский



*Н.Ф. Гамалея с членами семьи во Франции. (1927 г.)*

ученый заметил молодого русского врача, когда тот выступал в роли переводчика у пациентов из России. Благоприятное впечатление на Пастера произвели также предложенные Гамалеей объяснения причин смертности от волчьего бешенства и его интерес к этой проблеме. Истинной наградой для Николая Федоровича явилась возможность детального изучения производства вакцины. Результатом этой поездки стала открытая в 1886 году в Одессе первая в России и вторая в мире станция для прививок против бешенства. Пастер не только дал согласие на ее открытие, но также передал научные и биологические материалы из своей парижской лаборатории.

Вскоре благодаря трудам Мечникова и Гамалеи прививочная станция получила общероссийскую и мировую известность. Ее посещали врачи из различных губерний. Здесь они обучались опыту работы, сюда приезжали заболевшие из Петербурга, Сибири, с Кавказа, из Турции и Австрии. В эти годы Гамалея собрал огромный практический материал, позволивший ему усовершенствовать пастеровский метод предохранительных прививок, описать паралитическую форму бешенства, неизвестную прежде. Поэтому когда стали возникать сбои в применении пастеровских вакцин, а со стороны европейского научного сообщества обострилась критика, именно к Н.Ф. Гамалеи обратился Пастер с просьбой защитить его метод. И Николай Федорович, подвергнув глубокому анализу неудачные попытки вакцинирования во Франции и Англии, нашел причины неэффективности вакцин и смог не только аргументированно доказать несостоятельность обвинений в адрес Пастера, но и подтвердить огромную научную ценность его открытия.

Николай Федорович Гамалея стал первым из русских врачей, кто посвятил себя борьбе с эпидемиями. В его домашней лаборатории велись научно-исследовательские работы по изучению чумы, холеры, сибирской язвы, туберкулеза, гриппа. В 1887 году Гамалея открыл у птиц вибрион и назвал его в честь своего учителя «вибрионом Мечникова». Поскольку данный вибрион по ряду свойств оказался сходным с коховским, вызывающим холеру, ученый увлекся идеей создания на его основе вакцины против холеры. Воздействие этой вакцины он проверил на себе и своих сотрудниках, которые добровольно выпили чистую культуру вибрионов. В противоположность укоренившемуся мнению, что антигенами могут быть только белки, он доказал для птичьего вибриона вакцинирующее действие летучих продуктов культур, положив таким образом начало к разработке химических вакцин. Накопленный им опыт послужил темой докторской диссертации «Этиология холеры с точки зрения экспериментальной патологии», которую он успешно защитил в 1892 году в Петербурге.

Николай Федорович никогда не был только кабинетным ученым, занимаясь теорией, он в то же время много сил отдавал и организации практических мер по борьбе с заразными болезнями. Так, в 1902 году во время эпидемии чумы в Одессе Гамалея доказал, что черные крысы, которых он назвал пароходными, распространяют чуму в портовых городах, и организовал первую всеобщую дератизацию в Одессе.



*Н.Ф. Гамалея в лаборатории. (1930-е гг.)*

Исключительно велик вклад Н.Ф. Гамалеи в практическую борьбу с оспой и тифом, от которых в начале XX века ежегодно погибали десятки тысяч человек. Возглавив Оспопрививательный институт в Петербурге, Николай Федорович разработал интенсивные методы получения оспенного детрита. Его проект введения всеобщего обязательного оспопрививания был реализован в 1917 году сначала в Петрограде, а через два года и по всей стране. Сейчас трудно себе представить, как в условиях разрухи и дряхлеющей гражданской войны можно было организовать эту важнейшую работу. Только благодаря исключительной энергии и энтузиазму Н.Ф. Гамалеи и самоотверженной работе персонала оспенный институт – единственный в России – продолжал действовать. Благодаря им через несколько лет оспа в стране была ликвидирована. Николаем Федоровичем были проведены работы по предохранительным прививкам против сыпного тифа и туберкулеза. Он первый доказал, что сыпной тиф передается вшами, и первый обосновал значение дезинсекции для ликвидации сыпного и возвратного тифов, организовал борьбу со вшивостью в ночлежных домах Петербурга.

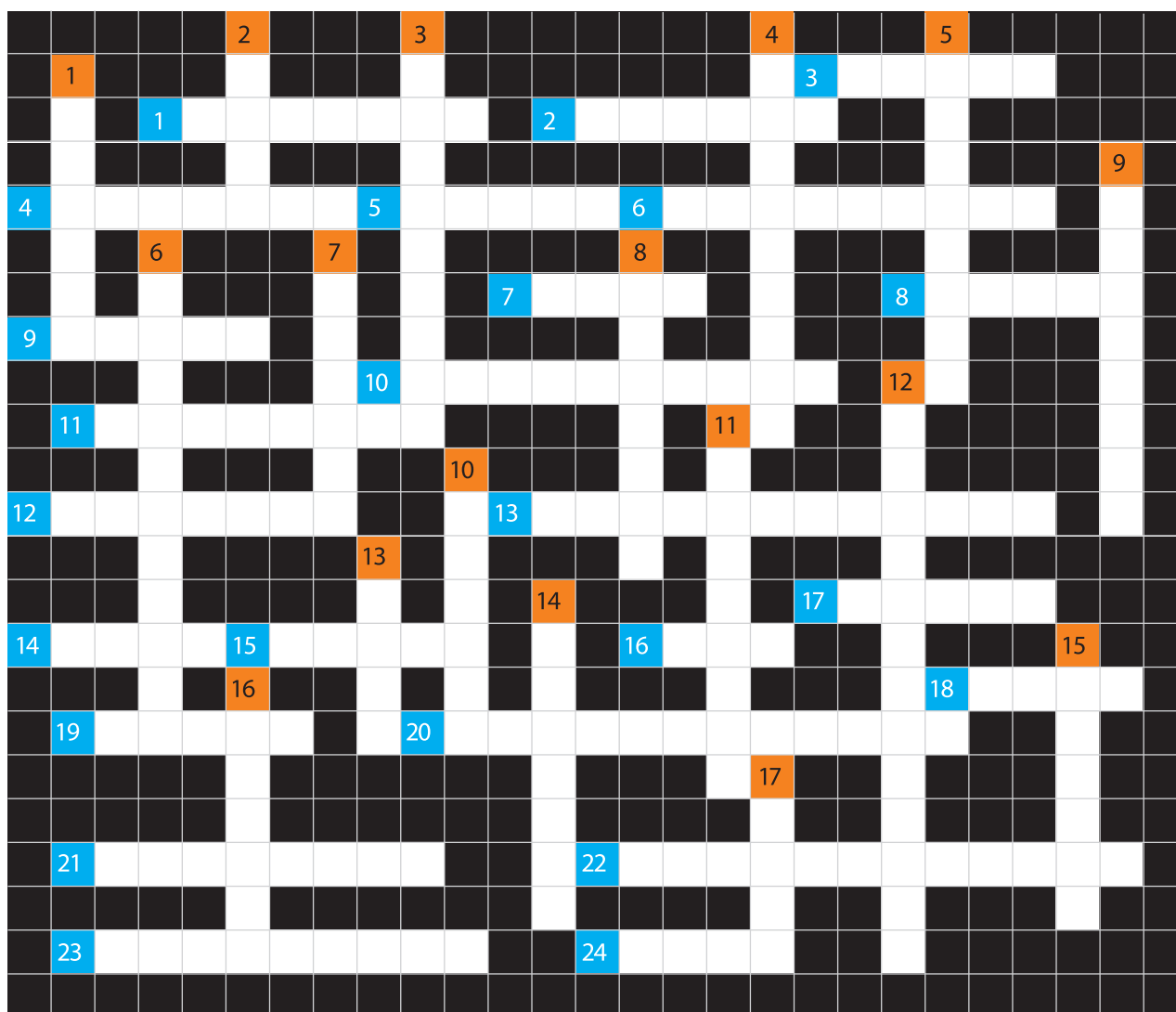
Многолетние исследования в области микробиологии позволили Николаю Федоровичу в 1898 году описать бактериолизины – открытие, подтвержденное спустя 17 лет Ф. Туортом и ныне известное как феномен бактериофагии. Предсказанные русским ученым «флогогенные вещества», образующиеся в организме при воспалении, были открыты только в середине XX века.

Большое теоретическое и практическое значение имели работы Гамалеи по туберкулезу и эпидемическому гриппу. Еще в начале своей научной деятельности он разработал способ культивирования туберкулезных бацилл, который и сейчас применяется при получении вакцины БЦЖ. Позднее он предложил оригинальный метод лечения туберкулеза с использованием микола (экстракта из туберкулезных микробов) и тиссулинов (вытяжки из тканей). Н.Ф. Гамалея разработал оригинальную теорию происхождения раковых заболеваний и первый выдвинул идею их вирусного происхождения. Еще в 1886 году Николай Федорович приступил к лечению рака с помощью «чудесной палочки» (молочнокислой бактерии). С большим энтузиазмом он относился к открытиям других ученых. После открытия Э. Берингом противодифтерийной сыворотки, Н.Ф. Гамалея занялся изучением дифтерийного токсина и установил его белковую природу.

Николай Федорович Гамалея до 1928 года оставался научным руководителем Института оспопрививания в Ленинграде, в 1930–1938 гг. – Центрального института эпидемиологии и бактериологии в Москве. С 1938 года он – профессор кафедры микробиологии 2-го Московского медицинского института и с 1939 года и до конца жизни – заведующий лабораторией Института эпидемиологии и микробиологии АМН СССР.

Всю свою долгую 91-летнюю жизнь Николай Федорович, занимаясь разработкой теоретических вопросов, был первопроходцем во многих областях знания и заложил основы развития науки на десятки лет вперед. Его теории инфекции, воспаления, вирусной этиологии злокачественных опухолей, направленной изменчивости и эволюции микроорганизмов, учение о бактериальных ядах (токсинах) относятся к классическому наследию отечественной и мировой науки, являются фундаментальной основой общей патологии, иммунологии, микробиологии, биохимии микроорганизмов. Нередко его упрекали в том, что какие-то из исследований оставались незаконченными, на что он отвечал: «Если семена всхожи, они взойдут...»

Печатное наследие ученого огромно – монографии, учебники, несколько сот статей. Наиболее крупные его произведения выдержали не одно издание, ряд из них переведены на иностранные языки. Неутомимый труженик, прекрасный теоретик и экспериментатор, Николай Федорович Гамалея посвятил свою жизнь науке, и его последние слова в марте 1949 года были обращены к ней: «Я должен поправиться, мне еще так много нужно написать и сделать».



**По горизонтали:**

- |   |  |
|---|--|
| 1 Недуг   | 15 По-английски «инфлюэнца»                                      |
| 2 Частый симптом простуды   | 16 Входные ворота респираторной инфекции                         |
| 3 Упаковка для лекарств   | 17 Ее определяет содержание                                      |
| 4 Блюститель детского здоровья  | 18 Мягкая лекарственная форма (Unguentum)                        |
| 5 Как бактерия, только меньше   | 19 Масло этого плода имеет температуру плавления 36С             |
| 6 Защитные силы организма   | 20 Бывают ректальные, вагинальные и палочки                      |
| 7 Группа вирусных болезней  | 21 Тяжелое заболевание мозговых оболочек                         |
| 8 Насморк по-научному   | 22 Особенный период в жизни женщины                              |
| 9 Алгоритм приема лекарств  | 23 Лекарства назначают по...?                                    |
| 10 Белок, который помогает бороться с вирусами  | 24 Курс лечения состоит из нескольких этих временных промежутков |
| 11 Широкое распространение заболевания  |  |
| 12 Лечение консервативными методами   |  |
| 13 Мероприятия, направленные на обеспечение высокого уровня здоровья людей              |  |
| 14 Синдром поражения гортани, характеризующийся удушьем, лающим кашлем, хриплым голосом |  |

**По вертикали:**

- |  |
|--|
| 1 Состояние, при котором в кровь попадает инфекция |
| 2 Каждое лекарство имеет свою                      |
| 3 Частое осложнение ОРВИ                           |
| 4 Заболевание, передающееся половым путем          |
| 5 Микроорганизм                                    |
| 6 При инфекциях она часто повышена                 |
| 7 В старину это называли малокровием               |
| 8 Надежный препарат на основе интерферона          |
| 9 Их много в овощах и фруктах                      |
| 10 Вирусное заболевание с кожными проявлениями     |
| 11 Главная клетка иммунитета                       |
| 12 Они борются со свободными радикалами            |
| 13 Способ выражения концентрации                   |
| 14 А, В, С, В и Е, но не витамин                   |
| 15 Основа материнской любви                        |
| 16 Врачи называют тонзиллитом                      |
| 17 Структурированная дисперсная система            |

Ответы на стр. 27.



# Устами младенцев...

Маша,  
4,5  
года

За обедом: – Мама,  
ты такой суп сварила  
невкусный, как мачеха!

Никита,  
3 года

Идем в гости, подходим  
к лифту. Никита в нетер-  
пении громко кричит:  
– Лифт, откройся! Дверь  
тут же открывается.  
В полном недоумении,  
тихонечко:  
– Спасибо, лифт...

Саша,  
5 лет

Читаем Чуковского «Теле-  
фон»: – А потом позво-  
нил Крокодил... Вни-  
мательно разглядывая  
рисунок, спрашивает:  
– У него что, мобильника  
нету?!

\*\*\*

Читаем Чуковского «Му-  
ху-Цокотуху»:  
– А вот если Муха-Цоко-  
туха вышла замуж  
за комара, то какие у  
них дети родятся?

Сереза,  
4 года

– «Растишка» есть  
пьющая, а есть едкая.

\*\*\*

— У этой собачки  
ни одного хвоста нету.

\*\*\*

– Я хотел бы быть  
птицей. Они все  
с земли едят!

Игорь,  
4 года

Не слушается, пугаем:

– Если будешь плохо  
себя вести, мы тебя  
продадим.

– Не продадите, меня  
нельзя продавать,  
я бесценный.

Ваня,  
6 лет

Заболел, утром его не  
повели в детский сад.  
Встал, позавтракал, по-  
том опять забрался  
в кровать и с восторгом  
говорит:  
— Вот это жизнь!

\*\*\*

— Чувствую я себя хо-  
рошо, но мне немножко  
тяжко,  
и я проснулся для того,  
чтобы сказать, что  
я хочу еще поспать.

\*\*\*

Закапали капли в нос,  
со вздохом говорит: —  
Как же тяжело жить на  
свете!

Аня,  
5 лет

Спрашивает: – Мама,  
а во сколько часов  
я родилась?  
– В двенадцать ночи.  
– Ой, я тебя, наверное,  
разбудила?

\*\*\*

— Бабушка, а давай ты  
у нас целый день ноче-  
вать будешь!

Петя,  
4 года

Рассуждает:  
– Все-таки мама  
нужнее папы.  
– Почему ты так решил?  
– Ну как... мама  
родила, кормила.  
А папа что?



## Информация для авторов

К публикации принимаются оригинальные статьи, обзоры, лекции, описание случаев из практики, письма в редакцию. Все присылаемые для публикации материалы подлежат обязательному рецензированию ведущими российскими специалистами. При подаче материалов в редакцию подразумевается, что данные материалы одновременно не рассматриваются редакционными советами других изданий.

Рукопись направляется в редакцию с сопроводительным письмом от учреждения, в котором выполнена работа. В письме должны быть перечислены фамилии всех авторов и указано название работы. Рукопись должна быть подписана всеми авторами и сопровождаться информационной страницей, где указываются: фамилия, имя, отчество, адрес, номер телефона и факса, адрес электронной почты автора статьи, с которым редакция будет вести переписку. Данная страница должна быть подписана всеми членами авторского коллектива.

Статья должна содержать название, фамилию, имя, отчество каждого из авторов (полностью), а также их ученую степень, ученое звание, должность и место работы, контактные телефоны, адрес электронной почты.

Объем публикуемых материалов не должен превышать 30 тыс. знаков с пробелами (0,75 а. л.). Статья может быть сокращена редакцией.

При наборе текста статьи необходимо использовать шрифт «Times New Roman». Текст печатается через 1,5 интервала. Страницы должны быть пронумерованы. Размер шрифта (кегель) для основного текста – 14, для сносок – 12. Сноски проставляются в конце статьи, нумерация сквозная (общая).

Химические и математические формулы, названия химических соединений и лекарств, цитаты визируются авторами на полях рукописи, а в электронном виде – на полях значком «визирую», что означает отсутствие в них ошибок или опечаток. Для лекарственных препаратов следует указывать международные названия, за исключением тех препаратов, для которых международные названия не предусмотрены.

При первом употреблении в тексте аббревиатуры и сокращения, кроме общеизвестных, должны быть расшифрованы. Обязательно указание источника цитат, фактических и цифровых данных.

Автор направляет в редакцию отдельным файлом следующие данные на русском и на английском языках: фамилию и инициалы автора, должность, ученую степень, ученое звание, должность и место работы; заглавие статьи; аннотацию (не более 300–400 знаков с пробелами); ключевые слова (не более 5–8 слов, характеризующих проблематику статьи). Все эти данные публикуются в журнале.

Рецензирование статей проводится членами редакционной коллегии журнала. Авторам предоставляется возможность ознакомиться с содержанием рецензий. При наличии замечаний рецензента рукопись возвращается автору на доработку.

Рукописи, направленные авторам на согласование после редакционной правки, подлежат возврату в редакцию в рекомендованный срок. О произведенных изменениях и исправлениях в тексте статьи автор сообщает в прилагаемом к рукописи письме.

Статьи, подготовленные единолично аспирантами или соискателями, рассматриваются при наличии положительной рецензии научного руководителя. Рецензия направляется в редакцию по электронной почте с указанием контактов рецензента.

Плата за публикацию статей не взимается.

Рукописи не возвращаются.

Авторский экземпляр журнала можно получить в редакции.

Представляя статью для публикации, автор тем самым выражает свое согласие на ее размещение в Интернете на сайте ООО «Ферон»: [http // www.viferon.su](http://www.viferon.su).

Перепечатка материалов – только по согласованию с редакцией.

Позиция редакционной коллегии может не совпадать с позицией авторов.

Рукописи направляются на адрес электронной почты редакции: [vestnik@viferon.su](mailto:vestnik@viferon.su) или по адресу: 125424, г. Москва, Волоколамское шоссе, 73 (с обязательным приложением электронного носителя). Телефон и факс редакции: 8 (499) 193-07-03.

**В случае несоблюдения настоящих требований по оформлению и предоставлению рукописи редакция оставляет за собой право ее не рассматривать.**