

# ВИФЕРОН®

Бережная защита от вирусов

реклама



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

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



\* ВИФЕРОН® Мазь – детям с 1 года.

Виферон Суппозитории, Гель



ферон

(499) 193 30 60

viferon.su

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ И ФАРМАЦЕВТОВ

# Вестник

Ежеквартальное издание

# ФЕРОНА



№2  
2015



## Астма и аллергия – как жить полноценной жизнью

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА ВИФЕРОН® В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ

для медработников и фармацевтов

# ВИФЕРОН®

Бережная защита от вирусов



ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

## Острые и хронические заболевания вирусной и бактериальной природы:

- Грипп и другие ОРВИ, в том числе осложненные бактериальными инфекциями
- Профилактика гриппа и ОРВИ
- Предотвращение осложненного течения заболеваний\*
- Герпетическая и другие герпесвирусные инфекции (цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр и т.д.)
- Урогенитальные инфекции, в том числе передающиеся вертикальным путем (хламидиоз, уреаплазмоз, трихомониаз, кандидоз, микоплазмоз, гарднереллез, папилломавирусная инфекция)
- Вирусные гепатиты В, С и D
- Другие инфекционно-воспалительные заболевания

реклама



ВИФЕРОН® Суппозитории, Гель

\* «Современная интерферонотерапия гриппа и острых респираторных инфекций у детей», Чеботарева Т.А., Выжлова Е.Н. 2013 год, журнал «Лечащий врач», №4.

\*\* ВИФЕРОН® Мазь – детям с 1 года.



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



1 Здесь и далее — ВИФЕРОН® Суппозитории  
2 Лидер среди препаратов, содержащих интерферон альфа-2b по данным розничного аудита ГЛС и БАД РФ 2014  
3 Премия Правительства РФ в области науки и техники за 2012 и 2001 гг.  
4 Назначение противовирусных и иммуномодулирующих препаратов педиатрами и гинекологами, Prindex 2014

5 Перечень ЖНВЛП, утвержденный распоряжением правительства РФ №2199 от 07.12.11  
6 Заключение Минпромторга России GMP-0017  
7 IMS Health – розничный аудит ГЛС и БАД РФ 2014, препараты содержащие интерферон альфа-2b



### Уважаемые коллеги!

Номер журнала «Вестник Ферона», который вы держите в руках, мы посвятили вопросам лечения различных проявлений аллергии и бронхиальной астмы (БА), а также сопутствующих им инфекций и осложнений.

Количество людей, страдающих от этих заболеваний, стремительно увеличивается год от года. По последним данным, в мире насчитывается около 300 миллионов человек, больных астмой. Через 10 лет, по прогнозам экспертов, их количество может увеличиться еще на треть.

Наука пока не в состоянии дать ответ на вопрос, что является истинной причиной развития БА. В отчете

ведущих мировых экспертов, занимающихся проблемами лечения астмы (GINA), подчеркивается гетерогенность этиологии этого заболевания и необходимость комплексного индивидуализированного подхода к его терапии.

Благодаря новым схемам лечения с применением современных препаратов пациенты с аллергией и бронхиальной астмой могут жить полноценной жизнью.

В этом номере мы приводим материалы исследований ведущих российских специалистов, которые показывают, что иммунокоррекция с применением препарата ВИФЕРОН® у больных с БА способствует снижению частоты ОРВИ и обострений заболевания на фоне этих инфекций.

Применение препарата ВИФЕРОН® у беременных, страдающих бронхиальной астмой, позволяет купировать симптомы ОРВИ, которые могут провоцировать приступы БА, а также снизить инфекционно-воспалительную заболеваемость новорожденных в раннем неонатальном периоде и риск последующего развития атопии у детей. Ведь при наличии бронхиальной астмы у одного из родителей вероятность развития заболевания у ребенка составляет 50%, если больны оба родителя – вероятность передачи болезни ребенку возрастает до 70%.

Надеемся, что материалы этого номера будут полезны в вашей работе.

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



РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

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

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

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

CONSILIUM / Консилиум

Аллергия и беременность / Л.В. Лусс.....3
Allergies and Pregnancy / L.V. Luss

Применение заместительной иммунокоррекции у детей, родившихся у матерей с бронхиальной астмой / Л.Э. Кузьменко, В.В. Малиновская, Г.А. Самсыгина, В.И. Петров.....12
Application of immune replacement in children born to mothers with asthma / L.E. Kuzmenko, V.V. Malinovskaya, G.A. Samsygina, V.I. Petrov

Новые подходы в комплексном лечении детей с бронхиальной астмой, часто болеющих острыми респираторными инфекциями / О.В. Зайцева.....22
New approaches to comprehensive treatment of children with asthma and recurrent acute respiratory infections / O.V. Zaitseva

Иммунореабилитация детей раннего возраста с цитомегаловирусной инфекцией, протекающей с синдромом бронхиальной обструкции / В.К. Котлуков, Л.Г. Кузьменко, Б.М. Блохин, Н.В. Антипова, Т.С. Николова.....26
Immunorehabilitation of infants with CMV infection and bronchial obstruction syndrome / V.K. Cotlukov, L.G. Kuzmenko, B.M. Blokhin, N.V. Antipova, T.S. Nikolova

Распределение субъектов Российской Федерации по уровню заболеваемости детей (0–14 лет) астмой и астматическим статусом / Астма – факты и цифры.....36
The distribution of subjects of the Russian Federation in terms of morbidity in children (0–14 years) with asthma and status asthmaticus / Asthma – facts and figures

INTER COLLEGAS / Между коллегами

Ольга Зайцева: «Пациенты с бронхиальной астмой могут покорять и олимпийские вершины» / Интервью с заслуженным врачом России, д.м.н., профессором, заведующей кафедрой педиатрии МГМСУ О.В. Зайцевой – одной из ведущих специалистов в стране по проблеме бронхиальной астмы у детей.....38
Olga Zaitseva: «Patients with asthma are able to conquer even Olympic peaks» / Interview with the honoured doctor of Russia, Ph.D., Professor, Head of the Department of Pediatrics at MSMSU, O.V. Zaitseva - one of the leading children's asthma experts in the country

MEMORIA COLLEGAM / Памяти коллеги

Жизнь ради науки / Статья об академике АМН СССР В.Д. Соловьеве, одном из основоположников отечественной вирусологии, стоявшем у истоков исследований системы интерферонов.....42
Life for the sake of science / article about the academician of the USSR Academy of Medical Sciences, V.D. Solovyov, one of the founders of Russian virology, who was at the forefront of interferon studies

A POSTERIORI / Из опыта

Интерфероны – открытия и новые перспективы / Данные об исследованиях российских и зарубежных ученых.....46
Interferons – breakthroughs and new prospects / Data on Russian and foreign scientists' studies

IPSISSIMA VERBA / Слово в слово

Кроссворд.....48
Crossword



Аллергия и беременность

Л.В. ЛУСС<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «ГНЦ «ИНСТИТУТ ИММУНОЛОГИИ» ФМБА РОССИИ, МОСКВА

Беременность – это нормальный процесс, сопровождающийся глубокими сдвигами различных функций женского организма, направленными на обеспечение потребностей развивающегося плода и резервов, позволяющих ему непрерывно расти и развиваться, и на компенсацию тех физиологических изменений в организме матери, которые при этом происходят.

На течение беременности могут оказывать влияние многочисленные факторы: возраст, наличие сопутствующих заболеваний, характер питания, прием витаминов и микроэлементов, состояние экологии и др.

Целью настоящего обзора является рассмотрение особенностей течения, терапии и профилактики аллергических заболеваний (АЗ) при гестации. Как в общей популяции, у беременных наблюдаются широкая распространенность и ежегодный рост заболеваемости АЗ. По последним данным, частота АЗ среди них колеблется от

5 до 20%, а в промышленных городах и мегаполисах этот показатель еще выше.

При обращении беременной к аллергологу-иммунологу врач прежде всего должен оценить влияние АЗ как на течение беременности, так и развитие плода и влияние беременности на течение АЗ, а также определить тактику ведения АЗ и меры профилактики обострений аллергопатологии во время беременности. Как правило, АЗ не влияют на течение беременности, а беременность не оказывает воздействия на аллергический процесс; более того, у многих пациенток на фоне гестации наступает ремиссия АЗ. Однако у беременных возможно и обострение АЗ. Абсолютно доказано, что наличие АЗ не является противопоказанием для беременности и рождения ребенка. Наблюдая беременную с АЗ, необходимо учитывать анатомо-физиологические особенности функционирования различных органов и систем в разные сроки гестации с целью назначения адекватной терапии и профилактики обострений АЗ.

Контроль течения АЗ при беременности должен проводиться с учетом следующих особенностей, характерных для этого состояния:

– у беременных наблюдаются уплощение диафрагмы и некоторое повышение внутригрудного давления. Однако, несмотря на то что по мере развития гестации матка оттесняет диафрагму вверх, дыхательная поверхность легких не уменьшается. Это обусловлено тем, что гормоны плаценты способствуют увеличению проходимости воздуха через бронхи за счет их расширения и расширения грудной клетки. Повышение дыхательного объема во время беременности облегчает выведение продуктов газообмена плода через плаценту. В норме число дыханий при гестации составляет 16–18 раз в минуту, т. е. остается

Контроль течения аллергических заболеваний при беременности должен проводиться с учетом особенностей, характерных для этого состояния



на том же уровне, что и до беременности, слегка увеличиваясь лишь к концу гестационного периода. **При появлении одышки** и других нарушений дыхания у беременной **обязательно надо назначить** дополнительные обследования;

– при беременности происходят физиологические изменения в эндокринной системе, характеризующиеся увеличением содержания прогестерона в крови, что обеспечивает ряд эффектов, которые необходимы для нормального течения гестации. В частности, прогестерон является антагонистом дезоксикортикостерона и альдостерона – его увеличение опосредованно способствует повышению комплементарной активности и активности пропердиновой системы, расслаблению гладких мышц матки, верхних дыхательных путей и ЖКТ. Однако повышенный уровень прогестерона может оказывать влияние на течение бронхиальной астмы (БА). Возможно и **снижение эффективности** воздействия кортизола за счет конкурентно-

го связывания прогестерона, альдостерона или дезоксикортикостерона с рецепторами к глюкокортикоидам, что важно учитывать при оценке эффективности ГКС;

– во время беременности отмечаются изменения в функционировании иммунной системы, характеризующиеся снижением иммунных реакций женщины на фоне незрелости антигенной системы плода, а наличие иммунологического барьера, роль которого выполняют плацента, плодные оболочки и околоплодные воды, препятствует отторжению плодного яйца. Кроме того, повышение содержания кортизола, эстрогенов, прогестерона, хорионического гонадотропина во время беременности способствует снижению клеточного иммунитета – возникает состояние физиологической иммуносупрессии;

– нередко у беременных отмечается повышение гастроэзофагеального рефлюкса, что может провоцировать приступ удушья;

– все беременные испытывают дополнительную стрессовую нагрузку на организм. Повышенные психоэмоциональные нагрузки, перепады температуры и т.п. у беременных могут провоцировать заложенность носа и бронхоспазм за счет наличия неспецифической тканевой бронхиальной и назальной гиперреактивности.

#### **ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ**

Физиологические особенности при гестации, указанные выше, определяют специфику фармакотерапии аллергопатологии у беременных.

#### **Аллергический ринит**

Как известно, наряду с обонятельной важнейшей функцией полости носа является дыхательная функция. Беременные особенно чувствительны к нарушению газообмена и к гипоксии, в связи с чем контроль за симптомами ринита имеет очень важное практическое значение.

У большинства беременных отмечается так называемый ринит беременных, который необходимо дифференцировать с аллергическим ринитом (АР) и другими формами ринита. По приблизительным оценкам, ринитом беременных страдают от 50 до 70% беременных. Считают, что затруднение носового дыхания из-за заложенности носа у них, как правило, обуславливается влиянием прогестерона.

При АР, в отличие от ринитов другой этиологии, основными причинами являются различные аллергены: пыльца растений, бытовые, эпидермальные, пищевые аллергенные факторы. Основные причинно-значимые аллергены, вызывающие АР, желателно выявить до беременности с целью подбора адекватной терапии и профилактики обострений в периоды гестации и лактации. Основные симптомы АР – отек слизистой носа, зуд, ринорею и чихание – беременные переносят более тяжело. Заложенность носа приводит к затруднению носового дыхания и дыханию через рот, что обуславливает сухость слизистых, першение в горле, нарушение сна. При сенсibilизации к бытовым аллергенам отечность слизистой носа и пароксизмы чихания сильнее всего проявляются ночью

и по утрам; нередко заложенность носа более выражена с той стороны, на которой спит пациентка. При сезонном АР у беременной все симптомы развиваются в тот же период года, что и до беременности. АР у беременных, как правило, сочетается с неназальными проявлениями аллергии: аллергическим конъюнктивитом, БА и др. При аллергическом конъюнктивите поражение глаз почти всегда двухстороннее и по клиническому течению не отличается от проявлений у других пациентов.

#### **Бронхиальная астма**

БА встречается у 2–4% беременных. Имеются данные, что у женщин, вынашивающих мальчиков, обострения БА встречаются реже, чем у женщин, вынашивающих девочек. Как правило, беременность не влияет на клинические проявления БА, более того, у трети беременных отмечается значительное улучшение состояния и достигается стойкая ремиссия БА в течение всей гестации. Однако **у 30% беременных, страдающих БА, состояние ухудшается и наблюдаются более частые обострения заболевания.** 5,8% беременных с БА нуждаются в госпитализации. Среди беременных с БА 75–85% женщин имеют положительные кожные тесты с бытовыми, эпидермальными, пыльцевыми аллергенами (клещи домашней пыли, шерсть животных, пыльца и плесень).

Более тяжелое клиническое течение БА у части беременных определяется физиологическими особенностями функционирования бронхолегочной системы и наличием повышенной специфической и неспецифической бронхиальной гиперреактив-

**У 30% женщин, страдающих бронхиальной астмой, во время беременности наблюдаются более частые обострения заболевания**



## Отсутствие контроля за симптомами бронхиальной астмы в период гестации приводит к более тяжелому течению болезни и развитию гипотрофии и гипоксии плода, преждевременным родам

ности. Однако последние данные показывают, что у беременных отсутствует повышенная реактивность бронхов к естественным медиаторам (метахолину).

Как правило, ухудшение состояния и обострения БА отмечаются с 24–36-й недели беременности. Именно на этом сроке гестации происходят уплотнение диафрагмы, некоторое повышение внутригрудного давления за счет растущей матки и рост потребности в кислороде (примерно на 30%). У плода артериальное парциальное давление кислорода ( $pO_2$ ) составляет лишь 1/3 или 1/4 от  $pO_2$  взрослого человека, поэтому плод очень чувствителен к гипоксии. Длительная гипоксия может приводить к преждевременно развивающимся регрессивным изменениям ворсинок плаценты, затрудняющим газообмен, и способствовать развитию внутриутробной гипотрофии плода.

При БА средней и тяжелой степени тяжести у 42% беременных необходимо усиление базисной противоастматической терапии. У 40% беременных изменений в стандартной терапии БА не требуется. К сожалению, до настоящего времени встречаются врачи, которые прекращают фармакотерапию или назначают неадекватное лечение БА у беременных. **Отсутствие контроля за симптомами БА в период гестации чаще всего приводит к более тяжелому течению БА и развитию гипотрофии и гипоксии плода, преждевременным родам.**

У беременных, страдающих тяжелой формой БА (особенно неконтролируемой астмой), как правило, тяжелее протекает токсикоз как первой, так и второй половины беременности. У таких пациенток статистически значимо часто развивается неукротимая рвота, что может приводить к прерыванию беременности.

Доказано, что использование современных противоастматических средств позволяет добиться снижения частоты рождения маловесных детей у беременных с БА до значений, сопоставимых с данными в общей популяции (10 и 7,1% соответственно).

Беременной с БА надлежит измерять пиковую скорость выдоха (ПСВ) дважды в день для раннего выявления нарушений дыхательной функции. Измерения рекомендуется проводить сразу после пробуждения и через 12 часов. Беременная должна знать, что при длительном снижении ПСВ более чем на 20% необходимо обратиться к врачу. Падение ПСВ более чем на 50% от максимального для пациентки уровня требует госпитализации в отделение интенсивной терапии.

Беременные с БА должны выполнять элиминационные мероприятия, включающие как можно более полное устранение аллергенов внутри помещения (шерсть животных, сухой корм для аквариумных рыб, домашняя пыль и др.): удалить ковровые покрытия, использовать непропускаемое для клеща домашней пыли покрытие матраца, стирать постельные принадлежности и шторы в горячей воде, проводить влажную уборку и т.п. Рекомендовано использовать в комнатах очистители воздуха. Беременным категорически запрещается активное и пассивное курение, ухудшающее течение БА. Следует учитывать и другие факторы, провоцирующие приступы БА: резкие запахи, чрезмерные физические нагрузки, пищевые добавки, медикаменты и др.

### Аллергодерматозы

Под аллергодерматозами понимаются АЗ кожи, запускаемые иммунными или псевдоаллергическими механизмами. По результатам эпидемиологических исследований в разных регионах Российской Федерации, распространенность АЗ кожи колеблется в широких пределах: от 7 до 50% и более. Среди них у беременных наиболее

часто встречаются: атопический дерматит (АтД), крапивница, ангиоотек, контактный дерматит.

**Атопический дерматит у беременных.** Распространенность АтД у беременных колеблется от 1 до 50%. По наблюдениям различных исследователей, у 25% женщин с АтД во время беременности отмечается ремиссия заболевания, однако у половины беременных, страдающих АтД, происходит обострение болезни, которое они переносят более тяжело. Обострения АтД могут наблюдаться на любом сроке беременности. Их основными причинами являются нарушения в диете, прием медикаментов (витамины, БАД и др.), использование косметических средств, контакт с животными и т.п. Наиболее типичные симптомы АтД у беременных составляют резко выраженный зуд и сухость кожи, приводящие к развитию бессонницы и астеноневротических реакций, а также кожные высыпания. АтД у беременных чаще всего локализуется на коже в области шеи, локтевых сгибов, в подколенных областях; нередко отмечается заболевание в области сосков. Зачастую АтД осложняется вторичной гнойной инфекцией.



**Крапивница и ангиоотеки у беременных.** Уртикарные высыпания могут появляться на любых сроках беременности; имеют любую локализацию, форму и величину, вплоть до гигантской крапивницы; сопровождаются зудом различной интенсивности. Крапивница может быть острой и хронической рецидивирующей.

В типичных случаях ангиоотеки локализуются на лице, губах, носу, реже на кистях и стопах. Чаще всего провоцирующими факторами крапивницы и ангиоотеков у беременных являются пищевые продукты, медикаменты, инфекция. При наследственном ангионевротическом отеке у беременных возможно повышение частоты обострений заболевания из-за увеличения объема циркулирующей крови и снижения концентрации С1-ингибитора в плазме крови.

### Неаллергические поражения кожи

Аллергодерматозы следует дифференцировать с неаллергическими поражениями кожи, к которым относятся почесуха беременных, полиморфная сыпь беременных, PUPP-синдром, зуд беременных.

**Почесуха беременных (Prurigo gravidarum)** встречается у 2% беременных, чаще на 25–30-й неделе гестации, и характеризуется появлением эритематозных зудящих папул.

**Полиморфная сыпь беременных** характеризуется возникновением на коже живота в III триместре гестации зудящих отечных эритематозных папул диаметром 1–2 мм, бледнеющих при надавливании, и бляшек. В половине случаев первые высыпания локализуются на стриях. Как правило, такие высыпания возникают у первородящих.

**PUPP-синдром** (от англ. Pruritic Urticarial Papules and Plaques of Pregnancy – зудящие уртикарные папулы и бляшки беременных) встречается у 0,5% беременных. Характеризуется уртикарными и папулезными высыпаниями, локализуется на коже живота, в области стрий.

**Зуд беременных (Pruritis gravidarum)** наблюдается у 2,5% беременных во II–III триместрах и отличается наличием выраженного генерализованного зуда различной локализации без патологических элементов на коже. Считают, что в основе патогенеза лежит нарушение функций печени.



Избыток эстрогенов подавляет активность глюкуронилтрансферазы печени, в результате нарушается связывание билирубина с глюкуроновой кислотой, развивается холестаза и повышается содержание желчных кислот в сыворотке. Желчные кислоты откладываются в подкожной клетчатке и вызывают зуд. Заболевание исчезает после родов.

### ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Во время беременности необходимо назначать только те препараты, которые не оказывают неблагоприятное влияние на плод. Выделяют несколько видов неблагоприятного воздействия лекарств на плод: эмбриотоксическое (гибель эмбриона и прерывание беременности), тератогенное (развитие врожденных уродств), фетотоксическое (негативные воздействия, не сопровождающиеся развитием тератогенных эффектов). Все медикаменты имеют различную степень риска влияния на течение беременности и развитие плода.

#### Категории риска применения лекарственных средств (классификация FDA):

– **категория А** – тератогенное действие препаратов не было выявлено ни в клинике, ни в эксперименте. Однако следует помнить, что полностью исключить риск тератогенности не позволяют никакие исследования;

– **категория В** – отсутствовала тератогенность препаратов в эксперименте на животных, однако адекватных клинических данных нет. Или исследования на животных показали неблагоприятное воздействие на плод, но в достаточном количестве исследований с участием беременных женщин не был продемонстрирован риск для плода ни в первом, ни в последующих триместрах беременности;

– **категория С** – препараты оказывали неблагоприятное действие на плод в эксперименте, но адекватного клинического контроля нет. Или не имеется достаточного количества исследований ни на животных, ни с участием беременных женщин;

– **категория D** – препараты оказывали неблагоприятное действие на плод в эксперименте, но потенциальная польза от их использования превышает риск неблагоприятного действия на плод;



– **категория Х** – препараты с тератогенностью, доказанной в эксперименте и клинике.

По современным требованиям в инструкции по применению лекарственного средства должно указываться, к какой категории риска оно относится.

**Основными целями лечения АЗ у беременных являются:** купирование симптомов заболевания или перевод в состояние максимальной безопасности для матери и плода во время беременности и родов и сохранение нормального функционирования дыхательной, сердечно-сосудистой и других систем организма, снижение частоты и тяжести обострений АЗ.

#### ТЕРАПИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У БЕРЕМЕННЫХ

Оптимизированное лечение БА у беременных включает объективную оценку легочной функции у матери и плода, контроль и, по возможности, устранение неблагоприятных факторов окружающей среды, адекватную фармакотерапию, образовательные программы.

Все беременные должны иметь письменный план ведения с указанием медикаментов, необходимых в соответствии с ПСВ, а также с рекомендациями по лечению при снижении этого показателя. За основу берется максимальная

для пациентки величина ПСВ: пациентка должна быть проинформирована о пошаговой терапии при преходящем снижении ПСВ на 20% от этого уровня. Необходимо объяснить также, что исходы беременности ухудшаются только при плохом контроле БА. При беременности следует отдавать предпочтение ингаляционным формам введения препаратов, чтобы снизить системный эффект и воздействие на плод. Рекомендуется использование небулайзера (или спейсера) для улучшения рассеивания препарата в легких и снижения местного воздействия стероидов на слизистую оболочку ротовой полости, уменьшения всасывания через нее и сведения к минимуму системного эффекта. Дозы препаратов должны быть такими же, как и до беременности.

#### Фармакотерапия БА включает:

– **короткодействующие β2-агонисты.** Мона-терапию β2-агонистами длительного действия использовать **не рекомендуется.** По последним данным, применение этих препаратов приводит к увеличению летальности от БА. Их следует назначать в комбинации с адекватными дозами ингаляционных ГКС (ИГКС);

– **ингаляционные антихолинолитики** – ипратропия бромид. Результаты недавних исследований показали, что ипратропия бромид может усиливать бронхорасширяющее действие β2-

## Основными целями лечения аллергических заболеваний у беременных являются купирование симптомов или перевод в состояние максимальной безопасности для матери и плода

агонистов при ведении острого приступа астмы. Отсутствие тератогенного эффекта у ипратропия бромида подтверждено исследованиями на животных, однако данных по его применению у беременных недостаточно. При ингаляционном введении препарат плохо всасывается слизистой бронхиального дерева и, следовательно, оказывает минимальное воздействие на плод;

– **стабилизаторы тучных клеток** – кромоглициевая кислота, недокромил натрия. Лекарственные средства этой группы используются при легком течении БА, когда принято решение не применять ИГКС. Для лечения острых приступов БА они не применяются. Данные, полученные на животных и у беременных, свидетельствуют об отсутствии тератогенности у этих препаратов. Они не всасываются через слизистую оболочку желудка, и та часть, которая попадает в желудок, выделяется с каловыми массами. Обладают высоким профилем безопасности. Считается, что при беременности предпочтительно использовать препараты кромоглициевой кислоты;

– **ИГКС** – беклометазона дипропионат, ФП, будесонид. ИГКС снижают риск наступления приступов, частоту госпитализации на 80% и улучшают функцию дыхания. Только у 4% беременных, получавших ИГКС с первых недель беременности, развивался острый приступ БА (у тех, кто не получал ИГКС, приступы встречались в 17% случаев). Наиболее часто при БА у беременных используется беклометазон. Применение беклометазона и будесонида считается предпочтительным в связи с тем, что их действие при беременности изучено наиболее полно. Безопасность применения ФП при беременности окончательно не установлена, однако минимальная абсорбция при ингаляционном введении и установленная безопасность других ИГКС делают его применение оправданным;

– **системные ГКС (СГКС)** применяются для лечения БА только при тяжелой степени заболевания и по жизненным показаниям. Считают, что СГКС не обладают тератогенным эффектом. Преднизолон и гидрокортизон не переходят через плаценту, так как разрушаются ее ферментами. Влияние даже высоких доз этих препаратов на гипоталамогипофизарно-надпочечниковую систему плода минимально. Тем не менее показано повышение в 2–3 раза частоты встречаемости расщелины верхней

губы и неба у новорожденных при приеме СГКС с I триместра беременности. Существуют данные, что проведение более чем двух курсов СГКС для антенатальной профилактики синдрома дыхательных расстройств может быть связано с повышенным риском повреждения головного мозга недоношенного плода. Об этом следует информировать пациентку при необходимости введения больших доз ГКС в поздние сроки беременности;

– **метилксантины.** Внутривенная форма аминофиллина – теофиллин не обладает тератогенными свойствами. Его безопасность продемонстрирована на беременных во II и III триместрах. Метаболизм препарата претерпевает изменения при беременности, поэтому для подбора оптимальной дозы следует оценивать его концентрацию в крови (допустимая – 8–12 мкг/мл). Теофиллин относится к медикаментам второй и третьей линии при лечении БА; при остром приступе БА его применение неэффективно.

Антагонисты лейкотриенов (зафирлукаст, монтелукаст и zileuton) в настоящее время для лечения приступов БА при беременности не используются ввиду недостаточности данных об их безопасности.

## Включение препарата ВИФЕРОН® в комплексную терапию у беременных с бронхиальной астмой позволило в 3,4 раза сократить частоту эпизодов заболевания, связанных с ОРВИ

### ОБЩИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У БЕРЕМЕННЫХ

Беременные с АЗ нуждаются в обязательном динамическом наблюдении, контроле ФВД и

оценке эффективности и безопасности проводимой терапии АЗ для беременной и плода. Предусматривается плановое проведение консилиума в составе аллерголога-иммунолога, акушера, а при необходимости и других специалистов с целью определения тактики лечения и профилактики обострений АЗ во время беременности.

### Аллерген-специфическая иммунотерапия и беременность

При назначении АСИТ необходимо предупредить пациентку, чтобы она не планировала беременность на период ее проведения. Беременность не является противопоказанием для проведения АСИТ: если беременность возникла на фоне АСИТ, то, по мнению зарубежных исследователей и согласительных документов, рекомендуется продолжить лечение. Однако, по нашему мнению, беременным АСИТ не продолжается и не назначается.

### Профилактика и лечение острых респираторных вирусных инфекций у беременных

Алгоритм профилактики и лечения ОРВИ у беременных, независимо от наличия или отсутствия у них аллергии, включает реабилитационные и противоэпидемические мероприятия, санацию носоглотки (совместно с лор-врачом), элиминацию микрофлоры со слизистых, применение местных противовирусных средств (капли, ВИФЕРОН® Гель/Мазь), интерферонов (ВИФЕРОН® Суппозитории), индукторов ИФН.

В настоящее время ВИФЕРОН® выпускается в следующих лекарственных формах, которые можно использовать при беременности:

– ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные, содержащие:

- 150 000 МЕ ИФН человеческого рекомбинантного альфа-2b и комплекс антиоксидантов;
- 500 000 МЕ ИФН человеческого рекомбинантного альфа-2b и комплекс антиоксидантов;

– ВИФЕРОН® Гель для местного применения, содержащий ИФН человеческий рекомбинантный альфа-2b и комплекс антиоксидантов;

– ВИФЕРОН® Мазь для местного применения, содержащая 40 000 МЕ/г ИФН человеческого рекомбинантного альфа-2b и комплекс антиоксидантов.

Высокий профиль безопасности позволяет использовать ВИФЕРОН® в лечении различных инфекций с 14-й недели гестации.

**Включение препарата ВИФЕРОН® в комплексную терапию ОРВИ у беременных позволило в 1,5 раза снизить число осложнений со стороны дыхательных путей (Мещерякова А.К., Костинов М.П.), а у больных с БА в – 4 раза снизить частоту эпизодов ОРВИ и в 3,4 раза сократить частоту эпизодов БА, связанных с ОРВИ (Зайцева О.В., Самсыгина Г.А.).**

**При рецидивирующей герпес-вирусной инфекции лечение препаратом ВИФЕРОН® позволяет в 2 раза уменьшить частоту рецидивов генитального герпеса, в 3 раза – общее число случаев внутриутробной инфекции; снизить угрозу прерывания беременности, многоводия, маловодия, гестозов; в 2 раза сократить постнатальные инфекции (Краснопольский В.И., Тареева Т.Г.).**

### Рекомендованные схемы применения препарата ВИФЕРОН® у беременных женщин

Диагноз	Схема лечения
ОРВИ и грипп	<p><b>ВИФЕРОН® 500 000 МЕ 2 раза в сутки, 5 дней</b></p>
УГИ	<p><b>ВИФЕРОН® 500 000 МЕ 2 раза в сутки</b></p> <p><b>Далее: 2 раза в сутки с интервалом 3 дня (на четвертый), 3 дня (общая длительность – 9 дней)</b></p>
	<p><b>Далее: каждые 4 недели проводятся профилактические курсы препаратом ВИФЕРОН® 150 000 МЕ 2 раза в сутки, 5 дней.</b></p> <p><b>При необходимости с 38 недели показано применение препарата ВИФЕРОН® 500 000 МЕ 2 раза в сутки, 10 дней</b></p>

### ЛИТЕРАТУРА:

1. Аллергология. Клинические рекомендации. // Гл. ред. Хаитов Р.М., Ильина Н.И. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2008. – 227 с.
2. Атопический дерматит. Рекомендации для практических врачей: Российский национальный согласительный документ по атопическому дерматиту. // Под общ. ред. Хаитова Р.М., Кубановой А.А. – М. – 2002. – 191 с.
3. Гурьев Д.Л. // Ведение и родоразрешение беременных с заболеваниями легких: Метод. рекомендации. // Гурьев Д.Л., Охалкин М.Б., Хитров М.В. – Ярославль: изд-во ЯГМА. – 2007.
4. Клиническая аллергология. Руководство для практических врачей. // Под ред. Хаитова Р.М. – М.: МедПресс-информ. – 2002. – 624 с.
5. Ellegard E.K. // Fluticasone propionate aqueous nasal spray in pregnancy rhinitis. // Ellegard E.K., Hellgren M., Karlsson N.G. // Clin. Otolaryngol. – 2001. – Vol. 26. – №5. – P. 394–400.



# Применение заместительной иммунокоррекции у детей, родившихся у матерей с бронхиальной астмой

Л.Э. КУЗЬМЕНКО<sup>1</sup>, В.В. МАЛИНОВСКАЯ<sup>2</sup>, Г.А. С АМСЫГИНА<sup>3</sup>, В.И. ПЕТРОВ

<sup>1</sup> ГБУЗ «ВОЛГОГРАДСКИЙ ОБЛАСТНОЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПЕРИНАТАЛЬНЫЙ ЦЕНТР №2» // <sup>2</sup> ФГБУ «ФЕДЕРАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР МИКРОБИОЛОГИИ И ЭПИДЕМИОЛОГИИ ИМ. Н.Ф. ГАМАЛЕИ» МИНЗДРАВА РОССИИ //

<sup>3</sup> ГБОУ ВПО РНИМУ ИМ. Н.И. ПИРОГОВА МИНЗДРАВА РОССИИ

**В** настоящее время перед практикующим врачом, особенно неонатологом, стоит весьма серьезная задача по определению типа иммуномодулирующего воздействия разработке дифференцированного подхода к применению иммуномодуляторов с учетом клинико-иммунологического обоснования и с точки зрения доказательной медицины. При этом важно, что иммуномодуляторы не должны влиять на нормальные показатели иммунитета (М.Н. Ярцев, К.П. Яковлева, М.В. Плахтиенко, 2005), они должны действовать только на измененный иммунитет. Мягкость действия иммуномодулятора (стимулирует только сниженный иммунитет) является достоинством, поскольку системная поликлональная активация иммунитета с применением мощных стимуляторов чревата аутоагрессией (по мере развития зрелого иммунного ответа он должен ограничиваться, чтобы привести организм в состояние готовности реагировать на последующие антигенные вызовы). **В проведенных нами исследованиях отмечается выраженное подавление синтеза интерферона-альфа** и гамма лейкоцитами, индуцированного ИЛ2, снижение цитотоксического, противомикробного потенциала лимфоцитов при нарушении функциональной активности клеток, поэтому **назначение иммуностимулирующих препаратов малоперспективно**, поскольку защитные силы организма ребенка не в состоя-

нии реагировать на стимулирующее воздействие. В данном случае **показано применение иммунозаместительных препаратов (препаратов интерферона, иммуноглобулинов, интерлейкинов)**. Интерферон относят к семейству регуляторных цитокинов. **Помимо противовирусного и антипролиферативного эффектов интерферон обладает разнообразными иммуномодулирующими влияниями:**

- активация процессов фагоцитоза и антителозависимой цитотоксичности моноцитов-макрофагов и нейтрофильных гранулоцитов;
- ИФН<sub>у</sub> активирует Т-лимфоциты и инициирует синтез растворимого фактора супрессии иммунного ответа;
- ИФН<sub>ы</sub> являются основными модуляторами системы естественной цитотоксичности, положительно влияя на активность натуральных киллеров;
- под воздействием ИФН<sub>а</sub> и ИФН<sub>р</sub> на поверхности клеток усиливается экспрессия антигенов гистосовместимости I класса;
- под влиянием ИФН<sub>у</sub> усиливается экспрессия антигенов гистосовместимости, что в свою очередь ведет к увеличению активности ан-

тигенпредставляющих клеток, Т-хелперов, возрастанию цитотоксичности моноцитов-макрофагов, повышению секреции интерлейкина-2, интерлейкина;

- ИФН<sub>у</sub> участвует также в регуляции пролиферации В-лимфоцитов и оказывает влияние на синтез различных классов специфических антител.

Многообразие изученных к настоящему времени иммунорегуляторных влияний ИФН указывает на их контрольно-регуляторную роль в сохранении иммунного гомеостаза.

Сегодня ни у кого не вызывает сомнений тот факт, что иммунологические механизмы так или иначе участвуют в развитии практически любых патологических состояний, являясь при этом либо причиной, либо следствием, и приводят к хронизации основного заболевания и его осложнениям.

Повышенная чувствительность организма по отношению к постоянной антигенной стимуляции у беременных с хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями, одним из которых является бронхиальная астма, коррелирует с истощением резервов иммунного гомеостаза плода и новорожденного на фоне «незрелого» иммунитета и приводит к формированию стойкой иммунной недостаточности (Нестерова И.В., 1992, 1998; Учайкин В.Ф. и соавт., 2000; Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. и соавт., 2005).

Также **не стоит упускать из виду и многочисленные побочные эффекты антибиотиков и химиотерапевтических средств: аллергические реакции, дисбактериоз, гепатотоксичность, иммуносупрессивное действие**. Особенно это имеет значение в лечении таких инфекций, при которых возбудитель имеет внутриклеточную локализацию (хламидии, микоплазмы), играющую значимую роль как фактор риска развития бронхолегочных заболеваний. Развивающийся после курса антибиотикотерапии у беременной и новорожденного синдром уже упомянутой иммунологической недостаточности может привести к персистенции возбудителя и рецидивам основного заболевания.

Высокая частота инфекционно-воспалительных заболеваний как в неонатальном, так и в постнатальном периоде у детей, родившихся у матерей

с БА, вышеописанные нарушения иммунного гомеостаза явились патогенетическим обоснованием применения иммуномодулирующей терапии у данного контингента детей.

Препаратом выбора для заместительной иммунокоррекции системы естественной резистентности организма в комплексе терапии у новорожденных, родившихся у матерей с БА, является препарат ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные, в состав которого входит человеческий рекомбинантный интерферон-альфа-2b в дозе 150 000 МЕ, антиоксиданты (альфа-токоферола ацетат и аскорбиновая кислота) и основа (масло какао), разработанный в НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи. **Выбранная лекарственная форма обеспечивает простой, безопасный способ введения, что особенно актуально в неонатологии, разрешен к применению в периоде новорожденности.**

**Целью** проведенного нами исследования явилась оценка эффективности применения заместительной иммунокоррекции препаратом ВИФЕРОН® у новорожденных с клиническими проявлениями внутриутробной инфекции, родившихся у матерей с бронхиальной астмой.

На основании проведенных исследований разработан дифференцированный подход к про-

Целью исследования явилась оценка эффективности заместительной иммунокоррекции препаратом ВИФЕРОН® у новорожденных с внутриутробными инфекциями, родившихся у матерей с бронхиальной астмой



ведению иммунокорригирующей терапии у исследуемого контингента детей, базирующийся на основополагающих данных клинико-иммунологического статуса, проспективного наблюдения в ближайшем и отдаленном катамнезе, в результате чего определены схемы иммунокоррекции:

- «стандартная» – ВИФЕРОН® 150 000 МЕ 2 раза в день через 12 часов в течение 5 дней;
- «расширенная» – ВИФЕРОН® 150 000 МЕ 2 раза в день через 12 часов в течение 10 дней;
- «продолжительная» – ВИФЕРОН® 150 000 МЕ 2 раза в день через 12 часов в течение 10 дней, затем через день по той же схеме до одного месяца жизни.

Включение в комплекс терапии препарата ВИФЕРОН® проводилось только при наличии иммунологически значимых нарушениях иммунограммы и наличии клинических проявлений иммунодефицитного состояния пациента.

В исследование были включены всего 100 доношенных новорожденных (56 – мужского и 44 – женского пола), с гестационным возрастом

## Включение препарата ВИФЕРОН® в комплекс проводимой терапии способствовало достоверному уменьшению длительности инфекционного токсикоза и сокращению сроков антибактериальной терапии в раннем неонатальном периоде

38–40 недель с клиническими формами внутриутробных инфекционных заболеваний.

Клинические проявления ВУИ наблюдались в малых (конъюнктивит – 29, ринит – 5, везикулез – 18, омфалит – 2, отит – 2) и тяжелых (пневмония – 46, сепсис – 2) формах. Все дети родились у матерей с БА, среди которых у 39-ти было диагностировано легкое, персистирующее течение заболевания, у 61-й – средне-тяжелое и тяжелое течение с обострениями во II и III триместрах беременности, не получавших комплексную базисную терапию основного заболевания.

Для выполнения поставленной цели были сформированы четыре группы детей:

- в первую группу детей вошли 25 новорожденных, получавших в комплексе базисной терапии **ВИФЕРОН® 150 000 МЕ по стандартной схеме** (1 суппозиторий x 2 раза в сутки через 12 часов в течение 5 дней);
- во вторую группу – 27 новорожденных, получавших в комплексе базисной терапии **ВИФЕРОН® 150 000 МЕ по расширенной схеме** (1 суппозиторий x 2 раза в сутки через 12 часов в течение 10 дней);
- в третью группу – 23 новорожденных, получавших **ВИФЕРОН® 150 000 МЕ по пролонгированной схеме** (1 суппозиторий x 2 раза в день через 12 часов в течение 10 дней, затем через день по той же схеме до одного месяца жизни);
- в четвертую – группу сравнения – 25 новорожденных, **не получавших специфической иммунокоррекции препаратом ВИФЕРОН®.**

У исследуемого контингента детей изучались клинические особенности течения заболевания, микробиоценоз (бактериологические посевы из зева, носа, содержимого кишечника и крови), исследование инфицирования инфекциями TORCH-комплекса методами ИФА (для выявления антител в сыворотке крови), РИФ (проводился забор материала со слизистых новорожденных), иммунного статуса (цитофлюорометрическое определение CD-антигенов лимфоцитов), продукция цитокинов (ИЛ 2, ИЛ 4, ИЛ 6, ИЛ 12, ИФН-гамма) в сыворотке крови в 1-е сутки жизни и в возрасте 1 месяца жизни (до и после иммунокоррекции).



**В результате проведенного исследования установлено, что включение препарата ВИФЕРОН® в комплекс терапии оказывало положительный клинический эффект в первых трех группах новорожденных в виде достоверного уменьшения длительности инфекционного токсикоза, течения инфекционного заболевания, сокращения сроков антибактериальной терапии в периоде раннего неонатального периода.** У детей с тяжелым течением инфекционного процесса реже возникали показания к переливанию свежемороженой плазмы с заместительной целью и для дезинтоксикации. В среднем на 1 ребенка группы сравнения количество трансфузий свежемороженой плазмы составляло 5,4 дня, тогда как в группах детей, получавших ВИФЕРОН®, 3,4 и 2,1 дня (во 2-й и 3-й группах соответственно). В то же время у новорожденных, не получавших специфической иммунокоррекции, положительный эффект от проводимой базисной терапии регистрировался менее чем у половины детей, а тяжелые формы инфекционных заболеваний приобретали затяжной характер у большинства детей из группы сравнения.

**Анализируя данные проведенных клинических исследований, следует отметить, что ни в одном случае не отмечались побочные эффекты, осложнения, непереносимость препарата ВИФЕРОН®, что свидетельствует о безопасности применения последнего у исследуемого контингента новорожденных.**

Изучение катамнеза у детей исследуемых групп в течение первого месяца жизни показало, что **число случаев инфекционно-воспалительных заболеваний (ИВЗ) у новорожденных с тяжелым течением ВУИ, получавших в комплексе терапии препарат ВИФЕРОН® по расширенной схеме, было в 4 раза ниже, чем у пациентов, получавших стандартную схему иммунокоррекции, и в 6 раз ниже, чем у пациентов, не получавших заместительную иммуномодуляцию.** Частота случаев ИВЗ у пациентов первой группы в 3 раза ниже, чем у детей, не получавших специфической иммунокоррекции. У детей, родившихся с тяжелым течением внутриутробного инфекционного заболевания, находящихся на вспомогательной вентиляции более суток жизни, снижение инфекционно-воспалительной заболеваемости регистрировалось только на фоне пролонгированного лечения.

**Микробиоценоз** различных локусов (зев, нос, анус, наружный слуховой проход) у новорожденных исследуемых групп в 1-е сутки жизни характеризовался преобладанием грам-положительной микробной флоры (*St. epidermidis*, *st. aureus*, *str. P-haemolyticus*, *enterococcus*) при малых формах внутриутробных инфекций. Видовой состав микроорганизмов, выделенных у детей с тяжелыми формами ВУИ, отличался превалированием грам-отрицательных бактерий (*E. coli*, *enterobacteraerogenus*, *proteus voilgaris*) или их равным представительством с грам-положительной микробной флорой. Степень обсемененности различных локусов превышала  $5 \times 10^3$  КОЕ/мл. Наиболее обсемененными оказались зев, нос и содержимое кишечника. Характерным признаком при тяжелых формах ВУИ явилась ассоциация бактериальной флоры и внутриклеточных микроорганизмов (хламидии, уреоплазмы, микоплазмы).

**Включение в комплекс проводимой терапии препарата ВИФЕРОН® способствовало нормализации микробного пейзажа в исследуемых локусах и снижению степени их контамина-**



**Таблица 1.** Видовой состав микроорганизмов у детей с ВУИ, родившихся у матерей с БА до и после лечения препаратом ВИФЕРОН® (I группа, n = 25)

Возраст	1 сут.		1 сут.		1 мес.		1 мес.	
	нос	зев	анус	кожа	нос	зев	анус	кожа
Возбудитель: St. epidermidis	18	24	13	9	5	8	4	
St. aureus	2	7	-	-	-	-	-	-
Str.p-haemol.	3	6	-	-	-	-	-	-
Enterococcus	4	18	21	3	1	6	12	-
St.saprohit.	11	21	-	2	-	5	-	-
E. coli	5	1	15	-	2	-	5	-
Enterobacter aerog.	3	2	1	-	-	-	-	-
Proteus vulgaris	4	2	3	-	-	-	-	-
Candida albicans	-	-	2	-	1	-	-	-

**Таблица 2.** Видовой состав микроорганизмов у детей с ВУИ, родившихся у матерей с БА до и после лечения препаратом ВИФЕРОН® (II-III группы, n=50)

Возраст	1 сут.		1 сут.		1 мес.		1 мес.	
	нос	зев	анус	кожа	нос	зев	анус	кожа
Возбудитель: St. epidermidis	17	12	18	8	6	4	2	
St. aureus	3	6	-	-	-	-	-	-
Str.p-haemol.	2	4	-	-	-	-	-	-
Enterococcus	14	13	20	2	6	3	3	-
St.saprohit.	9	16	3	-	2	-	-	-
E. coli	11	13	19	-	4	-	-	-
Enterobacter aerog.	3	12	1	-	-	-	-	-
Proteus vulgaris	-	-	2	-	-	-	-	-
Candida albicans	-	-	9	1	-	-	2	-

**Таблица 3.** Видовой состав микроорганизмов у детей с ВУИ, родившихся у матерей с БА, не получавших терапию препаратом ВИФЕРОН® (IV группа, n=25)

Возраст	1 сут.		1 сут.		1 мес.		1 мес.	
	нос	зев	анус	кожа	нос	зев	анус	кожа
Возбудитель: St. epidermidis	19	20	11	4	19	22	23	
St. aureus	3	6	1	-	1	6	-	-
Str.(3-haemol.	2	7	-	-	1	4	-	-
Enterococcus	5	16	20	-	3	17	22	-
St.saprohit.	7	15	12	2	3	11	8	-
E. coli	13	12	25	4	6	9	27	-
Enterobacter aerog.	2	1	11	3	-	1	9	-
Proteus vulgaris	1	2	4	-	-	-	7	-
Candida albicans	-	-	2	-	-	-	8	4

ции в 3–4 раза у детей с малыми формами инфекции, получавших в комплексе лечения ВИФЕРОН® по стандартной схеме, у детей с тяжелыми формами инфекции, получавших заместительную иммунокоррекцию по расширенной схеме, и у детей с тяжелой дыхательной недостаточностью, находившихся на ИВЛ, – по пролонгированной схеме иммунокоррекции.

Свойства препарата ВИФЕРОН® усиливать активность естественных киллеров, Т-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов, фагоцитарной активности, дифференцировки В-лимфоцитов позволили препарату участвовать и в элиминации внутриклеточных возбудителей путем непосредственного ингибирования репликации и транскрипции (антихламидийный эффект).

## Препарат ВИФЕРОН® усиливает активность НК, CD4+, CD8+ клеток, фагоцитарную активность и дифференцировку В-лимфоцитов

В группе сравнения видовой состав микробной флоры становился более разнообразным к концу неонатального периода и был представлен преимущественно такими условно патогенными микроорганизмами, как Proteus vulgaris, st. aureus, enterobacter aerogenus, при сохраняющейся высокой степени их контаминации. У данного контингента детей отмечался также рост грибковой микробной флоры, что свидетельствовало о развитии дисбиозов кишечника в динамике неонатального периода и являлось дополнительным фактором риска постнеонатальных инфекционных осложнений (табл. 1, 2, 3).

Оценивая показатели иммунного статуса у исследуемого контингента детей, нужно отметить, что включение в комплекс проводимой терапии препарата ВИФЕРОН® приводило к стимулированию продукции лимфоцитами гамма-ИФН, числа клеток-продуцентов ИЛ2, что в свою очередь приводило к усилению Th1 иммунного ответа и нормализации (или тенденции к нормализации при тяжелой перинатальной патологии) клеточного звена иммунитета у пациентов, усилению активности естественных киллеров, цитотоксических Т-лимфоцитов, клеток, экспрессирующих HLA-DR антиген, повышению фагоцитарной активности, интенсивности дифференцировки В-лимфоцитов, тенденции к нормализации цитокинового дисбаланса в сторону Th1 иммунного ответа уже к 1 месяцу жизни у детей, получавших заместительную иммунокоррекцию. В то же время достоверного изменения данных показателей иммунитета у новорожденных, не получавших в комплексе терапии препарат ВИФЕРОН®, в динамике неонатального периода не отмечалось.

В ходе проведенного исследования также установлено, что у детей с малыми формами внутриутробной инфекции, имеющих умеренно выраженную реакцию иммунной системы в периоде ранней неонатальной адаптации, проведение короткого и малодозированного курса виферонотерапии было достаточным и приводило к нормализации нарушений функционирования Т-систем иммунитета, интерферонового и цитокинового статуса к концу раннего неонатального периода, а также нормализации естественной цитотоксичности, функциональной активности лимфоцитов к 1 месяцу жизни, сохранение этой тенденции в раннем онтогенезе до 12 месяцев жизни ребенка и, как следствие, снижение ИВЗ в катамнезе до 12 месяцев жизни в 3 раза по сравнению с детьми с малыми формами ВУИ в раннем неонатальном периоде, не получавшими заместительную иммунокоррекцию (табл. 4).

**Таблица 4.** Цитотоксический потенциал и функциональная активность клеток у новорожденных от матерей с БА до и после лечения препаратом ВИФЕРОН® по стандартной схеме

Показатели	До лечения (1-е сут.)	После лечения (5-е сут.)	После лечения (12 мес. жизни)
CD8+%	13	21,2	24,3
CD8+DR+%	3,8	6,7	10,1
CD 16+%	6,65	10,3	16,2
CD56+%	5,4	11,2	15,9
Ig G r/l	6,8	8,8	11,4
HLADR	3,6	5,7	9,1
CD25+%	4,8	8,1	12,3

**Таблица 5.** Цитокиновый статус (продукция цитокинов и концентрация в сыворотке крови) у новорожденных от матерей с БА до и после лечения препаратом ВИФЕРОН® по стандартной схеме в пг/мл

Показатели	До лечения (1-е сут.)	После лечения (5-е сут.)	После лечения (12 мес. жизни)
ИФНγ-инд.	46,6	87,9	281,4
ИЛ2-ИНД.	148,3	221,2	265,2
ИЛ6-инд.	2256,2	1989,4	1754,2
ИЛ4-сыв.	54,2	26,7	35,4
ИЛ6-сыв.	78,6	42,5	39,1



**Таблица 6. Цитотоксический потенциал и функциональная активность клеток у новорожденных от матерей с БА до и после лечения препаратом ВИФЕРОН® по расширенной схеме**

Показатели	До лечения (1-е сут.)	После лечения (5-е сут.)	После лечения (12 мес. жизни)
CD8+%	11,2	16,1	19,4
CD8+DR+%	2,5	5,8	9,1
CD 16+%	5,2	7,4	14,7
CD56+%	4,3	8,9	15,3
IgG г/л	4,8	6,7	11,7
HLADR	2,8	4,2	8,6
CD25+%	3,5	5,8	10,2

**Таблица 7. Цитокиновый статус (продукция цитокинов и концентрация в сыворотке крови) у новорожденных от матерей с БА до и после лечения препаратом ВИФЕРОН® по расширенной схеме в пг/мл**

Показатели	До лечения (1-е сут.)	После лечения (5-е сут.)	После лечения (12 мес. жизни)
ИФНу-инд.	10,1	23,7	211,3
ИЛ2-инд.	90,8	132,8	231,9
ИЛ6-инд.	2600,5	2100	1233,4
ИЛ4-сыв.	78,3	31,4	49,5
ИЛ6-сыв.	97,5	67,1	37,6

У новорожденных с тяжелыми формами внутриутробных инфекционных заболеваний и недостаточным типом реагирования иммунной системы на фоне «стандартного» курса виферонотерапии достоверного клинико-иммунологического эффекта ни в периоде ранней неонатальной адаптации, ни в катамнезе позднего неонатального периода достигнуто не было. Достоверная клинико-иммунологическая эффективность была достигнута лишь при проведении расширенной схемы виферонотерапии в виде стихания воспалительного процесса (достоверное снижение длительности инфекционного процесса (с 15,4 до 7,2 дня), симптомов инфекционного токсикоза (с 7,8 до 5,3 дня), снижении длительности антибактериальной терапии (с 10,2 до 5,6 дня), повышения функциональной активности лимфоцитов в результате усиления продукции ИЛ2 продуцирующих Т-лимфоцитов до 7,2%, нормализации экспрессии HLADR антигена мононуклеарными

клетками крови (с 2,8 до 4,1%), усиления цитотоксического и противомикробного потенциала. Была достигнута и оптимизация катамнестических данных в виде снижения инфекционно-воспалительной заболеваемости в 3,5 раза по сравнению с группой детей, имевших такую же патологию при рождении и не получавших заместительной иммунокоррекции препаратом ВИФЕРОН® в периоде ранней неонатальной адаптации (табл. 6, 7).

В то же время дети с тяжелыми формами инфекционно-воспалительных заболеваний при рождении и депрессивным типом реагирования иммунной системы нуждались в более длительной малодозированной заместительной иммунотерапии ввиду выраженного подавления (крайне низкие уровни противомикробного и цитотоксического потенциала), стимулированной продукции провоспалительных цитокинов ИЛ6 < 48,2 пг/мл, ИФНу < 25,3 пг/мл. Полученный клинико-иммунологический эффект пролонгированной виферонотерапии выразался в достоверном снижении длительности инфекционного заболевания в 1,5 раза (с 21,3 до 14,6 дня), симптомов инфекционного токсикоза – в 1,7 раза (с 12,1 до 7,3 дня), усилению противомикробного потенциала (фагоцитарной активности клеток) (фагоцитоз с 12 до 54%, индекс фагоцитозас 1,5 до 3,5), цитотоксического потенциала клеток (экспрессии HLADR антигена с 1,8 до 3,8%, CD16+ с 3,7 до 7,2%, CD8+ с 8,5 до 15%, CD8+DR+ с 1,5 до 5,4%, CD56+ с 2,8 до 7,9%), функциональной активности клеток (HLADR + с 1,9 до 4,1%, CD25+ с 2,5 до 6,8%), продукции стимулированных цитокинов ИЛ2 (с 52,4 до 126,1 пг/мл), ИФНу (с 7,8 до 76 пг/мл). В катамнезе дети, получавшие иммунокоррекцию, в отличие от детей, не получавших в комплексе терапии препарат ВИФЕРОН®, в 2,5 раза реже реализовали инфекционно-воспалительные заболевания (табл. 8, 9).

## Применение препарата ВИФЕРОН® у женщин с бронхиальной астмой и хроническим бронхитом в III триместре беременности позволило снизить инфекционно-воспалительную заболеваемость новорожденных в 1,5 раза

премии HLADR антигена с 1,8 до 3,8%, CD16+ с 3,7 до 7,2%, CD8+ с 8,5 до 15%, CD8+DR+ с 1,5 до 5,4%, CD56+ с 2,8 до 7,9%), функциональной активности клеток (HLADR + с 1,9 до 4,1%, CD25+ с 2,5 до 6,8%), продукции стимулированных цитокинов ИЛ2 (с 52,4 до 126,1 пг/мл), ИФНу (с 7,8 до 76 пг/мл). В катамнезе дети, получавшие иммунокоррекцию, в отличие от детей, не получавших в комплексе терапии препарат ВИФЕРОН®, в 2,5 раза реже реализовали инфекционно-воспалительные заболевания (табл. 8, 9).

Таким образом, на основании проведенных исследований было установлено, что включение в комплекс терапии заместительной иммунокоррекции препаратом ВИФЕРОН® имеет высокую клинико-иммунологическую эффективность, позволяет оптимизировать состояние здоровья детей, родившихся у матерей с БА, и способствует снижению заболеваемости при данной патологии в динамике раннего онтогенеза.

**В ходе проведенного исследования был разработан дифференцированный подход к проведению малодозированной заместительной иммунокоррекции с учетом клинико-иммунологической эффективности препарата ВИФЕРОН® 150 000 МЕ у детей с инфекционными заболеваниями различной формы и степени тяжести и определены показания к его применению у новорожденных, родившихся у матерей с БА в раннем неонатальном периоде.**

Необходимо также отметить, что **включение антенатальной иммунокоррекции беременным с хроническими воспалительными заболеваниями легких (бронхиальная астма, хронический бронхит) в III триместре беременности тремя курсами препарата ВИФЕРОН® 500 000 МЕ (первые два курса по 1 суппозиторию 2 раза в день – по 10 суппозиториям с 5-дневным перерывом, третий курс – через 3 дня после второго курса – по 1 суппозиторию 1 раз в день в течение 10 дней) в комплексе базисной терапии бронхолегочной патологии позволило достоверно снизить продукцию ИЛ4 и IgE, которые непосредственно играют основную роль в патогенезе БА, снизить инфекционно-воспалительную заболеваемость новорожденных в раннем неонатальном периоде в 1,5 раза (с 30 до 19%).**

**Таблица 8. Цитотоксический потенциал и функциональная активность клеток у новорожденных от матерей с БА до и после лечения препаратом ВИФЕРОН® по пролонгированной схеме**

Показатели	До лечения (1-е сут.)	После лечения (5-е сут.)	После лечения (12 мес. жизни)
CD8+%	2,5	15,4	21,3
CD8+DR+%	1,4	5,3	8,4
CD16+%	3,8	6,2	15,7
CD56+%	2,6	8,1	14,2
3% О г/л	3Д	6,8	12,5
HLADR	1,8	3,7	8,3
CD25+%	2,3	6,4	9,9

**Таблица 9. Цитокиновый статус (продукция цитокинов и концентрация в сыворотке крови) у новорожденных от матерей с БА до и после лечения препаратом ВИФЕРОН® по пролонгированной схеме в пг/мл**

Показатели	До лечения (1-е сут.)	После лечения (5-е сут.)	После лечения (12 мес. жизни)
ИФНу-инд.	4,3	16,5	321,1
ИЛ2-инд.	56,4	119,4	189,7
ИЛ6-инд.	4300,2	2300,15	1176,3
ИЛ4-сыв.	115,5	63,2	45,8
ИЛ6-сыв.	125,0	78,1	54,3

### ВЫВОДЫ:

1. Бронхиальная астма матери оказывает неблагоприятное влияние на становление клинико-иммунологической адаптации у новорожденных, что диктует необходимость проведения заместительной иммунокоррекции у данного контингента детей.
2. Включение препарата ВИФЕРОН® в комплекс лечения новорожденных с клиническими проявлениями ВУИ, родившихся у матерей с БА, оказывает положительный клинический эффект в виде снижения длительности заболевания и симптоматики инфекционного токсикоза в 1,5 раза, а также частоту ИВЗ в катамнезе первого месяца жизни в 3 раза, в катамнезе до 12 месяцев – в 6 раз.
3. Применение дифференцированной малодозированной иммунокоррекции препаратом



**ВИФЕРОН® в зависимости от степени тяжести инфекционно-воспалительного заболевания и типа реагирования иммунной системы у исследуемого контингента детей приводит к снижению степени колонизации условно патогенными микроорганизмами в 3 раза, что значительно уменьшает риск развития постнатальных инфекционных осложнений и формирование в последующем группы риска по развитию атопий.**

4. На фоне проводимой иммунокоррекции отмечается тенденция к нормализации иммунного гомеостаза у новорожденных, родившихся у матерей с БА, в виде достоверного усиления Т-клеточного иммунного ответа в динамике неонатального периода, что предполагает проведение дальнейших исследований в постнеонатальном периоде с целью разработки наиболее оптимального алгоритма профилактики и лечения у данного контингента детей.

5. Изучение клинко-иммунологического статуса исследуемого контингента детей до и после лечения, в катамнезе до одного и 12 месяцев жизни, показало недостаточную эффективность применения стандартной схемы иммунокоррекции у де-

Бронхиальная астма матери оказывает неблагоприятное влияние на становление клинко-иммунологической адаптации у новорожденных, что диктует необходимость проведения заместительной иммунокоррекции

тей с тяжелыми формами инфекционно-воспалительных заболеваний и недостаточным типом реагирования иммунной системы и, в свою очередь, недостаточную эффективность расширенной схемы иммунокоррекции у детей с тяжелыми, генерализованными формами инфекционно-воспалительных заболеваний и депрессивным типом реагирования иммунной системы, и как следствие этого – более высоким уровнем инфекционной заболеваемости в указанный период.

6. Применение дифференцированного алгоритма лечения препаратом ВИФЕРОН® с учетом клинко-иммунологических особенностей (тяжести инфекционно-воспалительного заболевания, типа реагирования иммунной системы и степени выраженности иммунологической реактивности) организма ребенка имеет высокую клинко-иммунологическую эффективность, позволяет оптимизировать состояние здоровья детей, родившихся у матерей с БА, и способствует снижению заболеваемости при данной патологии в раннем и отдаленном катамнезе.

7. Уменьшает риск развития постнатальных инфекционных осложнений и формирование в последующем группы риска по развитию атопий.

8. Изучение клинко-иммунологического статуса исследуемого контингента детей до и после лечения, в катамнезе до одного и 12 месяцев жизни,

показало недостаточную эффективность применения стандартной схемы иммунокоррекции у детей с тяжелыми формами инфекционно-воспалительных заболеваний и недостаточным типом реагирования иммунной системы и, в свою очередь, недостаточную эффективность расширенной схемы иммунокоррекции у детей с тяжелыми, генерализованными формами инфекционно-воспалительных заболеваний и депрессивным типом реагирования иммунной системы, что выражалось в сохранении угнетения Th1-иммунного ответа (снижении цитотоксического, противомикробного потенциала, функциональной активности Т-лимфоцитов, нарушении цитокинового статуса по воспалительно-аллергическому типу) и, как следствие этого, более высоком уровне инфекционной заболеваемости в указанный период.

**9. Применение дифференцированного алгоритма лечения препаратом ВИФЕРОН® с учетом клинко-иммунологических особенностей (тяжести инфекционно-воспалительного заболевания, типа реагирования иммунной системы и степени выраженности иммунологической реактивности) организма ребенка имеет высокую клинко-иммунологическую эффективность и позволяет оптимизировать состояние здоровья детей, родившихся у матерей с БА, и способствует снижению заболеваемости при данной патологии в раннем и отдаленном катамнезе.**

#### ЛИТЕРАТУРА:

1. Архипов В.В., Валиев Р.Ш., Махмудходжаев А.Ш., Огородова Л.М., Тимошина Е.Л., Фассахов Р.С., Цой А.Н. // Заболевания легких при беременности. / Под ред. А.Г. Чучалина, В.И. Краснополянского, Р.С. Фассахова. – М. – 2002. – 87 с.
2. Малиновская В.В., Деленя Н.В., Ариенко Р.Ю. // ВИФЕРОН®. Руководство для врачей. – М., 2006.
3. Палеев Н.Р., Черейская Н.К., Распопина Н.А., Шугинин И.О. // Бронхиальная астма при беременности. // Врач. – 2001. – №11. – С. 12–15.
4. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. // Иммуномодуляторы и некоторые аспекты их клинического применения. // Клиническая медицина. – 1996. – №8. – С. 7–12.
5. Чучалин А.Г. // Хронические обструктивные болезни легких. – Москва, 2000. – 510 с.
6. Шабалина В.Н., Длин В.В., Малиновская В.В. // Интерфероновая система человека: биологическая роль и взаимосвязь с иммунной системой. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 1995. – №5. – С. 29–35.
7. Шугинин И.О. // Хронические неспецифические заболевания легких и беременность: Автореф. ... дисс. докт. мед. наук. – 2002.
8. Bailey B., Addis A. // Asthma during pregnancy. // Can. Fam. Physician. – 1997. – Vol.43. – P. 1717–1718.
9. Lui S., Wen S.W., Demissie K., Marcoux S., Kramer M.S. Maternal asthma and pregnancy outcomes: a retrospective cohort study. Am J. Obstet Gynecol. 2002, -Vol.184, №2, -p.90-96.
10. Schatz M; Zeiger RS Asthma and allergy in pregnancy. // Clin. Perinatol. -1997, -Vol.24, -№2, -p.407-432.
11. Schatz M. The efficacy and safety of asthma medications during pregnancy. // Semin Perinatol. -2001. - Vol.25, №3. -p.145-152.
12. Witlin AG Asthma in pregnancy. // Semin. Perinatol. 1997, -Vol.21, -№4, -p.284-297.
13. Xu B., Pekkanen J, Jarvelin M.R. Obstetric complications and asthma in childhood. // J. Asthma 2000, -Vol.37, -№7, -p.589-594.



# Новые подходы в комплексном лечении и профилактике у детей с бронхиальной астмой, часто болеющих острыми респираторными инфекциями

**О.В. ЗАЙЦЕВА**

ЗАСЛУЖЕННЫЙ ВРАЧ РОССИИ, Д.М.Н., ПРОФЕССОР, ЗАВ. КАФЕДРОЙ ПЕДИАТРИИ ГБОУ ВПО МГМСУ ИМ. А.И. ЕВДОКИМОВА  
МИНЗДРАВА РОССИИ

Эпидемиологические исследования свидетельствуют о значительном росте численности больных бронхиальной астмой во всем мире, особенно за последние два десятилетия. Стремительно растет количество детей, страдающих этим заболеванием с раннего возраста. Увеличивается процент детей с тяжелой формой бронхиальной астмы (7, 8, 9, 11).

В настоящее время разработана и внедрена комплексная противовоспалительная (базисная) терапия бронхиальной астмы, выбор которой зависит от степени тяжести и степени контроля над течением 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. Некоторые инфекционные патогены (вирусы, хламидии, микоплазмы) могут активно влиять на иммун-

ный 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 (2, 3, 12).

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-го типа (Th2) и угнетения клона Т-хелперов 1-го типа (Th1), а также подавления супрессорной функции Т-лимфоцитов. Рецидивирующие респираторные инфекции у детей могут способствовать гиперпродукции IgE, снижению синтеза интерферона  $\gamma$  (ИФН $\gamma$ ), развитию гиперреактивности бронхов и сенсбилизации 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 (2, 13, 14, 15).

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 (1, 2, 5).

Изучение интерферонового статуса у детей с бронхиальной астмой давно привлекало как отечественных, так и зарубежных ученых (2, 10, 13, 15).

Так проведенное нами исследование показало, что у 83,3% пациентов с бронхиальной астмой в период ремиссии заболевания имелось нарушение функционирования системы интерферона. Это выражалось 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 интерферон-продуцирующей функции клеток (2).

Таким образом, 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 ле-



## Через 3 месяца от начала терапии с применением препарата ВИФЕРОН® способность к про- дукции ИФН $\alpha$ у 62,5% детей с бронхиальной астмой соответство- вала уровню здоровых детей

чению и профилактике бронхиальной астмы с использованием препаратов интерферона (4, 6, 10).

Проведено рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности препарата ВИФЕРОН®, который был включен в комплексную терапию 30 детей с бронхиальной астмой в период ремиссии. 18 детей получали плацебо (суппозитории из масло 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 приблизительно поровну. Все дети получали базисную терапию бронхиальной астмы, соответствующую тяжести заболевания.

**Схема лечения: в период ремиссии заболевания препарат ВИФЕРОН® в комплексной терапии применяли 2 раза в сутки через 12 часов 10 дней ежедневно, затем 4 недели – через день. ВИФЕРОН® 150 000 МЕ назначался детям в возрасте до 7 лет. Для детей старше 7 лет применялся ВИФЕРОН® 500 000 МЕ.**

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



У детей с бронхиальной астмой имеет место нарушение функционирования системы интерферона, что дает основание для разработки новых подходов к комплексному лечению и профилактике заболевания с использованием препаратов интерферона



сти к продукции ИФНа у большинства детей, в терапию которых был включен препарат 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 ИФНа выявлено не было.

Проведенное исследование не обнаружило достоверного повышения продукции ИФНа у детей, получавших ВИФЕРОН®, и у всех детей

группы плацебо. Однако у части детей, получавших препарат 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 ИФНа у 62,5% детей, больных бронхиальной астмой, соответствовала уровню здоровых детей.**

**К 6 месяцу от начала терапии у 70,8% детей имело 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. Катамнестическое наблюдение выявило протективный эффект препарата ВИФЕРОН® у детей с бронхиальной астмой в отношении острых респираторных заболеваний.

**Установлено, что использование препарата ВИФЕРОН® 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 увеличивался до 4–6 месяцев, клинически приступы бронхиальной астмы протекали более легко.

Побочных эффектов или нежелательных явлений в процессе терапии препаратом ВИФЕРОН® мы не наблюдали.

**Таким образом, использование препарата ВИФЕРОН® 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.**



**Пациенты с бронхиальной астмой, в силу особенностей иммунного ответа, предрасположены к вирусным инфекциям. В то же время частые респираторные инфекции способны спровоцировать обострение бронхиальной астмы. Таким образом, формируется замкнутый круг – склонность к аллергии способствует внедрению респираторных вирусов, а затем вирусы провоцируют приступ удушья и ухудшают течение астмы.**

**Поэтому актуальны как профилактика, так и своевременное лечение острых респираторных вирусных инфекций у пациентов с аллергией.**

**Очень важно начать противовирусное лечение ОРВИ препаратами интерферона в первые 24–48 часов от начала клинических проявлений респираторной инфекции.**

#### ЛИТЕРАТУРА:

1. Ершов Ф.И. // Система интерферона в норме и при патологии. – М.: Медицина. – 1996.
2. Зайцева О.В. // Бронхиальная астма у детей (факторы риска, принципы первичной и вторичной профилактики): Дисс. д.м.н. – М. – 2001. – 284 с.
3. Зайцева О.В. // Бронхиальная астма и респираторные инфекции у детей. // Пульмонология. – 2007. – №4. – С. 106–111.
4. Локшина Э.Э., Зайцева О.В., С.В.Зайцева. // Некоторые аспекты терапии острых респираторных заболеваний у детей с аллергией. // Лечащий врач. – 2012. – №3. – С. 70–76.
5. Малиновская В.В. // Онтогенез системы интерферона и принципы применения интерферона в практической педиатрической практике. // В сб. «Современные аспекты применения интерферонов и других иммуномодуляторов. – М. – 1990. – С. 70–71.
6. Малиновская В.В., Коровина Н.А., Паршина О.В., Чеботарева Т.А. Гусева Т.С. // Современные возможности использования интерферонов в комплексной терапии острых респираторных инфекций у детей. // Лечащий врач. – 2011. – №8. – С. 116–119.
7. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 4-е изд. – М. – 2012. – 184 с.
8. Рой Паттерсон., Лесли К. Греммер, Пол А. Гринберг. // Аллергические болезни: диагностика и лечение. Пер. с англ. // Под ред. акад. РАМН А.Г. Чучалина. – М., Гэотар Медицина. – 2000. – 768 с.
9. Тимошина Е.Л., Дугарова С.Б. // Качество жизни: актуальность проблемы и характеристика качества жизни детей с БА. // Бюллетень сибирской медицины. – №4. – 2009. – С. 105–112.
10. Чеботарева Т.А., Мазанкова Л.Н., Рычкова Т.И. // Форсифицированная вакцинация против гриппа детей с бронхиальной астмой с применением препарата интерферона альфа-2b. // Практическая медицина. – 2011. – №5. – С. 20–25.
11. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2014. Available from: <http://www.ginasthma.org/>
12. Faroogi IS., Hopkin J. // Early childhood infection on atopic disorder. // Thorax. – 1998. – Vol. 53. – P. 927–932.
13. Frick O.L. et al. // Development of allergy in children. Association with virus infections. // J. Allergy Clin/Immuno. – 1979. – Vol. 63. – P. 228.
14. Holt P.D. // Infections and development of allergy. // Toxiol. Letters. – 1996. – Vol. 86. – P. 205–210.
15. 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. 555s.



# Иммунореабилитация детей раннего возраста с цитомегаловирусной инфекцией, протекающей с синдромом бронхиальной обструкции

В.К. КОТЛУКОВ, Л.Г. КУЗЬМЕНКО, Б.М. БЛОХИН, Н.В. АНТИПОВА, Т.С. НИКОЛОВА

РУДН /// ГБОУ ВПО РНИМУ ИМ. Н.И. ПИРОГОВА МИНЗДРАВА РОССИИ /// ДЕТСКАЯ ПОЛИКЛИНИКА №30 ЗАО, МОСКВА ///

**Д**о настоящего времени не наблюдается тенденции к уменьшению числа заболеваний, которые принято связывать с вторичной иммунной недостаточностью, на фоне которой нередко развиваются заболевания, обусловленные возбудителями оппортунистических инфекций. В частности, среди детей достаточно широко распространена цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ), частота которой в детской популяции, по данным разных авторов, варьируется от 13,3 до 90,9% [1–4].

В патогенезе ЦМВИ, как и любой вирусной инфекции, ключевая роль принадлежит системе клеточного иммунитета [3–6]. Ранее нами было показано, что у детей грудного и раннего возраста ЦМВИ может ассоциироваться с синдромом рецидивирующей бронхиальной обструкции (СБО) [7]. Это позволяет рассматривать ЦМВИ как фактор риска формирования у детей бронхиальной астмы (БА). В доступной литературе отсутствуют сообщения о развитии БА у больных, перенесших в раннем возрасте ЦМВИ с СБО. Тем не менее, с учетом длительно сохраняющихся иммунных нарушений после перенесенной ЦМВИ, такая возможность реально существует. Это является обоснованием для проведения иммунореабилитации (ИР) больным, перенесшим ЦМВИ с СБО.

Имеющиеся данные литературы свидетельствуют о высокой клинико-иммунологической эффективности ИР при хронических бронхолегочных заболеваниях [8, 9]. Основанием для проведения ИР при ЦМВИ является то, что персистенция в макроорганизме цитомегаловируса (ЦМВ) приводит к иммуносупрессии организма хозяина. Это сопровождается нарушением иммунного гомеостаза, сохранность которого не всегда обеспечивается стартовой терапией.

ИР включает комплекс мероприятий, направленных на восстановление нарушенного иммунного гомеостаза организма, – выздоровление больного (при остром течении заболевания) или достижение стойкой ремиссии и нормализации иммунологических параметров [10]. Одним из принципов ИР является иммуномодулирующая терапия, которая складывается из двух основных компонентов – иммунодепрессии и иммуностимуляции [11].

Одной из основных систем регуляции неспецифической противовирусной защиты является система интерферона (ИФН). Она служит первым барьером, ограничивающим развитие вирусной инфекции. Депрессия продукции ИФН способствует прогрессированию вирусной инфекции и затяжному и рецидивирующему течению заболевания. Основны-



ми продуцентами эндогенного ИФН являются моноциты, макрофаги, лимфоциты, фибробласты и эпителиальные клетки. ИФН- $\alpha$ , - $\beta$ , - $\gamma$  обладают противовирусным, антипролиферативным и иммуномодулирующим действием [12]. Человеческий лейкоцитарный ИФН с успехом применялся для коррекции вторичных нарушений иммунитета при бактериальных инфекциях [13]. Инъекционная форма ИФН (лейкинферон) эффективно использовалась при обструктивных бронхитах и острой пневмонии, а также при хронических неспецифических заболеваниях легких. Некоторые авторы указывают на успешное применение препаратов ИФН при острых респираторных инфекциях (ОРИ) у часто болеющих детей (ЧБД), при бактериальных осложнениях со стороны респираторного тракта, хронических вирусных гепатитах [14–17]. При этом **авторы указывают на целесообразность длительного применения препаратов ИФН, которые оказывали положительное влияние на течение заболевания при отсутствии выраженных побочных реакций у больных. Применение препарата ВИФЕРОН® у новорожденных с внутриутробной инфекцией (ВУИ) (вирусы простого герпеса, ЦМВ, гепатита В) в дозе 150 000 МЕ 2 раза в день в ректальных свечах в течение 1–2 курсов по 5 дней позволяло авторам значительно уменьшить симптомы заболевания** и нередко было достаточно для элиминации возбудителя ВУИ, что подтверждалось отрицательными результатами ПЦР [18].

Препараты ИФН оказывают ингибирующее действие на синтез IgE, способствуют повышению функциональной активности естественных киллеров, стимулируют пролиферацию CD8-лимфоцитов, тормозят дегрануляцию тучных клеток [19]. У пролеченных детей с БА отмечалось сокращение числа эпизодов ОРИ и связанных с ними обострений БА.

Препаратом выбора при ЦМВИ, способствующим элиминации вируса из организма, является препарат ВИФЕРОН®. Это человеческий рекомбинантный интерферон альфа-2b, одним из преимуществ которого является неинвазивный способ введения. Он выпускается в форме ректальных суппозиториях. Показаниями для применения препарата ВИФЕРОН® в детской практике являются инфекции, обусловленные вирусами простого герпеса, ЦМВИ, вирусами гепатита В, С, D, хламидиями, микоплазмами, уреоплазмами, другими возбудителями урогенитальных и бронхолегочных инфекций, пиелонефрита, дисбактериоза кишечника, менингита, кандидоза, гриппа и ОРВИ.

**Целью** данной работы явилась оценка эффективности ИР препаратом ВИФЕРОН® детей раннего возраста с ЦМВИ, осложненной синдромом рецидивирующей бронхиальной обструкции.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находились 55 детей в возрасте от 5 мес. до 3 лет с приобретенной генерализованной ЦМВИ, сопровождавшейся рецидивирующим течением СБО. 1-ю группу составили 35 детей, длительно получавших в качестве ИР ВИФЕРОН® в периоде реконвалесценции; 2-ю

Распространение цитомегаловирусной инфекции в детской популяции, по разным оценкам, варьируется от 13,3 до 90,9%



## Применение препарата ВИФЕРОН® у новорожденных с ВУИ (вирусы простого герпеса, ЦМВ, гепатита В) позволило значительно уменьшить симптомы заболевания и достичь элиминации возбудителя

группу – 20 больных, не получавших ВИФЕРОН® в периоде реконвалесценции ЦМВИ. Все дети в острый период заболевания получали ВИФЕРОН® в возрастной дозе в течение 10 дней.

У всех пациентов проводился анализ состояния здоровья родственников первой и второй линии родства (на основании изучения родословных), состояния здоровья матери до и во время данной беременности, оценку эпидемиологического анамнеза и данных объективного исследования.

В число дополнительных методов обследования были включены общеклинические (гемограмма, рентгенография органов грудной клетки) и специальные. К числу последних относились следующие:

- определение содержания в сыворотке крови специфических противоцитомегаловирусных IgM- и IgG-антител методом иммуноферментного анализа (ИФА); диагностически значимыми считались титры специфических антител для IgM и IgG 1:50 и более;

- определение количества циркулирующих в крови лимфоцитов с фенотипом CD3, CD4, CD8 с использованием моноклональных антител к дифференцировочным антигенам;
- определение в сыворотке крови концентрации IgA, IgM, IgG методом радиальной иммунодиффузии по G. Mancini;
- определение в сыворотке крови общего IgE методом ИФА;
- исследование интерферонового статуса с определением содержания в цельной гепаринизированной крови ИФНа и ИФНγ традиционным методом;
- определение показателей фагоцитоза (фагоцитарный индекс (ФИ) и фагоцитарное число (ФЧ)).

Статистическую обработку результатов проводили методом вариационной статистики с определением средней арифметической, величины сигмального отклонения, ошибки средней, критерия t Стьюдента.

Исследования проводили в острой фазе заболевания, начальном периоде реконвалесценции и в динамике курса ИР через 1 и 3 месяца. Критериями эффективности ИР препаратом ВИФЕРОН® у наблюдавшихся больных служили данные динамического клинического наблюдения, динамика иммунологических показателей и параметров интерферонового статуса, регресс специфических антител класса IgM и IgG.



### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ родословных показал, что у 1/3 родственников наблюдавшихся больных первой и второй линии родства имели место хронические заболевания органов дыхания, у 40% – хронические заболевания желудка и 12-перстной кишки, у 29% – аллергические заболевания, у 15% – болезни сердечно-сосудистой системы. Обратила на себя внимание высокая отягощенность матерей детей хроническими заболеваниями урогенитального тракта и экстрагенитальными заболеваниями. В сумме эти заболевания были отмечены у 80% матерей наблюдавшихся детей. Возраст матерей к моменту рождения данного ребенка был различным: у 1/2 – до 25 лет, почти у 1/4 – от 25 до 30 лет, у 1/4 – старше 30 лет. Половина наблюдавшихся детей родились от 1-й беременности, 1/4 – от 2-й и 1/4 – от 3-й и более беременностей.

Период антенатального развития у 44 из 55 наблюдавшихся (80%) протекал на фоне токсикоза и ОРИ у их матерей, у 21 матери из 55 (38%) беременность сопровождалась угрозой прерывания. Интранатальный период был осложнен у 14 (25%) стремительными, у 9 (17%) – затяжными родами. У 6 из 55 матерей (12%) в родах отмечалась преждевременная отслойка плаценты. Из 55 детей 6 (11%) родились в ягодич-

ном предлежании, 13 (23,6%) – путем операции кесарева сечения. У 5 детей (9%) имела место асфиксия в родах.

В постнатальном периоде 3/4 наблюдавшихся детей находились на раннем искусственном и смешанном вскармливании и более половины из них с 2–3 месяцев страдали детской экземой или крапивницей, сохранявшимися на протяжении первых 1,5–3 лет жизни. Анализ данных о предшествующих заболеваниях позволил отнести всех пациентов к группе часто и длительно болеющих ОРИ детей. Рецидивирующий ларинготрахеит с явлениями стеноза гортани I-II степени отмечался у 27,7% детей. Проявлений СБО до настоящего заболевания не отмечено ни в одном случае. Кишечный дисбактериоз до заболевания выявлялся у 84% пациентов.

Таким образом, вся группа наблюдавшихся детей имела высокоотягощенный по хроническим заболеваниям семейный анамнез, в том числе нарушенное состояние здоровья матерей и осложненное течение анте-, интра- и постнатального периодов развития.

Настоящее заболевание в острый период характеризовалось фебрильной лихорадкой, часто возникающим малопродуктивным кашлем различной интенсивности, наличием большого количества сухих свистящих и влажных разнокалиберных хрипов в легких. Число эпизодов СБО у каждого ребенка в течение острого пе-

## Вся группа наблюдавшихся детей имела высокоотягощенный по хроническим заболеваниям семейный анамнез, в том числе нарушенное состояние здоровья матерей



риода ЦМВИ (в течение 3–4 недель) составило 2–3. У 3/4 детей выявлялся цианоз носогубного треугольника, синева в области нижних век. У 1/4 наблюдавшихся пациентов указанные проявления сочетались с экзематозными высыпаниями на коже, наличием гнейса на волосистой части головы, у 2/3 детей выявлялась выраженная микрополиадения, у 1/4 – гипертрофия небных миндалин и у всех – гепато- и сплено-мегалия разной степени выраженности.

Рентгенологические исследования органов дыхания проводили на 3–4 день от начала болезни. Показанием для данного обследования являлась необходимость дифференциальной диагностики с острой пневмонией. У пациентов выявлялись обогачение и деформация сосудистого рисунка, расширение и уплотнение корней легких, повышение прозрачности легких, ателектазы в легких различной локализации (у 27,8%). Таким образом, рентгенологическая характеристика соответствовала картине СБО инфекционного генеза, при этом обращала на себя внимание высокая частота выявления в легких ателектазов.

В остром периоде заболевания у всех детей отмечалась склонность к лейкопении ( $5,5 \pm 1,65 \times 10^9 / л$ ) и тенденция к абсолютной нейтропении ( $1,6 \pm 0,3 \times 10^9 / л$ ), сохранявшаяся и в периоде реконвалесценции ( $1,5 \pm 0,25 \times 10^9 / л$ ).

При цитологическом исследовании слюны и мочи выявлялись трансформированные ЦМВ-клетки – соответственно у 73,5 и 80,4% больных. При серологическом исследовании диагностически значимые титры антицитомегаловирусных (анти-IgM и анти-IgG) антител были выявлены у всех обследованных больных.

Выявление специфически измененных ЦМВ-клеток в осадке мочи и слюне, наличие диагностически значимых титров специфических IgM- и IgG-антител позволили расценивать ЦМВИ у наблюдавшихся детей как приобретенную.

Продолжительность острого периода заболевания у наблюдавшихся детей составила 3–4 недели (в среднем  $23,4 \pm 2,1$  дней).

Результаты исследования иммунного статуса и фагоцитоза у наблюдавшихся детей в острый период заболевания свидетельствовали о тенденции к снижению показателей Т-звена, IgA и IgG, повышению концентрации IgM и снижению



**Переносимость препарата ВИФЕРОН® была хорошей, побочных явлений не было отмечено ни у одного ребенка**

показателей фагоцитоза: CD3  $45,2 \pm 12,1\%$  (при норме 60–70%), CD4  $26,1 \pm 11,2\%$  (при норме 39–50%), CD8  $15,9 \pm 7,1\%$  (при норме 19–35%), ИРИ  $1,57 \pm 0,3$  (при норме 2,1–2,3); IgA  $0,22 \pm 0,01$  г/л (при норме 0,15–1,3 г/л), IgG  $3,3 \pm 0,21$  г/л (при норме 3,0–15,8 г/л), IgM  $2,8 \pm 0,2$  г/л (при норме 0,2–2,2 г/л); ФИ  $78,3 \pm 2,4$  (при норме  $89,4 \pm 0,9$ ); ФЧ  $5,1 \pm 0,7\%$  (при норме  $7,6 \pm 0,2\%$ ).

Таким образом, результаты исследования указывали на существенное снижение в остром периоде заболевания количества лимфоцитов с фенотипом CD4, о чем свидетельствует существенное снижение ИРИ. Результаты нашего исследования совпадают с наблюдениями других авторов [19].

В целом у наблюдавшихся больных выявлялись признаки депрессии Т-клеточного иммунитета и фагоцитоза в виде снижения общих Т-лимфоцитов, дисбаланса иммунорегуляторных клеток, снижения активности фагоцитирующих клеток.

Выявленные изменения в системе иммунитета и фагоцитоза, вероятнее всего, явились следствием воздействия на организм детей ЦМВ. Типичный представитель оппортунистической инфекции, ЦМВ способен персистировать в организме хозяина и в условиях наследственной отягощенности по аллергической патологии и предрасположенности к гиперреактивности бронхов, вероятно, может приводить к рецидивированию СБО и, возможно, способствовать возникновению БА при последующих эпизодах ОРИ другой этиологии.

С целью элиминации ЦМВ в острый период заболевания всем наблюдавшимся детям назначали ВИФЕРОН® в суппозиториях в возрастной дозе 150 000 ЕД 2 раза в сутки в течение 10 дней. **Переносимость препарата ВИФЕРОН® была хорошей, побочных явлений не отмечено ни у одного ребенка.** После проведения базового курса терапии препаратом ВИФЕРОН® у всех детей самочувствие было удовлетворительным, проявления СБО отсутствовали и отмечено исчезновение сплено-мегалии. Вместе с этим умеренные проявления лимфоаденопатии и гепатомегалии по окончании курса лечения продолжали сохраняться. При исследовании показателей иммунного статуса в начальном периоде реконвалесценции отмечено, что после окончания базового курса препаратом ВИФЕРОН® у наблюдавшихся детей различий показателей с исходными значениями острого периода не было, но наблюдалась некоторая тенденция к увеличению количества CD3 (табл. 1).

**После проведения базового курса терапии препаратом ВИФЕРОН® у всех детей самочувствие было удовлетворительным, проявления синдрома бронхиальной обструкции отсутствовали**

Выявленные в периоде реконвалесценции ЦМВИ маркеры иммунной недостаточности; сохранение клинических симптомов в виде лимфоаденопатии и умеренной гепатомегалии; данные анамнеза, свидетельствующие о принадлежности наблюдавшихся больных к группе часто и длительно болеющих ОРИ детей, по совокупности явились показанием для проведения ИР в периоде реконвалесценции.

**Учитывая хорошую переносимость препарата ВИФЕРОН® и возможность использования его в течение длительного времени для**





Таблица 1. Динамика показателей гемограммы, клеточного иммунитета и фагоцитоза у наблюдавшихся детей

Показатели	Период реконвалесценции		Через 1 мес. после начала ИР		Через 3 мес. после начала ИР	
	1 гр. (n=30)	2 гр. (n=20)	1 гр. (n=35)	2 гр. (n=20)	1 гр. (n=28)	2 гр. (n=20)
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	6,2±0,78	6,4±0,8	7,5 ± 0,63	6,2 ± 0,7	8,1 ± 0,3	6,1±0,4
Нейтрофилы, в 1 мкл	1875±173,5	1914±169,5	2279±130*	1991±147	2784±128*	2103±140
Моноциты, в 1 мкл	390,1±51,3	341,3±60,3	211,2±48*	286,1±51	180±51,5*	192±51,3
CD3 (n = 60–70%), %	52,6±8,3	51,4±7,5	57,9 ± 6,4	52,3±6,9	61,9 ± 5,3	52,1±4,6
CD4 (n = 39–50%), %	30,7±7,4	31,3±6,2	32,7 ± 7,4	28,5±7,0	43,5 ± 3,6*	30,9±3,1
CD8 (n = 19–35%), %	17,9±6,2	18,2±5,8	18,3 ± 6,4	16,9±6,1	24,3 ± 4,9	19,3±5,2
ИРИ (n = 2,1–2,3)	1,65±0,21	1,62±0,26	1,73 ± 0,23	1,69±0,31	1,9 ± 0,31	1,6±0,5
ФИ (n = 89,4±0,9%)	73,1±2,4	72±3,4	82,5 ± 3,6*	80,2±4,9	88,5 ± 4,1*	72,3±5,7
ФЧ (n = 7,6±0,2)	5,9±0,7	5,7±0,8	6,3 ± 0,8	6,7±0,72	7,8 ± 0,5*	6,1±0,8

\* - p < 0,05 при сравнении показателей с периодом реконвалесценции.

проведения ИР в периоде реконвалесценции, у детей 1-й группы было продолжено применение препарата в дозе 150 000 МЕ 2 раза в день с введением суппозиторий 3 раза в неделю в течение 3 месяцев в периоде клинического благополучия. Дети 2-й группы длительно не получали ВИФЕРОН® в период реконвалесценции ЦМВИ.

Результаты исследования гемограмм, иммунного статуса и фагоцитоза у детей, получавших ВИФЕРОН® (1-я группа) и не получавших его (2-я группа), представлены в табл. 1.

Через 1 месяц после начала курса ИР самочувствие больных обеих групп оставалось стабильно удовлетворительным, клинических признаков СБО не наблюдалось, при объективном исследовании легких отмечалась сохранение жесткого дыхания при аускультации, печень продолжала выступать из-под края реберной дуги на 2,5 см, селезенка не пальпировалась. В гемограммах у детей 1-й группы увеличивалось количество лейкоцитов, нейтрофилов и уменьшалось содержание моноцитов по сравнению с исходными данными. Имела место тенденция к нормализации показателей клеточного иммунитета и фагоцитарной активности нейтрофилов (значимо увеличилось число общих Т-лимфоцитов, Т-хелперов, ФЧ и ФИ). Переносимость препарата ВИФЕРОН® была удовлетворительной, побочных реакций не наблюдалось. Во 2-й группе детей только абсолютное число моноцитов имело тенденцию к снижению, значения остальных параметров

Через 2 месяца от начала иммунореабилитации препаратом ВИФЕРОН® отклонений в состоянии здоровья детей 1-й группы не наблюдалось, признаков синдрома бронхиальной обструкции не было



(общие Т-лимфоциты и их основные субпопуляции, ФИ и ФЧ) не изменились. Через 2 месяца от начала ИР препаратом ВИФЕРОН® отклонений в состоянии здоровья детей 1-й группы не наблюдалось, признаков СБО не было, размеры печени и селезенки оставались в пределах возрастной нормы, показатели количества лейкоцитов, нейтрофилов и моноцитов имели стойкую тенденцию к нормализации – соответственно 7,32 ± 0,57 x 10<sup>9</sup>/л, 2415 ± 128,3 и 201,3 ± 41,5 в 1 мкл. Во 2-й группе пациентов в клинической картине признаков СБО не наблюдалось, однако при аускультации легких сохранялась жесткое дыхание, в гемограмме число лейкоцитов составило 6,4 ± 0,53 x 10<sup>9</sup>/л, нейтрофилов – 2038 ± 131,9 в 1 мкл; моноцитов – 275,1 ± 45 в 1 мкл. Иммунологические

исследования не проводилось. Через 3 месяца после начала курса ИР состояние и самочувствие детей 1-й группы было стабильно удовлетворительным, клинических признаков СБО не отмечалось, размеры печени были в пределах возрастной нормы. Побочных эффектов при применении препарата ВИФЕРОН® не наблюдалось, переносимость препарата была хорошей. В гемограмме число лейкоцитов, нейтрофилов, общих Т-лимфоцитов, Т-хелперов, ФИ и ФЧ достоверно увеличилось по сравнению с исходными значениями в начале периода реконвалесценции. Во 2-й группе в течение 3 месяцев наблюдения у 9 (45%) детей отмечались эпизоды подъема температуры тела до субфебрильных цифр в сочетании с катаральными симптомами со стороны верхних

Таблица 2. Динамика показателей интерферогенеза у наблюдавшихся детей

Показатели	Острый период		Через 1 мес. после начала ИР		Через 2 мес. после начала ИР		Через 3 мес. после начала ИР	
	1 гр. (28)	2 гр. (17)	1 гр. (27)	2 гр. (15)	1 гр. (25)	2 гр. (16)	1 гр. (24)	2 гр. (15)
ИФНа, ед./мл (N=320 - 640)	305,2±15	301,4±17	314±14,9	290±18	327,8±21	281±19,5	401±32,6	288±21,5
ИФНγ, ед./мл (N=32 - 64)	14,3±3*	14,9±3,5	19,5±5,3	15,7±3,9	30,2±6,2	16,9±4,6	34±6,8	17,4±5,5

\* - p < 0,05 при сравнении показателей с нормой.

## Проведенное сравнительное исследование в двух группах детей, получавших и не получавших препарат ВИФЕРОН®, показало достоверную эффективность курса иммунотерапии с включением данного препарата

дыхательных путей, появлением кашля без отчетливых признаков СБО, но с наличием незначительного количества распространенных сухих хрипов в легких при аускультации, что было расценено как проявление интеркуррентной ОРИ. Продолжительность респираторного заболевания составляла 8–10 дней. У остальных детей этой группы отклонений в состоянии здоровья не отмечалось. Нормализации изучавшихся показателей гемограммы, иммунного статуса и фагоцитоза не наблюдалось.

В динамике курса ИР было проанализировано состояние интерферонового статуса (табл. 2).

Анализ результатов показал, что **через 3 месяца от начала ИР уровень ИФНа у детей 1-й группы значительно увеличился и стал достоверно выше, чем у детей 2-й группы. Уровень ИФНу**

**у больных 1-й группы через 2 и 3 месяца от начала ИР препаратом ВИФЕРОН® также достоверно увеличился и стал значимо выше, чем у детей 2-й группы.** У детей, не получавших длительно ВИФЕРОН®, существенной динамики значений ИФНа и ИФНу не наблюдалось.

Таким образом, сравнение результатов исследования показателей интерфероногенеза у детей, получавших и не получавших ИР препаратом ВИФЕРОН®, убедительно показали положительное его влияние на интерфероновый статус больных ЦМВИ с СБО.

Помимо этого в динамике ИР анализировали уровень антицитомегаловирусных IgM- и IgG-антител у детей, получавших и не получавших ИР препаратом ВИФЕРОН® (табл. 3).

Результаты исследований показали, что специфические анти-IgM через 1, 2 и 3 месяца не были обнаружены ни у одного из наблюдавшихся детей независимо от того, получали или не получали реконвалесценты ВИФЕРОН®. Диагностически значимые титры специфических



Таблица 3. Динамика числа больных с положительными титрами специфических антител IgM и IgG к ЦМВ

Спец. антит.	Реконвалесценция		Через 1 мес. после начала ИР		Через 2 мес. после начала ИР		Через 3 мес. после начала ИР	
	1 гр. (n=35)	2 гр. (n=20)	1 гр. (n=30)	2 гр. (n=19)	1 гр. (n=27)	2 гр. (n=17)	1 гр. (n=23)	2 гр. (n=15)
IgM	100%	100%	-	-	-	-	-	-
IgG	100%	100%	19 (63%)	17 (89%)	-	9 (52,8%)	-	3 (20%)

анти-IgG через месяц от начала ИР сохранялись у 19 (63%) больных 1-й группы и 17 детей (89%) 2-й группы. При исследовании серологических маркеров ЦМВИ через 2 и 3 месяца от начала ИР у детей 1-й группы специфические анти-IgG-антитела не определялись. У детей контрольной группы, не получавших ВИФЕРОН®, через 2 месяца диагностически значимые титры специфических анти-IgG-антител определялись у 9 (52,8%) больных из 17 обследованных, а через 3 месяца продолжали сохраняться у 3 (20%) пациентов из 15 обследованных.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные клинические наблюдения позволили выявить типичный симптомокомплекс, характерный для острого периода приобретенной ЦМВИ с СБО у детей раннего возраста, позволяющий провести диагностический поиск с целью выявления причины рецидивирования СБО. **Данные иммунологических исследований свидетельствовали о том, что ЦМВИ с СБО у наблюдавшихся больных проявляла все признаки «оппортунической» инфекции, развиваясь на иммунодефицитном фоне.** В начальном периоде реконвалесценции сохранялись проявления вторичной иммунной недостаточности. Это явилось обоснованием для проведения ИР

препаратом ВИФЕРОН®. **Проведенное сравнительное исследование в двух группах детей, получавших в реабилитационном периоде терапию препаратом ВИФЕРОН® и не получавших этот препарат, показало достоверную эффективность курса иммунотерапии с включением препарата ВИФЕРОН®.** Об этом свидетельствовали отсутствие клинических признаков реинфекции ЦМВИ и появление других интеркуррентных ОРИ с рецидивом СБО, нормализация показателей Т-клеточного звена иммунитета, фагоцитарной активности нейтрофилов, повышение активности интерфероногенеза, исчезновение титров специфических антител после первого месяца курса ИР с включением препарата ВИФЕРОН®. В группе детей, не получавших ВИФЕРОН®, нормализации изучавшихся показателей не происходило, более того, у 9 (45%) детей отмечалось присоединение интеркуррентной ОРИ в течение 3 месяцев наблюдения.

Таким образом, **достигнутый положительный клинико-иммунологический эффект, хорошая переносимость препарата ВИФЕРОН® и отсутствие побочных реакций при использовании описанной методики ИР позволяют рекомендовать включение данного препарата в комплекс иммунореабилитационных мероприятий у детей с ЦМВИ, протекающей с синдромом рецидивирующей бронхиальной обструкции.**

### ЛИТЕРАТУРА:

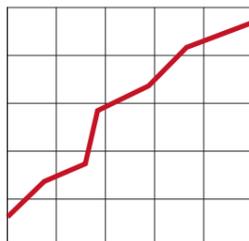
1. Малаховский Ю.Е. // Педиатрия. – 2000. – №1. – С. 83–87.
2. Таболин В.А., Володин Н.Н., Ильина И.Д. и др. // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 1994. – Т. 39. – №3. – С. 16–19.
3. Шахгильдян В.И. // Новый мед. журнал. – 1997. – №2. – С. 2–6.
4. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Чебуркин А.В. и др. // Цитомегаловирусная инфекция у детей раннего возраста. – М., 1999.
5. Ковалева Т.А. // Клинико-иммунологическая характеристика детей первого года жизни от матерей с цитомегаловирусной инфекцией: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 1995.
6. Самохин П.А. // Цитомегаловирусная инфекция у детей. – М., 1992.
7. Котлуков В.К., Блохин Б.М., Румянцев А.Г. и др. // Вопросы практической педиатрии. – 2006. – №3. – С. 30–34.
8. Сепиашвили Р.И. // 2-й Международный симпозиум «Реабилитация иммунной системы». – Цхалтубо, 1990. – С. 3–7.
9. Болезни органов дыхания у детей / Под ред. С.В. Рачинского и В.К. Таточенко. – М., 1987.
10. Петров Р.В. // Иммунология. – 1984. – №6. – С. 9–18.
11. Нестерова И.В., Шадрин С.А., Баюкина А.В. // Иммунология. – 2000. – №1. – С. 42–46.
12. Кистенева Л.Б., Лаврухина Л.А., Моргунов К.В. и др. // Педиатрия. – №2. – 1998. – С. 22–26.
13. Ющук Н.Д., Змызгова А.В., Тугутова И.В. и др. // Сов. мед. – 1990. – №7. – С. 11–14.
14. Пальцев М.А., Иванов А.А. // Межклеточные взаимодействия. – М., 1995.
15. Ющук Н.Д., Климова Е.А. // Рус. мед. журнал. – 2000. – Т. 8. – №17. – С. 672–678.
16. Феклисова Л.В., Шебекова В.М. // Педиатрия. – №6. – 2002. – С. 88–92.
17. Учайкин В.Ф., Смирнов А.В., Россина А.Л. и др. // Педиатрия. – №3. – 2003. – С. 23–27.
18. Малкова Е.М., Помогаева А.П., Кравец Е.Б. и др. // Педиатрия. – 2002. – №1. – С. 36–40.
19. Bogunewik K., Martin R., Martin D. // J. Allergy Clin. Immunol. – 1995. – Vol. 95. – P. 133–135.



# Распределение субъектов Российской Федерации по уровню заболеваемости детей (0–14 лет) астмой и астматическим статусом<sup>1</sup>

**П**оказатель ассоциированной с качеством атмосферного воздуха заболеваемости астмой и астматическим статусом детей регистрировался в четырех субъектах Российской Федерации на уровне от 13,3 до 72,2 дополнительных случаев на 100 тыс. детей соответствующего возраста: Алтайский край, Иркутская, Самарская, Челябинская области. В целом по Российской Федерации в динамике по сравнению с 2013 годом количество дополнительных случаев астмы, ассоциированных с загрязнением атмосферного воздуха, у детского населения снизилось более чем на 1000 случаев, однако все еще остается высоким.

**Количество заболевших бронхиальной астмой в мире за последние 25 лет увеличилось в 2 раза и составляет 300 млн человек<sup>2,3</sup>**



**К 2025 году количество заболевших бронхиальной астмой может вырасти еще на 100 млн человек<sup>3</sup>**



**Астма является причиной смерти каждого 250-го человека, погибающего в мире<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2014 году».

<sup>2</sup> World Health Organization, 2013.

<sup>3</sup> The Global Burden of Asthma Report, GINA, 2014.



**Если в семье болен хотя бы один родитель, то риск детского заболевания возрастает до 50%, если оба – до 70%<sup>3</sup>**



**24  
25  
26**



**Астма занимает 25-е место среди причин, приводящих к потере трудоспособности<sup>3</sup>**

**В России уровень смертности от бронхиальной астмы составляет 28,6 случая на 100 000 астматиков, что соответствует второму месту в мире<sup>3</sup>**



**Около 80% детских смертей при бронхиальной астме приходится на возраст от 11 до 16 лет<sup>2</sup>**



## Ольга Зайцева: «Пациенты с бронхиальной астмой могут покорять и олимпийские вершины»

ЗАСЛУЖЕННЫЙ ВРАЧ РОССИИ, ДОКТОР МЕДИЦИНСКИХ НАУК, ПРОФЕССОР, ЗАВЕДУЮЩАЯ КАФЕДРОЙ ПЕДИАТРИИ МГМСУ **ОЛЬГА ВИТАЛЬЕВНА ЗАЙЦЕВА** – ОДНА ИЗ ВЕДУЩИХ СПЕЦИАЛИСТОВ В СТРАНЕ ПО ПРОБЛЕМЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ. НАУЧНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ О. В. ЗАЙЦЕВОЙ ПОСВЯЩЕНЫ ВОПРОСАМ ДЕТСКОЙ АЛЛЕРГОЛОГИИ, ПУЛЬМОНОЛОГИИ, НЕФРОЛОГИИ, ПАТОЛОГИИ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА. ОНА НЕ ТОЛЬКО ОПЫТНЫЙ КЛИНИЦИСТ, НО И АВТОР БОЛЕЕ 300 НАУЧНЫХ РАБОТ. О ТОМ, КАК ОРГАНИЗОВАНО ЛЕЧЕНИЕ ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В НАШЕЙ СТРАНЕ, И О СВЯЗИ ЭТОГО ПОРОЙ ТЯЖЕЛОГО ХРОНИЧЕСКОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ С ОСТРЫМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ВИРУСНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ ОЛЬГА ВИТАЛЬЕВНА РАССКАЗАЛА В ИНТЕРВЬЮ НАШЕМУ ИЗДАНИЮ.



**Ольга Витальевна, скажите, пожалуйста, как вы давно занимаетесь проблемой бронхиальной астмы? Каких результатов вам удалось за это время достичь?**

Проблемой бронхиальной астмы я занимаюсь больше 20 лет. Многолетние клинические наблюдения, научные исследования, общение с коллегами, в том числе и из-за рубежа, позволили приобрести опыт и знания. Этому заболеванию была посвящена моя докторская диссертация, есть несколько изобретений, научное открытие «Закономерность нарушения спектра интерферонов крови у детей при бронхиальной астме». Известно, что противинфекционный иммунитет у детей-астматиков несовершенен, поэтому

они часто болеют респираторными инфекциями. С другой стороны, очевидно, что присоединение респираторной инфекции ухудшает течение астмы, нередко вызывая тяжелые обострения – приступы удушья. Бронхиальная астма – это тяжелое заболевание, «болезнь, которая душит».

В основе патогенеза детской астмы лежит аллергическая реакция первого типа – атопия. Аллергических заболеваний сейчас, к сожалению, много, частота их неуклонно растет во всем мире. Но бронхиальная астма – самое тяжелое из них. Ребенок с неконтролируемой астмой не может заниматься спортом, не может хорошо учиться, он не может спать ночью. При определенных обсто-

ятельствах астма может стать жизнеугрожающим заболеванием. Только адекватная терапия позволяет сохранить качество жизни пациента.

**Ольга Витальевна, вы сказали, что уровень заболеваемости сейчас растет. С чем вы это связываете?**

Я не могу вам однозначно ответить на этот вопрос. Существует много гипотез, почему повсеместно увеличивается количество аллергий. Причем в цивилизованном мире, в развитых странах, по статистике, частота заболеваний выше.

Есть, например, гигиеническая теория: мы живем в стерильно чистом мире, организму уже не надо бороться с таким количеством внешних угроз, как несколько веков назад, иммунитет начинает атаковать клетки собственного организма.

При этом ни одна теория не отвечает на все вопросы, связанные с распространенностью и особенностями проявлений аллергических заболеваний.

Поэтому мы лишь констатируем: в настоящее время во всем цивилизованном мире наблюдается «эпидемия» аллергических заболеваний.

**Какие можно выделить особенности течения бронхиальной астмы у современных детей?**

Сейчас заболевание протекает намного легче, чем до 1995 года, когда была разработана новая стратегия профилактики и лечения астмы, состоящая в длительном приеме противовоспалительных и некоторых других препаратов, снижающих частоту обострений заболевания и улучшающих его течение. Был разработан и опубликован документ международной программы GINA – «Глобальная стратегия по лечению и профилактике бронхиальной астмы» (последняя редакция документа была в 2014 году). Фактически противовоспалительная терапия стала прорывом в лечении заболевания. Поэтому сейчас существенно меньше «тяжелых» пациентов с бронхиальной астмой.

**Есть ли в России какие-то особенности организации помощи таким пациентам?**

Терапия астмы в России соответствует международным стандартам. С коллегами за рубежом мы сейчас говорим на одном языке. Существуют общемировые тенденции, которых придерживаются все цивилизованные страны, и в этом отношении мы – одна из них. Наши специалисты используют и терапевтические, и профилактические мероприятия: у нас, например, эффективно работают астма-школы в больницах, в поликлиниках, при

аллергоцентрах, где проводят образовательные программы для родителей и детей старшего возраста. Все дети с бронхиальной астмой наблюдаются аллергологами, получают лечение за счет средств обязательного медицинского страхования – а оно достаточно дорогостоящее.

Образовательный компонент важен в лечении любого хронического заболевания, в том числе астмы. Ее вылечить нельзя, но с ней можно научиться жить полноценной жизнью: перевести в состояние стойкой ремиссии (контроля над течением) с помощью медикаментов, а потом поддерживать достигнутые результаты.

Основными направлениями лечения бронхиальной астмы являются: устранение воздействия причинных факторов (факторов, вызвавших аллергический процесс); фармакотерапия острого периода болезни; базисная (профилактическая, контролирующая) терапия, аллергенспецифическая терапия; реабилитация и обучение пациентов. При фармакотерапии бронхиальной астмы оптимален ступенчатый подход, который включает в себя уменьшение или увеличение фармакотерапии в зависимости от выраженности симптомов. В комплексной терапии возможно использование немедикаментозных методов, хотя эффективность некоторых из них дискуссионна.

Существует много гипотез, почему повсеместно увеличивается количество аллергий. Причем в цивилизованном мире, в развитых странах, по статистике, частота заболеваний выше



Цель терапии – сделать так, чтобы у пациента было нормальное качество жизни. И это достижимо: мы знаем, что, например, многие известные спортсмены страдают бронхиальной астмой, однако это не мешает им покорять олимпийские вершины. Это возможно при правильном контроле над течением заболевания.

Если речь идет о лечении ребенка, то есть масса нюансов, которым надо обучить его родителей: как пользоваться ингалятором, как пользоваться небулайзером, какие и когда лекарства давать, как правильно питаться, когда стоит беспокоиться, как избежать контактов с аллергенами либо уменьшить их, как вести мониторинг астмы у детей.

В семьях детей с бронхиальной астмой есть пикфлоуметры – приборы, которые отслеживают течение заболевания и позволяют контролировать состояние бронхов: есть обструкция или нет, если есть, то насколько она выражена. Все это мы учим в астма-школах.

**Скажите, а можно ли при современном уровне медицины пациенту с бронхиальной астмой достичь качества жизни здорового человека?**

Конечно! У меня есть, например, пациент-подросток с тяжелой астмой, который занимается горными лыжами и получил прошлой зимой в Канаде восемь золотых медалей! Другой мой пациент страдает астмой с раннего возраста, при этом играет в большой теннис и участвует в международных соревнованиях.

**Насколько обременительна для пациента ежедневная терапия астмы?**

Обыденное – самое сложное. Терапия астмы требует дисциплины: некоторые могут элементарно забыть выполнить простейшую процедуру, другие перестают принимать препарат через две недели, когда исчезают симптомы. Приходится объяснять, что исчезновение симптомов – это еще не признак стойкой ремиссии, что нужно продолжать прием препаратов, нужно продолжать записывать показания, вести дневник...

**Насколько острые респираторные вирусные инфекции опасны для пациента с бронхиальной астмой?**

Частые респираторные инфекции способны спровоцировать обострение бронхиальной астмы. Течение ее практически всегда ухудшается на фоне вирусной инфекции. В медицинской практике есть такое понятие – вирус-инфицированная астма. Это атопическая астма, но ее

## Цель терапии бронхиальной астмы – сделать так, чтобы у пациента было нормальное качество жизни. И это достижимо при правильном контроле над течением заболевания

течение спровоцировано или осложнено вирусной инфекцией. Более того, пациенты с бронхиальной астмой, как правило, предрасположены к вирусным инфекциям. Получается замкнутый круг: астма создает благоприятный фон для развития инфекции, а инфекции ухудшают течение астмы.

Каждое обострение – тяжелые приступы одышки, удушья, которые порою требуют госпитализации. В свете этого важны как профилактика, так и своевременное лечение острых респираторных вирусных инфекций. Мы знаем, что клинические проявления респираторных инфекций начинаются, как правило, через 2 дня после инфицирования. Поэтому очень важно начать лечение ОРВИ при первых его проявлениях.

**Какие препараты профилактики и лечения острых респираторных вирусных инфекций вы рекомендуете пациентам с бронхиальной астмой?**

Препараты интерферона. И наиболее изученный из них – препарат ВИФЕРОН®. Это один из самых эффективных препаратов. Важно, что это рекомбинантный интерферон – он исключает возможные негативные эффекты, которые могут проявиться при использовании интерферона, полученного из донорской крови. ВИФЕРОН® также содержит антиоксиданты (токоферол и аскорбиновую кислоту), которые существенно повышают эффективность интерферонотерапии и не допускают развития побочных эффектов.

Важно и то, насколько удобна форма препарата: когда дети болеют, они, как правило, не хотят ни есть, ни пить. Дать лекарство перорально в такой ситуации им бывает очень сложно. Спасают свечи ВИФЕРОН®, которые можно поставить всегда. Мазь и гель обладают замечательным профилактическим эффектом при обработке слизистой носа и горла, в то время как аналогичные препараты интерферона в каплях обладают менее пролонгированным действием. При ОРВИ мы никогда не используем препараты в инъекциях: это небезопасный метод лечения.

**Как вы оцениваете дальнейшие перспективы применения интерферона в лечении аллергических реакций, вызывающих астму?**

В последние годы проводятся исследования по применению интерферона в различных новых нозологиях. Так, американские ученые обнаружили, что интерферон альфа способен блокировать и подавлять процессы, запускающие аллергические реакции. На основании этого исследования даже было высказано предположение, что использование интерферона альфа в будущем может быть эффективно в терапии аллергии и астмы. Но это только начало очень большого пути, и потребуются еще немало времени и исследований, чтобы развить это перспективное направление.

Пока у нас нет оснований однозначно утверждать, что интерферон альфа влияет непосредственно на лечение астмы, но мы можем уверенно говорить, что он может опосредованно облегчить ее течение в том случае, если болезнь сопровождается вирусной инфекцией.

Российский препарат ВИФЕРОН®, в состав которого входят рекомбинантный интерферон альфа 2-b и комплекс антиоксидантов, усиливающих активность интерферона, успешно применяется в российской клинической практике уже более 17 лет. Когда мы начинали применять данный препарат при лечении детей-атопиков, мы не могли не опасаться аллергических реакций, но практика показала, что аллергических реакций и побочных эффектов у детей практически не возникает.

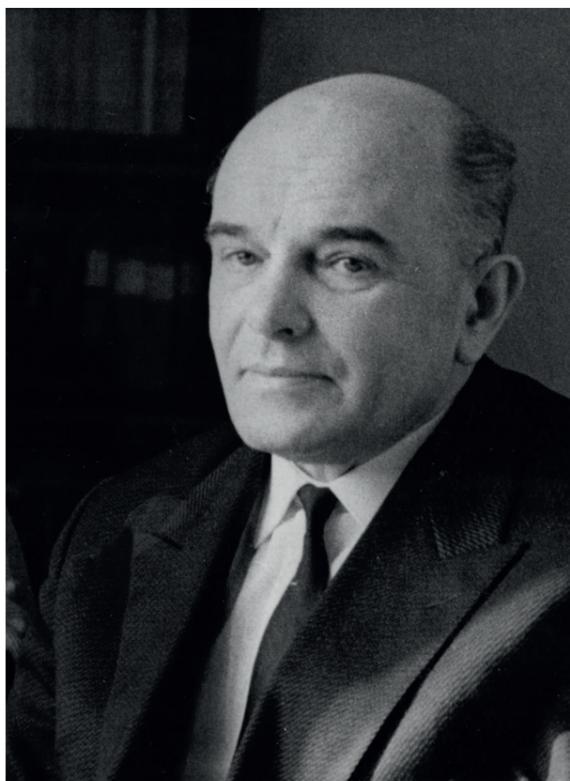
Препарат существенно улучшает степень контроля над течением заболевания, так как обладает мощным противовирусным эффектом, что позволяет бороться с респираторной инфекцией, которая зачастую является триггером развития приступов бронхиальной астмы. ВИФЕРОН® помогает устранить инфекцию (а иногда и предупредить), делая, таким образом, терапию астмы более эффективной, и облегчает задачу врача – улучшить качество жизни пациента с астмой до уровня здорового человека.





## Жизнь ради науки

ОДИН ИЗ КРУПНЕЙШИХ СОВЕТСКИХ ВИРУСОЛОГОВ, АКАДЕМИК АМН СССР, ЛАУРЕАТ ГОСУДАРСТВЕННОЙ ПРЕМИИ СССР, УЧАСТНИК БЛЕСТЯЩЕЙ ЭКСПЕДИЦИИ ВИРУСОЛОГОВ В ТАЙГУ ДАЛЬНЕГО ВОСТОКА, ГДЕ БЫЛА УСТАНОВЛЕНА ПРИРОДА СМЕРТЕЛЬНОГО НА ТОТ МОМЕНТ ЗАБОЛЕВАНИЯ — КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА... **ВАЛЕНТИН ДМИТРИЕВИЧ СОЛОВЬЕВ** СТАЛ ОДНИМ ИЗ ОСНОВОПОЛОЖНИКОВ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ВИРУСОЛОГИИ. НАЧАТЫЕ ПОД ЕГО РУКОВОДСТВОМ ИССЛЕДОВАНИЯ СИСТЕМЫ ИНТЕРФЕРОНОВ ЧЕЛОВЕКА И ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ ИФН ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СТАЛИ НАСТОЯЩИМ ПРОРЫВОМ В МЕДИЦИНСКОЙ НАУКЕ. ОНИ НЕ ТОЛЬКО ПОЗВОЛИЛИ СУЩЕСТВЕННО СНИЗИТЬ ЛЕТАЛЬНОСТЬ ОТ СЕПСИСА НОВОРОЖДЕННЫХ, НО И В ДАЛЬНЕЙШЕМ СТАЛИ БАЗОЙ ДЛЯ ОТКРЫТИЯ НОВЫХ СПОСОБОВ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА В БОРЬБЕ С РАЗЛИЧНЫМИ ВИРУСНЫМИ И ВИРУСНО-БАКТЕРИАЛЬНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ И ДРУГИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ.



**В**алентин Дмитриевич Соловьев родился в Екатеринбурге (тогда — Свердловске) 10 сентября 1907 года, детство и юность провел на Урале, там же учился — в 1932 году закончил Пермский медицинский институт. Перспективного выпускника, подававшего надежды, направили в столицу — юноша поступил в аспирантуру Института микробиологии Наркомпроса РСФСР. А после получил работу в том же вузе, стал старшим научным сотрудником. В 1936 году успешно защитил диссертацию, получил звание кандидата медицинских наук.

На тот момент, в 30-х годах XX века, вирусология была совсем еще молодой областью медицины — ведь само существование вирусов было очевидно доказано лишь в конце XIX века. Поэтому область исследований была непомер-

но широкой — медицинской науке еще только предстояло внести ясность во многие вопросы: какие именно болезни вызываются вирусами, что служит их источниками, какие наиболее эффективные способы борьбы с ними? Так что уже на следующий год после защиты молодой к.м.н. отправился в возглавляемую известным вирусологом Львом Александровичем Зильбером экспедицию на Дальний Восток, в глухую тайгу, чтобы исследовать таинственное весенне-летнее заболевание — клещевой энцефалит. Впервые ученым удалось получить данные по условиям циркуляции вируса в природных очагах болезни. В 1941 году вирусологи получили за эту работу Государственную премию СССР. Но еще раньше, в 1939 году, Валентин Дмитриевич организовал и возглавил лабораторию энцефалитов в Центральном институте эпидемиологии и микробиологии. Впоследствии именно эта лаборатория в результате последовательно

развития была преобразована в Институт эпидемиологии и микробиологии имени Н.Ф. Гамалеи АМН СССР, а Соловьев в 1963 году возглавил в нем отдел противовирусного иммунитета.

В 1942 году Валентин Дмитриевич защитил докторскую диссертацию на тему «Весенне-летний клещевой энцефалит»; через два года была издана его монография с тем же названием. Ученый обобщил результаты экспедиции и экспериментов по теме, так что на свет появилось первое в отечественной научной литературе всестороннее освещение проблемы энцефалита. Примерно в тот же период, в 1940-х годах, Валентин Дмитриевич принимает деятельное участие в создании Института вирусологии им. Д.И. Ивановского АМН СССР. Заведует там лабораторией гриппа, официальная его должность в институте на тот момент — заместитель директора по науке. Грипп, его возбудители, его развитие тоже входили в сферу научных интересов Валентина Дмитриевича. В 1958 году вышла в свет монография «Учение о гриппе» (В.М. Жданов, В.Д. Соловьев, Ф.Г. Эпштейн, «Медгиз», Москва), которая позже была переведена на ряд иностранных языков.

Валентин Дмитриевич Соловьев никогда не был «узким» специалистом, глубоко погруженным исключительно в одну тему, — его обширные познания, стремление к новым открытиям и талант ученого-исследователя позволяли ему заниматься несколькими проблемами вирусологии одновременно. Оспопрививание, бешенство, полиомиелит, кишечные и респираторные вирусные инфекции — все это входило в сферу его научных интересов. Кроме того, он стал одним из основателей нового направления в отечественной вирусологии — исследований по проблемам противовирусной резистентности клеток и вирусной цитопатологии.

Но кроме собственной исследовательской деятельности он думал и о будущем медицинской научной отрасли. Ведь для того, чтобы вирусология развивалась, необходимо было создать условия — поддерживать уже действующие направления, искать новые, создавать кадровый резерв, находить и готовить молодых и талантливых ученых, которые смогут прийти на смену своим учителям и первооткрывателям. И поэтому важно было обеспечить условия для систематического, качественного и углубленного образования будущих вирусологов. Нужна была сама высокая организация науки на всех уровнях — от экспериментов в лаборатории до

производства лекарственных средств. Валентин Дмитриевич старался внести свой вклад, он активно участвовал в организации института вирусных препаратов Минздрава СССР, работал в НИИ стандартизации и контроля медицинских биологических препаратов имени Л.А. Тарасевича. Именно Валентин Дмитриевич создал, а до 1981 года и возглавлял первую в стране кафедру вирусологии — в Центральном институте усовершенствования врачей, так что благодаря его работе были подготовлены тысячи высококвалифицированных специалистов.

Увлеченность любимым делом позволяет делать больше, чем кажется возможным. Эксперт ВОЗ, соредатор отдела «Вирусология» Большой медицинской энциклопедии, многолетний заместитель главного редактора журнала «Вопросы вирусологии», член Президиума АМН СССР, с 1968 по 1976 год — академик-секретарь Отделения гигиены, микробиологии и эпидемиологии — все это один и тот же человек, Валентин Дмитриевич Соловьев. Разумеется, такое усердие не могло оставаться незамеченным: за свою жизнь Соловьев получил множество наград — орден Ленина, Октябрьской Революции, Трудового Красного Знамени (дважды), «Знак Почета» и медали. Первый орден Трудового Красного Знамени он получил за успешное выполнение заданий Наркомздрава СССР и Главного Военно-санитарного управления на фронтах Великой Отечественной войны.

«В.Д. Соловьев стоял у истоков отечественной и мировой вирусологии, и поэтому неудивительно, что практически в каждый ее раздел им внесен выдающийся вклад», — писал журнал «Вопросы

**В.Д. Соловьев настолько хорошо понимал, что происходит в системе интерферонов, что мог прогнозировать результаты экспериментов**



## В.Д. Соловьев стоял у истоков изучения возрастных особенностей системы интерферона. Открытия, сделанные группой ученых под его руководством, стали прорывом в лечении новорожденных

вирусологии» 20 августа 1986 года, подводя итоги деятельности Валентина Дмитриевича.

Путь блистательного ученого закончился. Но остались его работы, его исследования, остался его огромный вклад в становление отечественной вирусологии – и в ее развитие: труд Валентина Дмитриевича и сегодня живет в работах его многочисленных учеников, которые с восхищением и благодарностью вспоминают своего учителя.

Сотрудник, а впоследствии заведующий лабораторией онтогенеза и коррекции системы интерферона Валентина Васильевна Малиновская так рассказывает о своем наставнике: «Это необыкновенный по силе характера человек. Он настолько понимал все, что происходит в системе интерферонов, что мог прогнозировать те или иные результаты экспериментов. И конечно, очень важно, что с ним можно было говорить на одном языке. Подобное понимание очень ценно как для ученого, так и просто в общении между людьми, которые связаны общим делом. Сила его личности, сила его интеллекта до сих пор помогают мне в тех или иных жизненных ситуациях. Иногда я мысленно советуюсь с ним, думаю: «А как бы он поступил в этом случае?» Безусловно, он повлиял и на мое формирование как человека, и на мое развитие как ученого. Только в работе с таким человеком можно понять всю важность своего дела, важность науки».

Исследования системы интерферонов человека в отделе противовирусного иммунитета Института эпидемиологии и микробиологии имени Н.Ф. Гамалеи под руководством Валентина Дмитриевича начали проводить в конце 1960-х годов.

В 1966–1967 годах впервые в мировой практике препараты интерферона были использованы для профилактики гриппа. В 1970 году в соавторстве с Тагиром Абдуллаевичем Бектемировым Валентин Дмитриевич Соловьев написал и издал монографию «Интерферон в теории и практике медицины», отмеченную премией имени Д.И. Ивановского АМН СССР, дважды переизданную, переведенную и издаваемую за рубежом.

Академик В.Д. Соловьев совместно с академиком Т.А. Бектемировым стоял у истоков изучения возрастных особенностей интерферона. В процессе изучения была отмечена уникальная особенность: организм новорожденного вырабатывает столько же интерферона, сколько и организм взрослого человека, но при этом дети первого года жизни болеют так же тяжело, как и дети от года до трех лет, когда выработка интерферона значительно снижается. Это стало фундаментом для разработки нового направления в изучении возрастных особенностей системы интерферона в онтогенезе, которая была продолжена в лаборатории «Онтогенеза и коррекции системы интерферона» под руководством В.В. Малиновской. Эта работа привела к важным открытиям в области лечения самых незащищенных пациентов – новорожденных детей. Ученым удалось обнаружить, что у детей первого года жизни и у взрослых образуются различные по молекулярному составу, гидрофобным и противовирусным свойствам интерфероны: у новорожденных интерфероновая активность направлена не столько на борьбу с вирусами, сколько на дифференциацию и развитие клеток. Также выяснилось, что выработка интерферонов зависит от перекисного окисления липидов (когда оно активно, интерферона вырабатывается мало) и от антиоксидантов. Кроме того, результаты экспериментов показали, что применение интерферона в сочетании с витамином Е увеличивает противовирусное действие в 5 раз.

В 1980-х годах эти открытия получили применение в клинической практике, и результат был потрясающим. Одной из значимых проблем неонатологии того времени был сепсис новорожденных и высокая смертность от него. Этой

проблемой занимался великий ученый и выдающийся врач Станислав Яковлевич Долецкий, который искал эффективные пути спасения своих маленьких пациентов. Он обратился к Валентину Дмитриевичу Соловьеву и Валентине Васильевне Малиновской, чтобы изучить хирургический сепсис у новорожденных и найти возможности его лечения с использованием интерферона. Поскольку интерфероновая система младенцев несовершенна, для них очень важны противовирусные и иммуномодулирующие эффекты интерферона. Не менее важно было найти нетравматичный способ доставки препарата. Применение интерферона ректально в комплексе с витамином Е внутримышечно дало поразительные результаты. Как пишет в своей кандидатской диссертации участница исследований Галина Дмитриевна Марченко: «Включение в программу антисептической терапии концентрированного человеческого лейкоцитарного интерферона, вводимого интра ректально, в сочетании с внутримышечными инъекциями витамина Е снизило число внутрибольничного инфицирования ОРВИ в 2,5 раза, число осложнений основного заболевания – в 2 раза; сократило сроки пребывания в стационаре в среднем на 13 койко-дней. Комплексный подход к изучаемой проблеме позволил снизить летальность при сепсисе новорожденных в 2,9 раза».

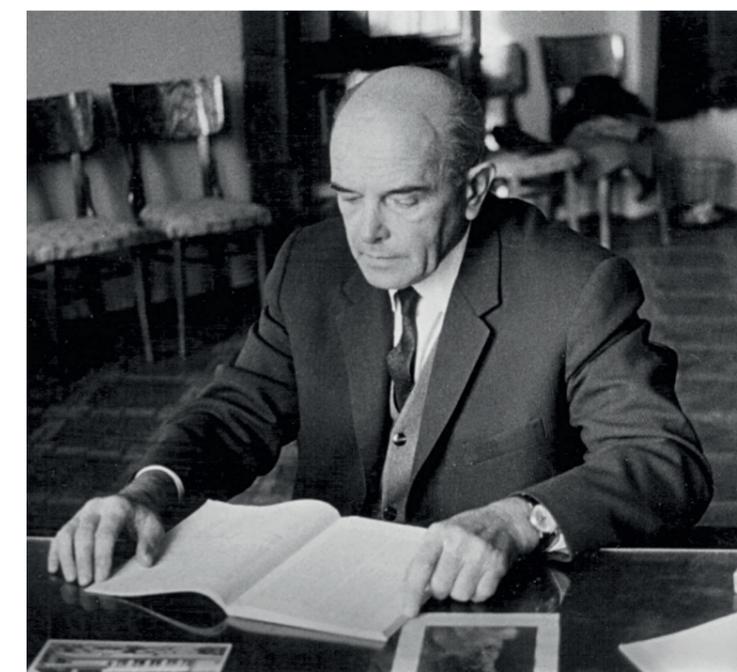
В 1987 году было получено авторское свидетельство о регистрации изобретения «Способ лечения острой хирургической инфекции у недоношенных и новорожденных детей». Вместе с Валентином Дмитриевичем там значились имена В.В. Малиновской, С.Я. Долецкого, Г.Д. Марченко, А.В. Араповой, В.П. Кузнецова – активных участников исследований.

Последовавшее изучение взаимодействия интерферона с антиоксидантами показало, что витамин Е наиболее эффективно взаимодействует с интерферонами в сочетании с витамином С, который сам по себе обладает противовирусными свойствами. Оказалось, что сочетание витаминов С и Е эффективнее увеличивает выработку интерферонов, чем суммарная активность каждого из витаминов в отдельности. Таким образом, группа ученых, начинавшая свою работу под руководством В.Д. Соловьева, пришла к созданию препарата на основе человеческого рекомбинантного интерферона альфа 2-в в комплексе с антиоксидантами (витамины С и Е) в форме суппозитория. Безопасность препарата была доказана клинически. Поэтому он дол-

гое время был единственным в своей категории препаратом, разрешенным к использованию при лечении новорожденных детей, включая недоношенных, а также беременных женщин – зачастую единственным их шансом на спасение.

Однако, как показывает время, научному сообществу предстоит еще множество прорывов в изучении и использовании интерферонов. За последние годы были проведены клинические исследования, которые доказали, что препараты интерферона эффективны не только для блокирования различных вирусов – они в целом положительно влияют на иммунную систему. А это значит, что препараты интерферона можно применять при лечении смешанных и бактериальных инфекций, а также ряда заболеваний, связанных с нарушением иммунитета – например, при аллергии и бронхиальной астме, а также для лечения осложнений, вызванных сочетанием этих заболеваний с ОРВИ и другими инфекциями.

Таким образом, Валентин Дмитриевич не только внес огромный вклад в развитие вирусологии – он стоял у истоков целого направления в этой науке. Ученые, которые начинали исследования системы интерферонов под руководством В.Д. Соловьева, продолжают эту работу и по сей день. Передают накопленные знания своим ученикам. Постоянно совершают все новые и новые открытия в области применения интерферонов. И работа по их изучению еще далеко не окончена.





## Скрытые аллергены

Совместными усилиями группы специалистов из Института иммунологии ФМБА России и Московского государственного медико-стоматологического университета были собраны и проанализированы научные данные о современном представлении природы аллергенов, даны определение и клиническая значимость скрытых аллергенов, а также представлен клинический разбор аллергической реакции на скрытый аллерген в составе препарата, содержащего интерферон в комплексе с таурином и анестезином.

«Скрытый аллерген – это незаметный аллерген, нуждающийся в выявлении и верификации. (...) В последние годы в клинической практике все чаще встречаются системные аллергические реакции на скрытые аллергены в составе комбинированных лекарственных препаратов, содержащих компоненты различной химической структуры. (...) Такие комплексные препараты могут одновременно содержать и антибиотики, и противовоспалительные средства, и местные анестетики и т. д. (...)»

В качестве примера развития аллергических реакций на скрытый аллерген авторами исследования приведен препарат, содержащий интерферон в комплексе с анестезином и таурином. В ходе разбора клинических случаев было выявлено, что анестезин (син.: анесталгин, этиламинобензоат, бензокаин, топаналгин и др.) с большей вероятностью вызовет аллергическую реакцию при частом и/или длительном применении препаратов, содержащих анестезин у больных с заболеваниями ЖКТ, сопровождающимися болевым синдромом, при невралгиях, головной боли и т. п.

К скрытому лекарственному аллергену, согласно результатам исследования, также относится и таурин, имеющий перекрестные реакции с сульфопрепаратами, так как в своей молекуле содержит сульфогруппу  $SO_3H$ .

### Примеры препаратов, содержащих анестезин:

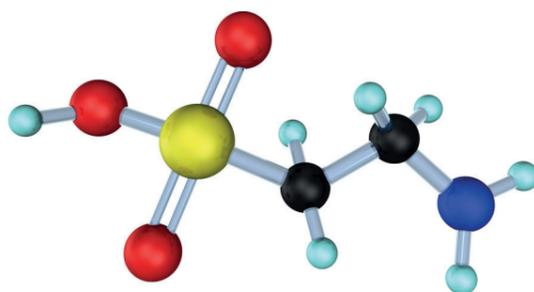
- Генферон (анестезин, таурин и интерферон)
- Анбитал (анестезин и фенобарбитал)
- Белластезин (анестезин и экстракт красавки)
- Павестезин (анестезин и папаверина гидрохлорид)
- Анестезол (бензокаин, висмута субгалат, цинка оксид и ментол)
- Меновазин (ментол, бензокаин и прокаин)

### Анестезин имеет перекрестные реакции со следующими лекарственными средствами:

- Аминометилбензойная кислота (ингибитор фибринолиза)
- Сульфаниламиды (антибактериальные препараты)
- Гидрохлортиазиды (мочегонное ЛС)
- Прокаинамид (антиаритмическое ЛС)
- Сульфонилмочевина (противодиабетические ЛС)
- Аминосалициловая кислота (антибактериальные ЛС)
- Анилиновые красители

### Примеры препаратов, содержащих таурин, одновременное применение которых с сульфопрепаратами нежелательно:

- Генферон (таурин, анестезин и интерферон)
- Генферон Лайт (таурин и интерферон)
- Торасемид (диуретик)
- Фуросемид (диуретик)
- Сульфаниламиды (антибактериальные ЛС)



### ОТВЕТЫ НА КРОССВОРД НА СТР. 48

#### ПО ГОРИЗОНТАЛИ:

4. Ординатор. 9. Военврач. 10. Капилляр. 11. Шкала. 12. Пирке. 13. Правило. 17. Дантист. 22. Аллерген. 23. Вайоминг. 24. Вестибюль.

#### ПО ВЕРТИКАЛИ:

1. Дренаж. 2. Ангионевротический. 3. Состав. 5. Глотка. 6. Канюля. 7. Галкин. 8. Пиявка. 13. Плед. 14. Отит. 15. Анализ. 16. Экзема. 18. Ишемия. 19. Зрение. 20. Герпес. 21. Кашель.

## В Японии оценили преимущества суппозиторий с интерфероном альфа

В мае 2014 года американский «Журнал исследований интерферона и цитокинов» (Journal of Interferon & Cytokine Research) опубликовал данные рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, которое проводилось в отделении гастроэнтерологии и гепатологии Общественного медицинского центра Осаки (Япония). Основной целью этого исследования была оценка противовирусного действия и безопасности ректальных суппозиторий на основе интерферона альфа, а также изучение патобиологических эффектов, вызываемых ректальным введением ИФН.

Японские коллеги высоко оценили преимущества ректального способа доставки интерферона. В результате лечения у 93% пациентов, страдающих

гепатитом С, наблюдалось подавление репликации HCV. Также была отмечена безопасность данного метода лечения – ни у кого из пациентов не наблюдалось нежелательных явлений со стороны центральной нервной и кровеносной систем. Японские ученые сделали вывод, что суппозитории с интерфероном могут рассматриваться как новый способ клинического применения лекарственного вещества с интерфероном.

**Эффективность ректального способа введения препаратов интерферона на примере применения препарата ВИФЕРОН® хорошо изучена в России, подтверждена многочисленными исследованиями российских ученых, а также их зарубежных коллег, к которым теперь присоединились и японские специалисты.**

## В США получили доказательство целесообразности включения интерферона альфа в терапию аллергии и астмы

Джонатан П. Хубер (Jonathan P. Huber), Иларио Х. Рамос (Hilario J. Ramos), Мишель А. Гилл (Michelle A. Gill) и Дж. Дэвид Фаррар (J. David Farrar) – группа ученых Департамента иммунологии Юго-Восточного медицинского центра Университета Техаса (США) в 2010 году опубликовала результаты исследования, которое проводилось при поддержке Национального Института здоровья / Национального института инфекционных и аллергических болезней. По итогам исследования журнал «Иммунология» (The Journal of Immunology) опубликовал статью «Новейшие технологии: интерферон типа I затрагивает стабильность и функции Th2-клеток человека ослаблением GATA3» (Type I interferon reverses human Th2 commitment and stability by repressing GATA3). Целью исследования было определение значения интерферона I типа (ИФН-альфа) в патогенезе различных аллергических заболеваний, в том числе бронхиальной астмы.

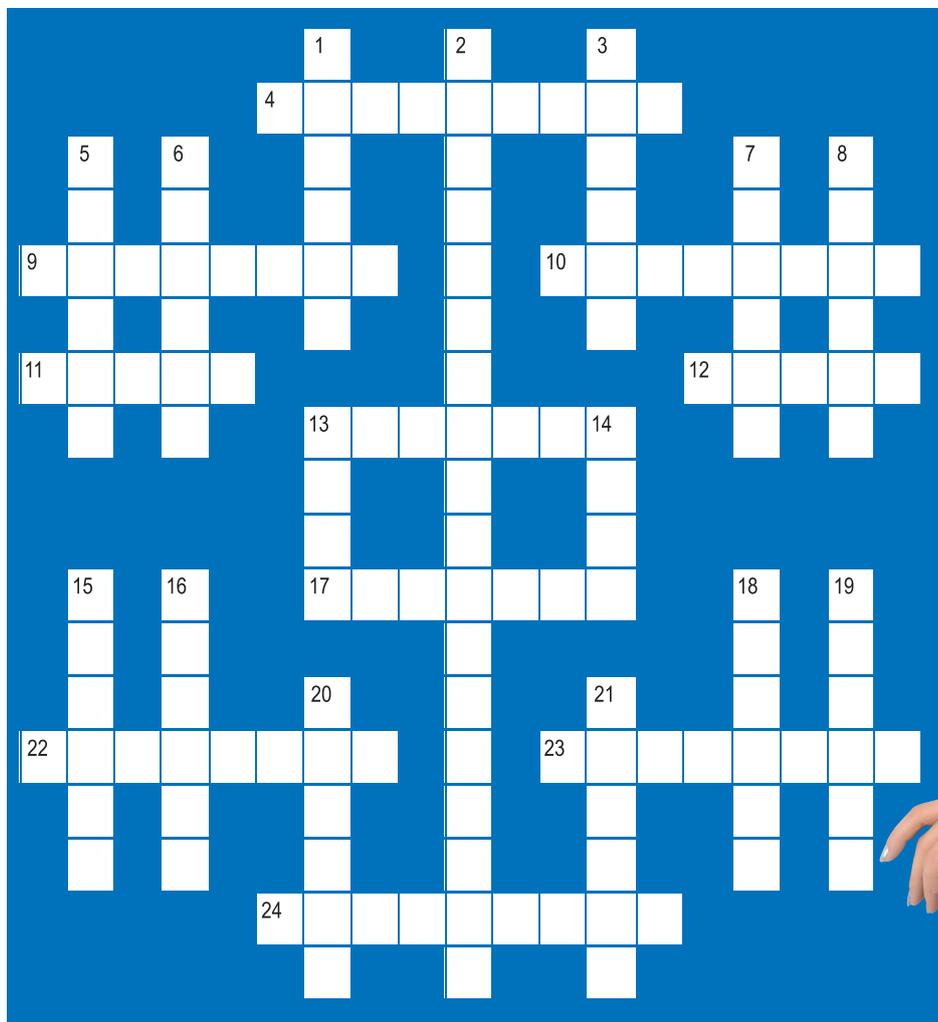
Как известно, у лиц с генетической предрасположенностью Т-хелперы 2-го типа провоцируют атипичный ответ на обычно безвредные материалы: частички кожи животных, пыльцу и частички пыли. Т-хелперы 2-го типа провоцируют эти процессы посредством избирательной секреции группы ци-

токинов, включая IL-4, IL-5, IL-13, а в некоторых случаях и IL-9 и IL-10. Сообщая эти цитокины совершают цепочку событий, приводящих к возникновению воспаления в местах контакта с аллергеном, таких как легкие в случае с астмой. В ходе исследования ученые выявили, что интерферон альфа, помимо стимуляции Т-хелперов 1-го типа, отвечающих в том числе за иммунный ответ по клеточному типу, также блокирует синтез молекул GATA3 (семейство транскрипционных факторов), главным свойством которых является запуск иммунитета по аллергическому типу. Таким образом, ученые доказали, что блокирование молекул GATA3 приводит к избирательному подавлению синтеза основных цитокинов Т-хелперами 2-го типа, отвечающими за развитие аллергической реакции.

**В заключении авторы статьи отмечают, что интерферон альфа, который широко используется в качестве противовирусного средства для лечения различных инфекционных заболеваний, обретает новое применение. Ученые предполагают, что интерферон альфа будет востребован в качестве лекарственного средства для лечения различных аллергических реакций, в том числе бронхиальной астмы.**



## Кроссворд



### ПО ГОРИЗОНТАЛИ:

**4.** Врач, непосредственно лечащий больных в стационаре. **9.** Военно-служащий с высшим медицинским образованием, занимающий врачебную должность. **10.** Самый тонкий кровеносный сосуд в организме. **11.** ...Апгар. **12.** Накожная диагностическая аллергическая проба для определения инфицированности туберкулезом или послевакциной аллергии. **13.** Пункт из «кодекса» поведения больного в стационаре. **17.** Зубной врач. **22.** Вещество, вызывающее возмущенную реакцию иммунной системы. **23.** Штат в США, давший название одному из штаммов вируса гриппа. **24.** Просторное

помещение для посетителей на входе в больницу.

### ПО ВЕРТИКАЛИ:

**1.** Метод осушения ран (полостей тела), выведения из них жидкого отделяемого с помощью трубок, резиновых или марлевых полосок. **2.** Отек Квинке – это ... отек. **3.** Описание компонентов лекарственного средства. **5.** Начальная часть пищеварительного тракта; одновременно является частью верхних дыхательных путей, соединяя полость носа с гортанью. **6.** Полая трубка, вставляемая в полый орган тела (например, в мочевой пузырь или кровеносный сосуд) для введения или

отвода жидкостей. **7.** Российский актер, исполнивший роль доктора Гордеева в телесериале «Я лечу». **8.** Инструмент гирудотерапии. **13.** Поможет согреться при гриппе и простуде. **14.** Группа болезней, объединяющая воспалительные заболевания различных отделов уха. **15.** Общий, клинический, биохимический... **16.** Дерматологическое заболевание поверхностных слоев кожи, часто аллергенного характера. **18.** Уменьшение кровоснабжения участка тела, органа или ткани вследствие ослабления или прекращения притока к нему артериальной крови. **19.** Проверяют у офтальмолога. **20.** «Ползущий» вирус. **21.** Один из симптомов ОРВИ.