

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ И ФАРМАЦЕВТОВ

Вестник

Ежеквартальное
издание

№ 2
2018

ФЕРОНА



Защита в высокий *эпидемический* сезон

ВИФЕРОН®: АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ТЕРАПИИ ГРИППА И ОРВИ



Уважаемые коллеги!

Этот номер журнала «Вестник Ферона» мы посвятили профилактике и лечению ОРВИ и гриппа – самым распространенным инфекционным заболеваниям.

Только в 2017 году в России было зарегистрировано более 31 млн случаев заболевания гриппом и ОРВИ. До 5 млн человек в мире ежегодно переносят грипп в тяжелой форме, около 700 тыс. пациентов погибают. При этом опасность представляет не только само заболевание, но и осложнения, которые оно может за собой повлечь. И, конечно, самыми незащищенными от этих инфекций являются дети и беременные женщины. Это связано, во-первых, с физиологическими особенностями иммунитета у этих групп пациентов, а во-вторых, с достаточно ограниченным выбором препаратов для них. Врачи постоянно

сталкиваются с дилеммой: важно, чтобы лечение было не только эффективным, но и безопасным. Уже многие годы в зоне особого внимания медицинских специалистов находятся препараты на основе интерферона.

Клинические исследования показывают, что базисная терапия в комплексе с препаратом ВИФЕРОН® позволяет облегчить течение заболевания, быстрее снять симптомы, снизить дозы и длительность курсового лечения антибиотиками, а также, что очень важно, сократить частоту осложнений и рецидивов. Мы гордимся тем, что ВИФЕРОН® стал первым в России препаратом интерферона, разрешенным к применению у детей и беременных женщин с 14-й недели гестации. В настоящий момент он является препаратом номер один по назначениям педиатров.

На страницах нашего журнала Вы найдете актуальные материалы по диагностике и профилактике гриппа и ОРВИ, сможете ознакомиться с новыми подходами лечения острых респираторных вирусных инфекций и их осложнений. А также Вас ждет интервью с Василием Геннадьевичем Акимкиным, академиком РАН, профессором, главой ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора», в котором он подробно рассказывает об эпидемическом сезоне 2017–2018 годов, значении вакцинации и неспецифической профилактики гриппа и ОРВИ.

Мы надеемся, что материалы этого номера будут интересными и полезными для Вас!

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

И.Н. Захарова, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии Российской медицинской академии последипломного 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 последипломного 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

Х.С. Ибишев, доктор медицинских наук, профессор кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

125424, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 73
Тел.: 8 (499) 193-07-03, e-mail: info@viferon.su
сайт: <http://www.viferon.su>

Издатель: ГК «ЛЮДИPEOPLE» 111116, Москва, ул. Энергетическая, дом 16, корпус 2, этаж 1, пом. 67, комн. 1. Тел.: +7 (495) 988-18-06 | vashagazeta.com E-mail: ask@vashagazeta.com
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
Аудитория: 16+

CONSILIUM / КОНСИЛИУМ

Препараты интерферона альфа в клинической практике: когда и как / И.В. Нестерова.....3

Interferon alfa medications in clinical practice: when and how / I.V. Nesterova

Вирусиндуцированная бронхиальная астма у детей: значение системы интерферона / О.В. Зайцева, Э.Э. Локшина, С.В. Зайцева, Т.И. Рычкова, В.В. Малиновская..... 18

Virus-induced bronchial asthma in children: interferon system significance / O.V. Zaitseva, E.E. Lokshina, S.V. Zaitseva, T.I. Rychkova, V.V. Malinovskaya

Совершенствование терапии острого обструктивного бронхита, ассоциированного с ОРВИ, у детей раннего возраста / Э.Н. Симованьян, В.Б. Денисенко.....26

ARVI-associated acute obstructive bronchitis therapy development in infants / E.N. Simovanian, V.B. Denisenko

THEME DISCUBITUS / ТЕМА НОМЕРА

Грипп и гриппоподобные заболевания: этиология, диагностика, лечение и профилактика.....34

Influenza and influenza like illnesses: etiology, diagnosis, treatment and preventive care

INTER COLLEGAS / МЕЖДУ КОЛЛЕГАМИ

«Включение вакцинации против гриппа в национальный календарь прививок значительно снизило заболеваемость» / Интервью с Василием Геннадьевичем Акимкиным.....36

Influenza vaccination introduction into National Prophylactic Immunization Calendar facilitated significant disease burden reduction / Interview with Vasily G. Akimkin

PERSONA / ПЕРСОНА

Георгий Несторович Сперанский: главный детский доктор / Ольга Чижова.....39

Georgy N. Speransky: leading pediatric doctor / Olga Chizhova

ACTUALIZATIO / АКТУАЛЬНО

ОРВИ и грипп: от истории до современности.....44

ARVI and influenza: from history to modern times

AD NOTAM / КТО ЧТО ГДЕ ПИШЕТ О НАС

Дайджест публикаций об исследованиях применения препарата ВИФЕРОН®.....46

Digest of research publications about the use of VIFERON® medication

EVENTUS / СОБЫТИЯ

Пост-релизы.....47

Post-releases

IPSISSIMA VERBA / СЛОВО В СЛОВО

Кроссворд.....48

Crossword

Препараты интерферона альфа в клинической практике: когда и как

И.В. НЕСТЕРОВА, д. м. н., профессор
ФГАОУ ВО РУДН МИНОБРНАУКИ РФ, МОСКВА

Резюме. Статья посвящена использованию препаратов интерферона альфа в клинической практике. В ней приведены современные данные о работе системы интерферонов. Описаны особенности детекции вирусов паттерн-распознающими рецепторами, активация синтеза и продукции интерферона альфа. Показаны основные эффекты влияния интерферона альфа: противовирусный, противоопухолевый, иммуномодулирующий и т. д.

Систему интерферонов (ИФН) и иммунную систему отличает главная особенность – способность практически мгновенно включать механизмы уничтожения внедряющихся чужеродных молекул, различных патогенов, в первую очередь вирусов и бактерий, собственных мутировавших или опухолевых клеток. При этом вовлечение защитных факторов врожденного иммунитета, называемых ранее естественной резистентностью, не зависит от специфичности агрессивных молекул, однако связано именно с их чужеродностью. Так, например, некоторые биологически активные вещества, РНК или ДНК вирусов, опухолевых и мутировавших клеток являются чужеродными для системы ИФН. При контакте с вирусами происходит очень быстрая активация системы ИФН, обладающей мощным противовирусным, как прямым, так и непрямым, действием. Создается состояние, которое принято называть интерфероновым статусом – краеугольным камнем противовирусной защиты.

СИСТЕМА ИФН

ИФН были открыты в 1957 году Айзексом и Линдемано [1] как факторы, определяющие феномен интерференции, то есть распространение явления невосприимчивости, возникшей при первом контакте с вирусом, к повторному заражению другими вирусами. ИФН относятся к классу индуцибельных белков позвоночных. Они представляют собой гликопротеиды с мо-

лекулярной массой 20–30 КДа. Ранее по происхождению различали три вида ИФН (α , β и γ) и два типа – I и II. ИФН- α – вирусный или лейкоцитарный ИФН, в основном продуцируется лейкоцитами, в том числе Т- и В-лимфоцитами, макрофагами, нейтрофильными гранулоцитами (НГ), эпителиальными клетками, плазматоктоидными дендритными клетками (пДК) и т. д. ИФН- β – вирусный или фибробластный ИФН, продуцируется фибробластами, ИФН- γ – иммунный – регуляторный ИФН, в основном продуцируется Т-лимфоцитами и естественными киллерными клетками (ЕКК). ИФН- α и ИФН- β объединены в I тип, а ИФН- γ отнесен к II типу ИФН. В настоящее время уже известно, что I тип семейства человеческих ИФН включает еще и дополнительные виды, например ϵ , κ , ω , ν . ИФН I и II типа реализуют свои эффекты через когнитивные рецепторные комплексы, соответственно, интерфероновый α -рецептор (IFNAR) и интерфероновый γ -рецептор (IFNGR), присутствующие на поверхностных мембранах различных клеток. Кроме того, не так давно стал известен новый ИФН III типа – ИФН- λ , который проявляет активность и функции, подобные тем, что имеют ИФН I типа, но действует через другие рецепторные комплексы – интерлейкиновые (ИЛ) 28R1 и 28R2. ИФН- λ называют еще и ИФН-подобными белками, поскольку они являются ИЛ-28A-, ИЛ-28B-, ИЛ-29-цитокинами [2].

ИФН имеют видотканевую специфичность. Их продукция закодирована в генетическом аппа-



рате клеток. Гены, кодирующие ИФН- α и ИФН- β , расположены в 9-й хромосоме, ИФН- γ – в 12-й хромосоме. В настоящее время известно 14 генов человеческого ИФН- α . При этом один из них является псевдогеном (IFNAP22), а белок, продуцируемый геном IFNA13, идентичен ИФН- α 1. Таким образом, за продукцию 12 различных ИФН- α и их аллельных форм ответственны 14 генов. Следует отметить, что из всех известных ИФН- α в терапевтических целях преимущественно используется ИФН- α 2 [3]. Система ИФН обладает универсальным по своей сути механизмом уничтожения чужеродной ДНК и РНК. Действие ее направлено на распознавание, уничтожение и элиминацию любой генетически чужеродной информации (вирусов, бактерий, хламидий, микоплазм, патогенных грибов, опухолевых клеток и т. д.).

Вирусную инфекцию первыми распознает сеть рецепторов врожденного иммунитета, которая способна распознавать патогены и запускать транскрипционный ответ. Среди индуцированных генов – цели – ИФН I типа – центральные в противовирусном ответе хозяина. В последние несколько лет Toll-подобные рецепторы (TLRs) рассматривают как важнейшие сенсоры инфекций. TLRs ответственны за распознавание различных консервативных патоген-ассоциированных паттернов инфекционных агентов. Активация системы TLR инициирует первичный врожденный и поздний адаптивный иммунный ответ. За распознавание вирусных антигенов на поверхностной мембране клеток отвечают TLR4, в то время как TLR3, TLR7, TLR8, TLR9 распознают вирусные нуклеиновые кислоты на эндосомальной мембране пДК. После активации TLRs взаимодействуют с цитозольными адаптерными молекулами и активируют внутриклеточный сигнальный каскад, транскрипционные

факторы – нуклеарный фактор- κ B и семейство ИФН-регулирующих факторов, что ведет к повышению экспрессии нескольких сотен генов провоспалительных цитокинов, в первую очередь ИФН- α/β -отвечающих генов, многие из которых обладают прямым или непрямым противовирусным действием. В то же время показано, что существует и TLR-независимые пути активации синтеза и продукции ИФН. Выделившиеся из инфицированных вирусами клеток, ИФН I типа воздействуют на соседние незараженные клетки, активируя в них противовирусные защитные механизмы, создавая в них таким образом состояние, которое называют противовирусным статусом. Вирусы, высвобождаемые из первично инфицированных клеток, реплицируются неэффективно в клетках, которые стали находиться в состоянии противовирусного статуса [4, 5].

Секретируемые ИФН I типа связываются и активируют рецепторы ИФН I типа гетеродимеры IFNAR1 и IFNAR2 в аутокринной и паракринной манере. Это связывание ведет к активации ИФН стимулирующего генного фактора 3 (ISGF3) [6]. ИФН-рецептор-медиированный сигнал запускает активацию латентных цитоплазматических факторов – сигнальных трансдукторов и активаторов транскрипции (STAT) семейства белков. В активацию STAT семейства белков (STAT1, STAT2) вовлечены члены семейства Янус-тирозин киназы (JAK). STAT вместе с семейством транскрипционных факторов – ИФН-регулирующими факторами IFR3, IFR7, IFR9, транслоцируются в ядро и индуцируют транскрипцию сотен эффекторных молекул, называемых ИФН-индуцибельными генами. Именно эти изменения в транскрипционном профиле клеток, то есть изменения в генной экспрессии, отвечают за биологические активности ИФН, включая и индуцирование противовирусного статуса, что, по мнению Malmgaard L, 2004, является краеугольным камнем врожденного противовирусного иммунитета и характеризует черты, благодаря которым и были описаны ИФН. ИФН играют центральную роль в исходе вирусных инфекций. Не так давно описаны врожденные дефекты IFNAR2 и IFNGR, которые сопровождались клиническими проявлениями снижения противовирусной резистентности [7].

Упрощенно действие ИФН можно представить следующим образом: ИФН индуцируют синтез протеинкиназы, которая фосфорилирует один из инициирующих факторов трансляции, в результате нарушается образование инициирующего комплекса, необходимого для начала трансляции. Избирательное подавление трансляции

вирусных матриц обусловлено либо большей чувствительностью вирусной системы трансляции к фосфорилированию инициирующего фактора, либо специфическим исключением трансляции зараженной клетки. Кроме того, активируется специфическая внутриклеточная РНК клеток «хозяина», приводящая к быстрой деградации матричных РНК вируса. Таким образом, ингибирование процессов транскрипции и трансляции обуславливает прекращение репликации вирусов (антивирусный эффект) и торможение размножения неопластических клеток (антипролиферативный эффект). При этом, несмотря на разнообразие генетического вирусного материала, ИФН «перехватывают» репродукцию на стадии, обязательной для всех вирусов, – блокируют начало трансляции, то есть синтез вирусспецифических белков, отличая вирусные мРНК от белков клеток организма «хозяина».

ИФН относят к семейству регуляторных цитокинов. Кроме способности оказывать прямой и опосредованный противовирусный, противоопухолевый, антипролиферативный эффекты, ИФН обладают разнообразными иммуномодулирующими влияниями:

- **ИФН активируют процессы фагоцитоза и антителозависимой цитотоксичности моноцитов, макрофагов и нейтрофильных гранулоцитов за счет увеличения числа мембранных Fc-рецепторов.**
- **ИФН-α является мощным ингибитором супрессивных свойств Т-лимфоцитов.**
- **ИФН-α может модулировать систему естественной цитотоксичности, положительно влияя на активность ЕКК.**
- **Под воздействием ИФН-α усиливается экспрессия антигенов главного комплекса гистосовместимости (ГКГС) I класса на поверхности различных клеток.**
- **ИФН-α индуцирует продукцию ИЛ-15, что в свою очередь ведет к восстановлению баланса Th1/Th2.**

При инфицировании клеток организма человека вирусами уже через два часа происходит резкое возрастание продукции ИФН-α. Эффекты ИФН-α заключаются в активации протективных механизмов ИФН-защиты в неинфицированных клетках (например, протекция неинфицированных эпителиальных клеток верхних и нижних дыхательных путей при заражении респираторными вирусами), что делает их невосприимчивыми к вирусному заражению. ИФН-α способен активировать гены с прямой противовирусной активностью как аутокринно, так и паракринно,

Противовирусный эффект ИФН-α проявляется подавлением синтеза вирусной РНК и белков оболочки вируса

что способствует дальнейшему повышению синтеза и продукции ИФН-α. Весьма важным моментом в работе системы ИФН является быстрота их включения в активную противовирусную защиту (через несколько часов после заражения) и сохранение эффектов в течение 1–2 дней после первого включения, в то время как ЕКК вступают в работу только на 2-й день после вирусного заражения, а специфические механизмы адаптивного иммунитета – позднее.

Противовирусный эффект ИФН-α проявляется подавлением синтеза вирусной РНК и белков оболочки вируса и обусловлен активацией внутриклеточных ферментов, таких, например, как протеинкиназа или аденилатсинтетаза. Протеинкиназа разрушает фактор инициации синтеза белка с матричной РНК, что подавляет белковый синтез. Аденилатсинтетаза активирует синтез веществ, разрушающих вирусную РНК.

Имуномодулирующий эффект ИФН-α обусловлен их способностью регулировать взаимодействие клеток, участвующих в иммунном ответе. Эту функцию ИФН выполняют, влияя на чувствительность клеток к цитокинам и экспрессию на мембранах клеток молекул ГКГС I класса. Усиление экспрессии генов ГКГС I класса на вирусинфицированных клетках значительно повышает вероятность того, что они будут распознаны иммунокомпетентными клетками и элиминированы из организма. Все эти факторы усиливают фагоцитарные и цитотоксические реакции в зоне воспалительного очага и способствуют эффективной элиминации инфекционного агента.

Противоопухолевый эффект ИФН-α связан с их способностью замедлять или подавлять рост культуры опухолевых клеток и активировать противоопухолевые механизмы иммунной системы.



Эти свойства ИФН- α обнаружены давно и широко используются в терапевтических целях. Все противоопухолевые эффекты ИФН- α делятся на прямые и непрямые. Прямые эффекты связаны со способностью ИФН- α оказывать непосредственное действие на опухолевые клетки, их рост и дифференцировку, непрямые – с усилением способности иммунокомпетентных клеток обнаруживать и уничтожать атипичные клетки организма.

Антипролиферативный эффект ИФН заключается в способности проявлять свойства цитостатиков – подавлять рост клеток за счет торможения синтеза РНК и протеинов, а также ингибировать ростовые факторы, стимулирующие пролиферацию клеток.

Многие из вышеперечисленных эффектов ИФН используются в настоящее время в клинической практике (табл. 1). Препараты ИФН- α подразделяются на две большие группы: биологические (для приготовления которых используются лейкоциты человеческой крови) и человеческие рекомбинантные (для изготовления которых используются генно-инженерные методы – в бактерии встраиваются человеческие гены, ответственные за синтез ИФН- α 2). Препараты ИФН- α 2 зарегистрированы как лекарственные средства, оказывающие противовирусное, иммуномодулирующее, антипролиферативное и противоопухолевое действие.

Растворы ИФН- α 2 для парентерального введения используются для лечения острых и хронических гепатитов В, В + D, С, остроконечных кондилом, ларингопапилломатоза, вирусных энцефалитов и менингоэнцефалитов, вирусных конъюнктивитов и кератоконъюнктивитов, тяжелых форм цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции, герпетической инфекции, вызванной вирусами простого герпеса (ВПГ) 1-го и 2-го типов, онкологических заболеваний (острого лимфобластного лейко-

за, волосатоклеточного лейкоза, неходжкинской лимфомы, кожной Т-клеточной лимфомы, грибкового микоза и синдрома Сезари, хронического миелолейкоза, множественной миеломы, тромбоцитоза, саркомы Капоши на фоне СПИДа, карциномы почки, рака яичников, поверхностного рака мочевого пузыря, злокачественной меланомы, базально-клеточной карциномы кожи), некоторых аутоиммунных заболеваний, например ювенильного ревматоидного артрита, рассеянного склероза.

Суппозитории, содержащие ИФН- α 2b, применяются в комплексном лечении различных инфекционно-воспалительных заболеваний (пневмонии, менингита, пиелонефрита, гепатита В, С, D, герпетической инфекции, ЦМВ-инфекции, хламидиоза, уреоплазмоза, микоплазмоза, кандидоза, гарднереллеза, трихомониаза, папилломатоза, простатита и т. д.).

Перорально препараты, содержащие ИФН- α , применяют при остром и хроническом гепатите В.

При гриппе и острых респираторных вирусных инфекциях (ОРВИ) интраназально применяются содержащие ИФН- α 2b препараты в виде мазей, гелей и растворов.

При вирусных заболеваниях глаз, вызываемых *Herpes simplex* и *Herpes zoster* (кератите, кератоуевите, конъюнктивите) конъюнктивально используются препараты, содержащие ИФН- α , в виде растворов.

Наружно (в виде мази или геля) препараты, содержащие ИФН- α 2b, применяют для лечения поражений кожи и слизистых, вызванных различными вирусами герпеса, в том числе при саркоме Капоши.

S. Levin и T. Nahn еще в 1981 году [8] продемонстрировали, что при острой вирусной инфек-

Таблица 1.

Препараты ИФН- α					
ИФН- α	ИФН- α 2	ИФН- α 2a	ИФН- α 2b	ИФН- α 1	ИФН лейкоцитарный человеческий
Альфаферон Диаферон	Герпферон Гиаферон Гриппферон Интераль Инфагель Реаферон-ЕС- Липинт Риколин	Роферон-А	Виферон Альтевир Альфарона Генферон Лайт Интрон А Лайфферон Реальдирон Реаферон-ЕС Эберон Альфа Р	Вэллферон	Интерлок Инферон (ИФН лейкоцитарный человеческий) Лейкинферон Локферон Свеферон Эгиферон

ции значительно повышаются уровни ИФН и **более 70% клеток находятся в состоянии антивирусного статуса, то есть защищены ИФН от заражения вирусами, в то время как при тяжелых вирусных инфекциях система ИФН дефектна, то есть находится в состоянии функционального дефицита.** Описано, что острая вирусная инфекция может приводить к истощению системы ИФН – транзиторной иммуносупрессии, что может в свою очередь приводить к присоединению вторичной инфекции [9]. В то же время показано, что вирусы могут не только ускользать от воздействия ИФН, но и ингибировать их действие, нарушать их продукцию посредством разнообразных механизмов [10]. Продемонстрировано, что большое количество вирусов продуцирует белки, имеющие возможность ингибировать синтез и продукцию ИФН- α и ИФН- γ [11]. Протеины NS 1 и NS 2 респираторного синцитиального вируса могут негативно влиять на синтез ИФН [12]. Метапневмовирус ингибирует I тип ИФН, влияя на фосфорилирование STAT1 [13]. Вирусы гриппа могут не только нарушать синтез ИФН, но и инактивировать секретируемые ИФН [14]. Аденовирусы нарушают экспрессию генов ИФН в эпителиальных клетках, блокируя фосфорилирование транскрипционных факторов STAT1 и STAT2 [15]. Герпес-вирусы используют контрмеры для борьбы с системой ИФН, блокируя активацию TLR3, ингибируя систему 2–5 олигоденилатсинтетазы/РНКазы L, препятствуя активации JAK/STAT сигнального пути, что приводит к нарушению продукции ИФН- α и ИФН- β [16, 17]. Описаны вторичные (приобретенные) дефекты в системе ИФН у детей и взрослых с повторными ОРВИ и упорно рецидивирующими герпес-вирусными инфекциями ВПГ 1-го типа и ВПГ 2-го типа, а также при тяжелых острых и хронических инфекциях, вызываемых вирусом Эпштейна – Барр (ВЭБ) и ЦМВ [18–26].

Многочисленными исследованиями показано существование врожденных и приобретенных дефектов системы ИФН, ассоциированных с низким уровнем продукции ИФН. Врожденные дефекты ИФН I типа связаны с мутациями генов, ответственных за их синтез, что ведет к дефициту различных молекул, участвующих в активации генов, ответственных за синтез ИФН- α/β (STAT1, UNC93 B1, MCM4, TLR3, TRAF3, TRIF, TBK1), и низкому уровню ИФН- α/β . Описаны и уточнены дефицит ИФН- γ , дефекты его рецептора IFNGR (ИФН- γ R1) и дефицит ИЛ-12, играющего важнейшую роль в регуляции ИФН- γ [19, 27, 28]. Врожденные нарушения в системе ИФН были глобально

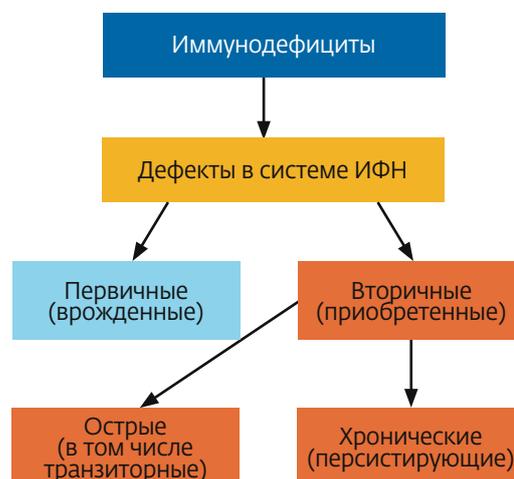
систематизированы в 2014 году в фундаментальной работе экспертов W. Al-Herz, A. Bousfiha, J.-L. Casanova и соавт. [27]. Доказано, что они ведут к возникновению тяжелой вирусной и бактериальной внутриклеточной инфекции, часто приводящей к летальному исходу. Таким пациентам показана заместительная терапия ИФН- α 2b. Врожденный дефект рецептора ИФН- γ R1 ассоциирован с тяжелыми внутриклеточными микобактериальными инфекциями. Описаны также сочетанные генетические дефекты, связанные с аутосомнорецессивной мутацией гена STAT1, ведущие к дефициту ИФН- α и ИФН- γ с проявлениями тяжелой вирусной и микобактериальной инфекций [19, 27, 28] (рис. 1).

Терапевтический потенциал препаратов интерферонов в настоящее время находится в зоне особого внимания. В первую очередь речь идет об их использовании при большинстве различных вирус-ассоциированных болезнях [29].

При выраженном дефекте системы ИФН – низком ответе ИФН- α и ИФН- γ на индукцию при вирусных инфекциях – показана заместительная и интерферонкорректирующая ИФН-терапия. При этом предпочтение отдается безопасному и высокоэффективному рекомбинантному ИФН- α 2b – препарату ВИФЕРОН®.

ВИФЕРОН® – человеческий рекомбинантный ИФН- α 2b в сочетании с высокоактивными антиоксидантами – витамином Е (α -токоферола ацетатом) и витамином С (аскорбиновой кислотой) в терапевтически эффективных дозах – выпускается в форме мази, геля и ректальных суппозитов.

Рис. 1. Классификация дефектов в системе интерферонов





ториев. В 1 г мази содержится 40 тыс. МЕ ИФН- $\alpha 2b$ и в 1 г геля содержится 36 тыс. МЕ ИФН- $\alpha 2b$. ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные в настоящее время выпускается в 4 дозировках: 150 тыс. МЕ, 500 тыс. МЕ, 1 млн МЕ и 3 млн МЕ ИФН- $\alpha 2b$.

В результате проведения фундаментальных исследований функционирования системы ИФН в онтогенезе и уточнения ее взаимоотношений с антиоксидантной системой выявлены определенные закономерности, которые позволили избежать осложнений, возникающих при парентеральном введении ИФН. Кроме устранения негативных побочных эффектов, возникающих при парентеральном введении препаратов ИФН, решены следующие задачи: снижены дозировки ИФН для однократного введения, обеспечены возможности использования препарата не только у взрослых, но и у детей (в том числе и у недоношенных новорожденных), а также в акушерской практике, достигнут пролонгированный эффект при однократном введении (В.В. Малиновская, 1996–2001).

Терапевтическое действие препарата ВИФЕРОН® обеспечивается не только эффектами входящего в его состав рекомбинантного ИФН- $\alpha 2b$, но и всем комплексом его составляющих, активно дополняющих и усиливающих эффект друг друга. Установлено, что в ходе развития инфекционного процесса вне зависимости от вида возбудителя значительно снижается антиокис-

лительная активность (АОА) плазмы крови, что приводит к усилению перекисного окисления липидов (ПОЛ) и повреждению клеточных мембран. По этой причине нарушаются мембранные взаимодействия между молекулами ИФН и клеточными рецепторами к ИФН, следствием чего является нарушение передачи сигналов внутрь клетки. Кроме того, вирусы и усиление ПОЛ повышают проницаемость мембран лизосом, что приводит к ускоренному выходу клеточных лизосомальных протеаз, а следовательно, и к повышению протеолитической активности плазмы крови. Эти события в свою очередь создают условия для высокой скорости инактивации и катаболизма циркулирующих молекул ИФН. **Наличие в составе препарата ВИФЕРОН® мембраностабилизирующих компонентов-антиоксидантов – витаминов Е и С – оказывает нормализующий эффект на соотношение ПОЛ/АОА в плазме крови и препятствует ускоренной инактивации и катаболизму ИФН**, тем самым повышая в 10–14 раз противовирусную активность входящего в состав препарата ВИФЕРОН® рекомбинантного ИФН- $\alpha 2b$. Кроме того, достигается усиление иммуномодулирующего действия ИФН на Т- и В-лимфоциты, нормализуется уровень IgE, полностью исключаются побочные эффекты, характерные для парентерально вводимых ИФН- $\alpha 2$. Исследования продолжительностью два года позволяют доказательно говорить об отсутствии образования антител, нейтрализующих антивирусную активность рекомбинантного ИФН- $\alpha 2b$.

Комплексный состав препарата, включаемого в традиционные программы лечения многих заболеваний, позволяет значительно снижать дозы и длительность курсового лечения при проведении антибактериальной и гормональной терапии, уменьшать токсический эффект химиотерапии.

Препарат разрешен для использования при таких вирус-ассоциированных заболеваниях, как ОРВИ, вирусные пневмонии, лабиальный и генитальный герпес, ЦМВ-инфекция, энтеровирусная инфекция, хронические вирусные гепатиты В, С, D у детей и взрослых (в том числе и при различной степени их активности), а также при циррозе печени вирусной этиологии (в сочетании с плазмаферезом и гемосорбцией), при вирус-ассоциированных гломерулонефритах, менингеальных формах клещевого энцефалита, различных формах эпидемического паротита. Следует еще раз отметить, что препарат разрешен к применению не только у взрослых, в том числе и у беремен-

ных с 14-й недели беременности, но и у детей, в том числе у новорожденных, как доношенных, так и недоношенных. При этом у новорожденных ВИФЕРОН® может быть использован для лечения пневмоний, менингита, сепсиса вирусной этиологии, герпетической и ЦМВ-инфекций, энтеровирусных инфекций, ОРВИ и т. д.

Новорожденным детям, в том числе и недоношенным с гестационным возрастом более 34 недель, разрешено применение препарата ВИФЕРОН® по схеме 150 тыс. МЕ по 1 суппозиторию каждые 12 часов. Курс лечения – 5 дней. Недоношенным новорожденным детям (срок гестации – менее 34 недель) необходимо вводить ВИФЕРОН® 150 тыс. МЕ 3 раза в сутки с интервалом 8 часов, что связано с особенностями системы ИФН у детей этого возраста. Курс лечения – 5 дней.

Рекомендуемое количество курсов при различных инфекционно-воспалительных заболеваниях: сепсис – 2–3 курса, менингит – 1–2 курса, герпетическая инфекция – 2 курса, энтеровирусная инфекция – 1–2 курса, цитомегаловирусная инфекция – 2–3 курса, микоплазмоз, кандидоз, в том числе висцеральный, – 2–3 курса. Перерыв между курсами составляет 5 суток. По клиническим показаниям терапия может быть продолжена.

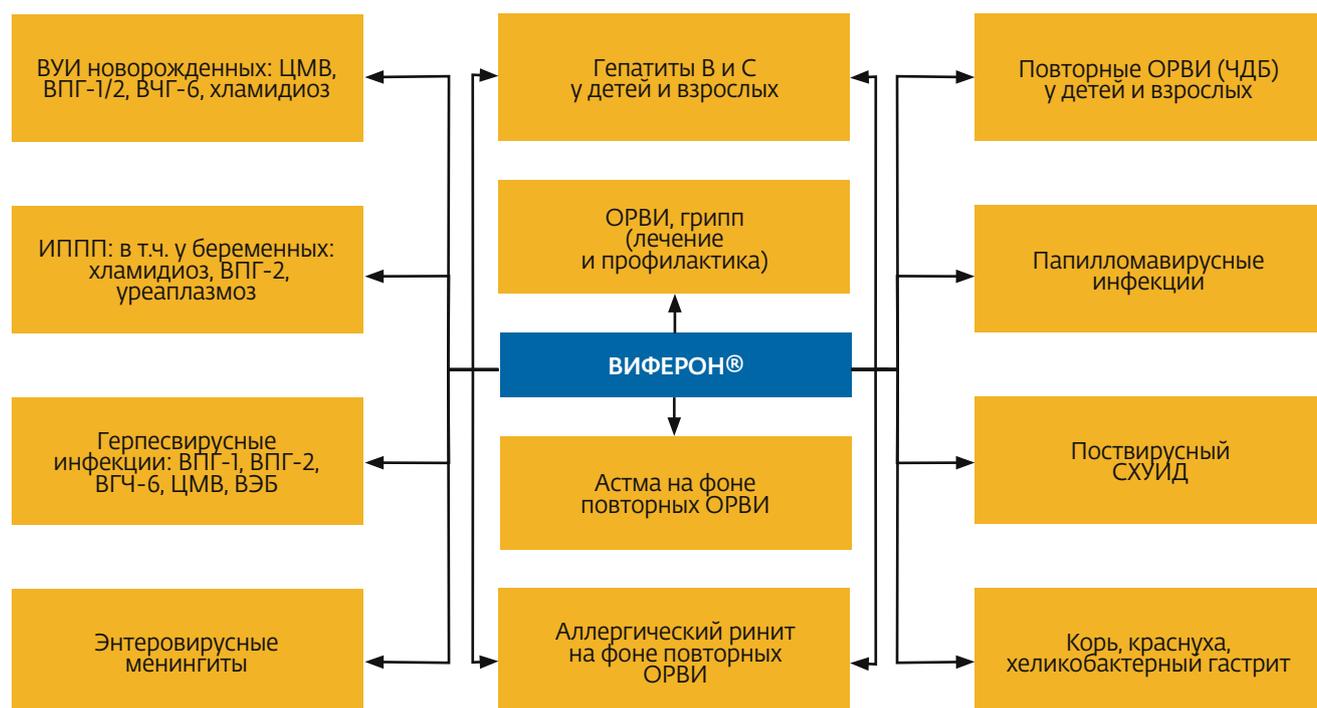
В комплексной терапии острых и хронических вирусных гепатитов В, С, D у детей до 7 лет ВИФЕРОН® применяют в дозе 500 тыс. МЕ, у детей старше 7 лет и взрослых – в дозе 1–3 млн МЕ и более.

В комплексной терапии герпетической и ЦМВ-инфекций у детей до 7 лет используется ВИФЕРОН® 150 тыс. МЕ, у детей старше 7 лет и взрослых пациентов – ВИФЕРОН® 500 тыс. МЕ. Препарат применяют по 2 свечи ежедневно каждые 12 часов в течение 10 дней, далее – по 2 свечи в сутки в течение 1–12 месяцев.

В комплексной терапии детей с гломерулонефритом, ассоциированным с вирусным гепатитом В, герпесвирусной и ЦМВ-инфекциями, рекомендуется использовать ВИФЕРОН® ежедневно по 1 свече 2 раза в сутки в течение 10 дней, далее по 1 свече 2 раза в сутки через день в течение 1 недели, далее по 1 свече через день на ночь в течение 1 недели, далее по 1 свече 2 раза в неделю в течение 6–7 недель. Общий курс составляет 3 месяца.

В традиционной терапии менингеальной формы клещевого энцефалита ВИФЕРОН® применяется в возрастной дозе в следующем режиме: ежедневно по 2 свечи в течение 7 дней, далее по 2 свечи в сутки на 10-й, 13-й, 16-й и 19-й дни от начала лечения. В терапии

Рис. 2. ВИФЕРОН® в клинической практике





Острая вирусная инфекция может приводить к истощению системы ИФН, что может стать причиной присоединения вторичной инфекции

различных форм эпидемического паротита ВИФЕРОН® назначается ежедневно по 2 свечи в течение 5 дней.

При острых респираторных вирусных инфекциях, включая грипп, в том числе осложненных бактериальной инфекцией, пневмонии (бактериальной, вирусной, хламидийной) у детей и взрослых в составе комплексной терапии рекомендуемая доза для взрослых, включая беременных и детей старше 7 лет, – ВИФЕРОН® 500 тыс. МЕ по 1 суппозиторию 2 раза в сутки через 12 часов ежедневно в течение 5 суток. По клиническим показаниям терапия может быть продолжена.

Детям до 7 лет, в том числе новорожденным и недоношенным с гестационным возрастом более 34 недель, рекомендовано применение препарата ВИФЕРОН® 150 тыс. МЕ по 1 суппозиторию 2 раза в сутки через 12 часов ежедневно в течение 5 суток. По клиническим показаниям терапия может быть продолжена. Перерыв между курсами составляет 5 суток (рис. 2).

Принципы терапии ИФН, описанные выше, предлагаются для лечения различных заболеваний без учета состояния системы ИФН и иммунного статуса пациентов.

Нами проведена серия исследований, цель которых – выявление дефектов в системе ИФН и дисфункций в системе иммунитета у лиц с повторными и персистирующими вирусными инфекциями респираторного тракта, в частности ЛОР-органов, то есть у пациентов, часто и длительно болеющих (ЧДБ) простудными заболеваниями, инфицированных ЦМВ, ВЭБ, вирусом герпеса человека (ВЧГ) 6-го типа, страдающих

герпетической инфекцией и вирусными инфекциями урогенитального тракта [18–23].

В различных сериях исследований установлено, что у 92–100% пациентов этих групп имеет место нарушение продукции индуцированных ИФН- α и ИФН- γ . У 68% пациентов уровни сывороточного ИФН оставались в пределах нормы, в остальных случаях имело место повышение сывороточного ИФН в среднем в 2,5–3,5 раза. В редких случаях уровень сывороточного ИФН превышал пределы нормы в 10 раз и более. Чаще всего это наблюдалось на фоне острого вирусного процесса, реже – при синдроме поликлональной активации, развившемся на фоне хронической или персистирующей вирусной инфекции. Кроме того, следует отметить обнаружение *in vitro* эффекта заблокированного ответа на такие индукторы ИФН, как Неовир, Амиксин, Циклоферон и т. д. Исследования иммунной системы способствовали выявлению дефектов функционирования Т-клеточного иммунитета, чаще проявлявшихся недостаточностью цитотоксических CD8+ Т-лимфоцитов, нарушением иммунорегуляторного индекса, дефектом функциональной активности Т-лимфоцитов в ответ на митогенный стимул, дефицитом естественных киллерных клеток, нейтропенией, нарушением фагоцитарной и микробицидной активности нейтрофильных гранулоцитов.

Нами разработана программа иммунореабилитации взрослых пациентов, часто болеющих простудными заболеваниями вирусно-бактериальной этиологии, с подтвержденным вторичным иммунодефицитом (ИД) и приобретенными нарушениями ИФН-статуса, которых по клиническим признакам можно подразделить на несколько групп:

- 1-я группа – лица, страдающие только упорно-рецидивирующими ОРВИ от 4 до 6 раз в году (ЧДБ), ранее не получавшие ИФН-терапию.
- 2-я группа – лица, страдающие только упорно-рецидивирующими ОРВИ от 7 до 14 и более раз в году (до 20% из них ранее получали короткие курсы препарата ВИФЕРОН® с краткосрочным эффектом).
- 3-я группа – пациенты, страдающие упорно-рецидивирующими ОРВИ в сочетании с упорно-рецидивирующим лабиальным герпесом (ВПГ 1-го типа), общее количество эпизодов инфекций – 7–14 в году и более. 1/3 пациентов ранее получала местное лечение Зовираксом или ацикловиром с временным позитивным эффектом.

• 4-я группа – лица, страдающие упорно-рецидивирующими ОРВИ в сочетании с подтвержденными вирусными урогенитальными инфекциями (ВПГ 1-го и 2-го типов, ВЭБ, ЦМВ). 25% пациентов имели клинические признаки синдрома хронической усталости. Общее количество эпизодов инфекций – 7–14 в году и более. 1/3 пациентов ранее получали общее и местное лечение синтетическими противовирусными препаратами Зовираксом или ацикловиром с кратковременным позитивным эффектом.

ПРОГРАММЫ ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТОМ ВИФЕРОН®

Программа I для 1-й группы

Локальная терапия: смазывание носовых ходов и ротоглотки мазью или гелем ВИФЕРОН® 5–7 раз в день в течение 3 недель, далее 3–4 раза в день в течение 3 недель, далее 1–2 раза в день в течение 3 недель.

Таким образом, пациент получал лечение низкими дозами в среднем в день от 3 до 10 тыс. МЕ ИФН. Общая длительность курса – 9 недель.

Программа II для 2-й группы

1. Локальная терапия: смазывание носовых ходов и ротоглотки мазью или гелем ВИФЕРОН® 3–4 раза в день ежедневно во время всего курсового лечения, а при ОРВИ – обработка пораженной слизистой мазью или гелем 5–7 раз в день в течение 5–7 дней.

2. Системная терапия: ВИФЕРОН® 150 тыс. МЕ ИФН по 1 свече 2 раза в день ежедневно в течение 3 недель, далее по 1 свече 1 раз в день ежедневно в течение 2 недель, далее по 1 свече 1 раз в день 3 раза в неделю в течение 2 недель, далее по 1 свече 1 раз в день 2 раза в неделю в течение 2 недель, далее по 1 свече 1 раз в день 1 раз в неделю в течение 2 недель.

Таким образом, пациент получал лечение средними дозами ИФН от 150 до 300 тыс. МЕ в сутки. Общая длительность курса – 11 недель.

Программа III для 3-й группы

1. Локальная терапия: смазывание носовых ходов и ротоглотки гелем или мазью ВИФЕРОН® 3–4 раза в день ежедневно во время всего курсового лечения, а при обострении герпетической инфекции и/или ОРВИ – обработка пораженных слизистых мазью или гелем 5–7 раз в день в течение 5–7 дней.

2. Системная терапия: ВИФЕРОН® 1 млн МЕ ИФН по 1 свече 1 раз в день ежедневно в течение 2 недель, затем 500 тыс. МЕ по следующей схеме: по 1 свече 1 раз в день ежедневно в течение 2 недель, далее по 1 свече 1 раз в день 3 раза в неделю в течение 3 недель, далее по 1 свече 1 раз в день 2 раза в неделю в течение 3 недель, далее по 1 свече 1 раз в день 1 раз в неделю в течение 3 недель.

Таким образом, пациент получал терапию средними дозами ИФН в суточной дозе от 500 тыс. до 1 млн МЕ ИФН. Общий курс лечения составил 13 недель. В период обострения герпетической инфекции на первых этапах к терапии препаратом ВИФЕРОН® обязательно подключали синтетические противовирусные препараты (Зовиракс, ацикловир, Фамвир, валацикловир) в общепринятых дозах курсами не менее 5–7 дней.

Программа IV для 4-й группы

1. Локальная терапия: смазывание носовых ходов и ротоглотки мазью или гелем ВИФЕРОН® 3–4 раза в день ежедневно во время всего курсового лечения, а при обострении герпетической инфекции и/или ОРВИ – обработка пораженных слизистых 5–7 раз в день в течение 5–7 дней.

2. Системная терапия: ВИФЕРОН® 1 млн МЕ по 1 свече 3 раза в день ежедневно в течение 1 недели, далее по 1 свече 2 раза в день ежедневно в течение 1 недели, далее по 1 свече 1 раз в день ежедневно в течение 2 недель, затем 500 тыс. МЕ по следующей схеме: по 1 свече 1 раз в день ежедневно в течение 2 недель, далее по 1 свече 1 раз в день 3 раза в неделю в течение 3 недель, далее по 1 свече 1 раз в день 2 раза в неделю в течение 3 недель, далее по 1 свече 1 раз в день 1 раз в неделю в течение 3 недель.

Таким образом, в начале лечения пациент получал терапию высокими дозами ИФН – суточная доза составляла от 1 до 3 млн МЕ, в дальнейшем постепенно переходил на средние и низкие дозы. Общий курс лечения – 15 недель. При обострении герпетической инфекции на первых этапах к терапии препаратом ВИФЕРОН® обязательно подключали синтетические противовирусные препараты (Зовиракс, ацикловир, валацикловир, Фамвир) в общепринятых дозах курсами не менее 5 дней.

Анализ полученных нами результатов продемонстрировал некоторые закономерности и выявил клинико-иммунологическую эф-



Таблица 2. Программы интерфероно- и иммунотерапии для иммунокомпрометированных детей с повторными ОРВИ

Цель применения препарата	Схема терапии	Группы		
		1	2	3
Коррекция и модуляция ИФН-статуса	Базисная системная терапия рекомбинантным ИФН- α 2 (ВИФЕРОН®), начиная с 1 млн МЕ со снижением дозы каждые 20 дней до 150 тыс. МЕ, и локальная терапия гелем ВИФЕРОН® — смазывание носовых ходов и ротоглотки 5–7 раз в день в течение 2,5 мес	+	+	+
Противовирусная терапия для элиминации герпесвирусов	Инозин пранобекс (Изопринозин) из расчета 50 мг/кгМТ — 3 курса по 10 дней с перерывом 14 дней	+	+	+
Направленная коррекция нарушений НГ	Глюкозаминилмурамилдипептид (Ликопид) 2 мг/сутки два 10-дневных прерывистых курса, чередующихся с курсами Изопринозина	-	+	-
Коррекция гуморального иммунитета	Бактериальные лизаты — ИРС 19 по 2 дозы 2 раза в день курсами по 2 недели с интервалом в 2 недели — 3 курса, чередуя с курсами Изопринозина	-	-	+

фективность разработанных программ виферонотерапии. При минимально выраженных проявлениях упорно-рецидивирующих ОРВИ до 4–6 раз в году длительностью 3–5 дней, как правило, не заканчивающихся осложнениями (1-я группа), курс низкодозовой терапии препаратом ВИФЕРОН® по программе I дал положительный клиничко-иммунологический результат. Он выражался в снижении количества последующих заболеваний ОРВИ в год, облегчении течения клинических проявлений острой вирусной инфекции, сокращении периода повышенной температуры, насморка, кашля, слабости.

Разработанные программы низко-, средне- и высокодозовой терапии препаратом ВИФЕРОН® продемонстрировали высокую клиничко-иммунологическую эффективность, выразившуюся в первую очередь в уменьшении количества острых инфекционных эпизодов. Так, после проведенного лечения в 2–3 раза сократилось общее количество в год эпизодов острых инфекций (как ОРВИ, так и герпетических поражений лица

и половых органов), в 2,5–3 раза ускорился выход в ремиссию, снизилась длительность обострений, смягчились их проявления, полностью исчезли клинические признаки постинфекционного синдрома хронической усталости, такие как астения, снижение работоспособности, нарушение процессов запоминания), в 2,5–3,5 раза уменьшилось количество осложнений, выразившееся в виде достоверного снижения числа обострений хронического тонзиллита, ларингита, отита, ринита, гайморита, хронических и повторных пневмоний [19], а также сократилось количество вирусиндуцированных осложнений атопических форм бронхиальной астмы, что обусловило высокую экономическую эффективность предложенного метода лечения. На фоне виферонотерапии прослеживалась достоверная тенденция к восстановлению показателей Т-клеточного иммунитета и ИФН-статуса.

Нами также разработаны программы моно- и комбинированной иммунотерапии с использованием препарата ВИФЕРОН®, приме-



няемые дифференцированно, в зависимости от выявляемых нарушений в системе интерферонов и иммунной системе для иммунокомпрометированных детей, страдающих возвратными вирусными или вирусно-бактериальными респираторными инфекциями, ассоциированными с рецидивирующими и/или латентными герпесвирусными инфекциями (И.В. Нестерова, С.В. Ковалева и др., 2014–2017) (табл. 2).

Разработанные программы интерферон- и иммунотерапии, в рамках реабилитации иммунокомпрометированных детей, демонстрируют различные позитивные клинико-иммунологические эффекты в трех группах исследования: восстановление полноценности реагирования иммунной и интерфероновой систем, значительное сокращение эпизодов возвратных вирусных и вируснобактериальных инфекций респираторного тракта, облегчение течения клинических проявлений респираторной инфекции, что позволило улучшить состояние здоровья детей и их адаптацию к дошкольно-школьным учреждениям. Доказана эффективность и безопасность пре-

парата ВИФЕРОН® в моно- и комбинированной иммунотерапии иммунокомпрометированных детей с возвратными респираторными инфекциями.

Наши наблюдения за большим контингентом больных детей и взрослых, получавших в процессе лечения терапию препаратом ВИФЕРОН®, продемонстрировали отсутствие побочных эффектов препарата. Наличие в препарате ВИФЕРОН® корректных доз антиоксидантных добавок в виде аскорбиновой кислоты и витамина Е, а также ректальный путь введения нивелируют негативные эффекты высокодозовой ИФН-терапии, которые наблюдаются при парентеральном введении. Нами не обнаружено ни одного случая негативных эффектов препарата ВИФЕРОН®, которые могли бы сопровождать высокодозовую терапию парентеральными рекомбинантными ИФН (гриппоподобного синдрома: астении, головной боли, лихорадки, озноба, миалгии, арталгии). Контролируемые гематологические параметры оставались в пределах нормы (отсутствие анемии, лейкопении/нейтропении, тромбоцитопении). Иммунопатологических

Таблица 3. Оценка фармакологической безопасности применения разработанных программ интерферон- и иммунотерапии

Побочные эффекты, характерные для парентеральных ИФН	Программа, включающая ВИФЕРОН®	Программа, включающая ВИФЕРОН® в комбинации с Ликопидом	Программа, включающая ВИФЕРОН® в комбинации с ИРС 19
Гриппоподобный синдром: астения головная боль лихорадка озноб миалгии арталгии	Отсутствие в 100% Отсутствие в 100% Отсутствие в 100% Отсутствие в 100% Отсутствие в 100% Отсутствие в 100%	Отсутствие в 100% Отсутствие в 100% Отсутствие в 100% Отсутствие в 100% Отсутствие в 100% Отсутствие в 100%	Отсутствие в 100% Отсутствие в 100% Отсутствие в 100% Отсутствие в 100% Отсутствие в 100% Отсутствие в 100%
Гематологические изменения: анемия лейкопения/нейтропения тромбоцитопения	Отсутствие в 100% Отсутствие в 100% Отсутствие в 100%	Отсутствие в 100% Отсутствие в 100% Отсутствие в 100%	Отсутствие в 100% Отсутствие в 100% Отсутствие в 100%
Психогенная депрессия Хроническая усталость	Отсутствие в 100% Отсутствие в 100%	Отсутствие в 100% Отсутствие в 100%	Отсутствие в 100% Отсутствие в 100%
Дебют аутоиммунного заболевания	Отсутствие в 100%	Отсутствие в 100%	Отсутствие в 100%
Дебют аллергических заболеваний	Отсутствие в 100%	Отсутствие в 100%	Отсутствие в 100%



реакций, как клинических, так и лабораторных, выявлено не было. Психогенные депрессии и хроническая усталость не наблюдались ни у одного из пациентов, получавших дифференцированную терапию препаратом ВИФЕРОН® (И.В. Нестерова, 2000–2017) (табл. 3).

Ректальный путь введения ИФН- $\alpha 2b$ с помощью суппозиториев (ВИФЕРОН®) не перегружает желудочно-кишечный тракт и позволяет обеспечить быструю доставку активных компонентов в кровь и, соответственно, быстрое наступление терапевтического эффекта [30]. Для производства суппозиториев ВИФЕРОН® применяется гипоаллергенная основа (масло какао), не используются красители и подсластители, что позволяет минимизировать риски развития аллергии. Многолетние наблюдения показали, что на фоне постепенного поэтапного снижения дозы препарата ВИФЕРОН® при наличии приобретенного поражения системы ИФН, как правило, происходит восстановление способности к индуцированной продукции ИФН- α и ИФН- γ (И.В. Нестерова, 2000–2017).

С нашей точки зрения, терапия препаратом ВИФЕРОН® является патогенетически обоснованным методом лечения вирусного инфекционного синдрома у лиц с вторичными ИД, связанными с повреждением Т-клеточного иммунитета и дефектами функционирования системы ИФН.

Дифференцированная виферонотерапия – терапия низкими, средними и высокими доза-

ми – необходима при лечении ИД, различных по степени выраженности вирусного инфекционного синдрома и нарушений иммунной системы.

Заместительная терапия препаратом ВИФЕРОН® показана лицам, имеющим первичные, генетически обусловленные, врожденные или приобретенные нарушения в системе ИФН. Как правило, эти лица страдают упорно-рецидивирующими вирусными инфекциями: ОРВИ, герпетической инфекцией (ВПГ 1-го типа, ВПГ 2-го типа), инфекциями, вызванными ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ 6-го типа и папилломатозной инфекцией, в том числе вызванной вирусом папилломы человека (ВПЧ) высокого онкогенного риска и т. д. Хороший эффект дает низко- и/или среднетозовая терапия препаратом ВИФЕРОН®, при этом длительность первого базисного курса лечения должна составлять не менее 2–3,5 месяца с постепенным снижением дозы используемого препарата. В случаях наличия первичных нарушений в системе ИФН пациенты нуждаются в проведении базисного курса восстановительной терапии, дающего возможность максимально элиминировать вирусные антигены, а далее необходимо осуществить подбор доз для проведения постоянной заместительной терапии препа-

Наличие в препарате
ВИФЕРОН®
корректных доз
аскорбиновой
кислоты и витамина E,
а также ректальный
путь введения
нивелируют
негативные эффекты
высокодозовой
парентеральной
ИФН-терапии

ратом ВИФЕРОН®. Лицам с приобретенными поражениями в системе ИФН после проведения курса базисной терапии, как правило, показана иммунопрофилактика в критические для пациента периоды. В таких случаях иммунопрофилактика проводится более низкими дозами препарата.

Принципы лечения упорно-рецидивирующей герпетической инфекции (ВПГ 1-го типа и ВПГ 2-го типа), с нашей точки зрения, должны значительно отличаться от предыдущих технологий. Наши исследования подтвердили, что у больных этой группы имеют место выраженные нарушения в системе ИФН. Как правило, значительно снижена способность к секреции индуцированных ИФН-α и ИФН-γ. Кроме того, обнаруживаются значительные нарушения в Т-системе иммунитета, в первую очередь связанные с количественной недостаточностью субпопуляции Th и с выявляемым в нагрузочных тестах нарушением функциональной активности Т-клеток, ЕКК, гуморального звена, а также системы ИГ. С учетом того факта, что возможность элиминировать вирусы группы герпеса существует лишь в период их репликации, то есть в период обострения, выстраивается и тактика лечения. В периоде ремиссии проводится восстановление функциониру-

Рис. 3. ИФН-терапия препаратом ВИФЕРОН® при врожденных и приобретенных дефектах ИФН

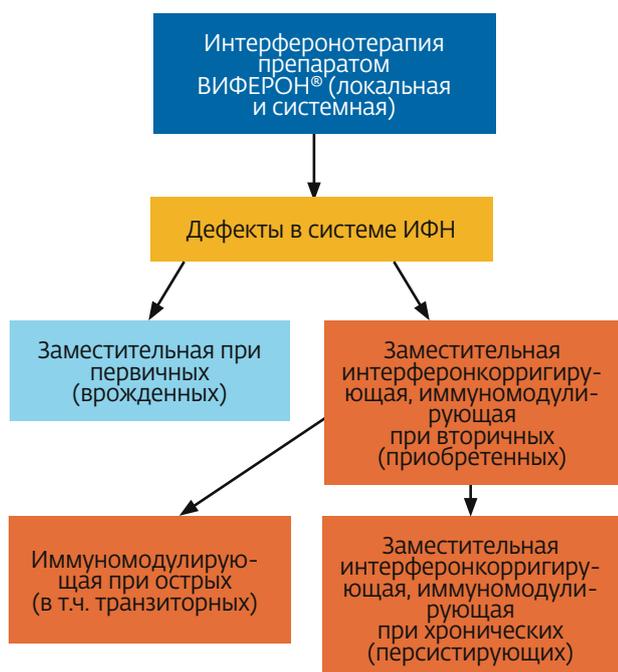


Таблица 4. Основные принципы восстановления системы ИФН

<p>Основные принципы восстановления системы ИФН при вторичных ИД с синдромом повторных ОРВИ и/или упорно-рецидивирующих инфекций ВПГ 1-го типа и ВПГ 2-го типа, латентных и/или персистирующих ЦМВ-, ВЭБ- и ВГЧ 6-го типа инфекций</p>
1. Локальное и системное применение препарата ВИФЕРОН®
2. Высокие или средние дозы препарата ВИФЕРОН® с самого начала лечения (стартовая доза 2–3 млн, реже — 4–6 млн)
3. Дозы препарата ВИФЕРОН® снижаются «шаг за шагом» в 1,5–2 раза каждые 2–3 недели, реже — каждый месяц
4. При рецидиве инфекции — возврат к прежней, более высокой дозе ВИФЕРОН® на 2–3 недели, далее — попытка снижения дозы
5. Длительность курсового лечения препаратом ВИФЕРОН® — не менее 3,5–4,5 месяцев
6. При необходимости курсы повторяют в критические периоды

ния Т-клеточного и гуморального иммунитета, системы ИГ, ИФН-статуса средними дозами человеческих или рекомбинантных ИФН. В период обострения проводится сочетанная системная и местная противовирусная терапия, включающая одновременное использование синтетических противовирусных препаратов (Фамвир, Зовиракс, ацикловир, Валтрекс и т.д.) и высокодозовой ИФН-терапии препаратом ВИФЕРОН®. В тяжелых случаях показано присоединение заместительной терапии внутривенными иммуноглобулинами, содержащими высокий титр специфических нейтрализующих антител против герпесвирусов, Интрафект, Нео-Цитотект.

В настоящее время одной из актуальнейших проблем клинической медицины является проблема заболеваемости беременных женщин латентными вирусными инфекциями и внутриутробного или интранатального инфицирования их новорожденных детей. Выявление клинических признаков или носительства латентных инфекций у беременных диктует необходимость принятия



определенных мер, направленных на элиминацию патогенов с целью предотвращения инфицирования плода и новорожденного. С другой стороны, обнаружение клинических признаков внутриутробного инфицирования или наличие незэлиминированного латентного патогена в последние недели беременности повышает риск инфицирования ребенка перинатально, требует принятия немедленных мер, направленных на элиминацию латентной вирусной или бактериальной инфекции как с лечебной, так и с профилактической целью. Известно, что активация латентной инфекции возможна лишь на фоне депрессии иммунитета у иммунокомпрометированных женщин. Как правило, элиминировать такого рода инфекционный патоген возможно лишь на фоне восстановления нормального функционирования иммунитета. Препараты ИФН- α в большинстве случаев помогают справиться с этой проблемой. **В настоящее время препаратом этого ряда, разрешенным МЗ РФ к применению у беременных с 14-й недели беременности и у новорожденных, в том числе и недоношенных детей, с первых часов жизни, является ВИФЕРОН®.**

Использование виферонотерапии у беременных и новорожденных, по возможности в сочетании с антибактериальной и противовирусной терапией, внутривенными иммуноглобулинами, помогает эффективно лечить и профилактировать сепсис, менингоэнцефа-

лит, гепатиты, пневмонии, колиты, поражения мочеполового тракта и другие заболевания, возникшие вследствие внутриутробного инфицирования у новорожденных.

Ниже приведены дифференцированные подходы и основные принципы использования терапии препаратом ВИФЕРОН® при различных вирусных инфекциях, сопровождающих ИД (рис. 3, табл. 4).

В заключение хотелось бы подчеркнуть, что применение препарата ВИФЕРОН® у пациентов с повторными ОРВИ, хроническими гепатитами В и С, различными герпесвирусными, в том числе и упорно-рецидивирующими инфекциями, вызванными ВПГ 1-го типа, ВПГ 2-го типа, вирусом опоясывающего лишая, а также хроническими ВЭБ, ЦМВ, ВЧГ 6-го типа, имеет серьезное этио- и иммунопатогенетическое обоснование. Именно эти группы пациентов имеют глубокие нарушения в системе ИФН, выражающиеся в первую очередь в дефектах индуцированного синтеза ИФН- α и ИФН- γ , что диктует необходимость проведения заместительной интерферонотерапии адекватными дозами препарата ВИФЕРОН® на первом этапе лечения. Использование у таких пациентов индукторов ИФН, по нашим наблюдениям, как правило, не оказывает должного долгосрочного позитивного клинического эффекта и зачастую не восстанавливает нарушенную индуцированную продукцию ИФН- α и ИФН- γ .

ЛИТЕРАТУРА

1. Isaacs A., Lindenmann J. // *Virus interference. I. The interferon. Proc. R. Soc. London Ser. B Biol. Sci.* – 1957. – 147. – 258–267.
2. Samuel C. E. // *Antiviral Actions of Interferons* // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2001. – 14. – 778–809.
3. Pestka S. // *The Interferons: 50 years after their discovery there is much more to learn* // *J Biol Chem.* – 2007. – 282 (28). – 20047–20051.
4. Galiana-Arnoux D., Imler J. L. // *Toll-like receptors and innate antiviral immunity* // *Tissue Antigens.* – 2006 Apr. – 67 (4). – 267–276.
5. Randall R. E., Goodbourn S. // *Interferons and viruses: an interplay between induction, signalling, antiviral responses and virus countermeasures* // *J Gen Virol.* – 2008. – 89. – 1–47.
6. Akira S., Uematsu S., Takeuchi O. // *Pathogen recognition and innate immunity* // *Cell.* – 2006. – 124 (4). – 783–801.
7. Malmgaard L. // *Induction and regulation of IFNs during viral infections* // *J Interferon Cytokine Res.* – 2004 Aug. – 24 (8). – 439–454.
8. Levin S., Hahn T. // *Evaluation of the human interferon system in viral disease* // *Clin. Exp. Immunol.* – 1981. – V. 46. – P. 475–483.
9. Alsharif M., Regner M., Blanden R., Lobigs M., Lee E., Koskinen A., Müllbacher A. // *Exhaustion of type I interferon response following an acute viral infection* // *J Immunol.* – 2006. – 177 (5). – 3235–3241.
10. Weber F., Kochs G., Haller O. // *Inverse interference: how viruses fight the interferon system* // *Viral Immunol.* – 2004. – 17 (4). – 498–515.
11. Guidotti L. G., Chisari F. V. // *Noncytolytic control of viral infections by the innate and adaptive immune response* // *Annu Rev Immunol.* – 2001. – 19. – 65–91.
12. Swedan S., Musiyenko A., Barik S. // *Respiratory syncytial virus nonstructural proteins decrease levels of multiple members of the cellular interferon pathways* // *J. Virol.* – 2009. – 83. – 9682–9693.



13. [Dinwiddie D. L.](#), [Harrod K. S.](#) // Human Metapneumovirus Inhibits IFN- α signaling through inhibition of the phosphorylation of STAT1 // American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology. – 2008. – 38 (6). – 661–670.
14. [Haller O.](#), [Weber F.](#) // The interferon response circuit in antiviral host defense // Verh K Acad Geneesk Belg. – 2009. – 71 (1–2). – 73–86.
15. [Shi L.](#), [Ramaswamy M.](#), [Manzel L. J.](#), [Look D. C.](#) // Inhibition of Jak1-dependent signal transduction in airway epithelial cells infected with adenovirus // Am J Respir Cell Mol Biol. – 2007. – 37. – 720–728.
16. [Melchjorsen J.](#), [Matikainen S.](#), [Paludan S. R.](#) // Activation and Evasion of Innate Antiviral Immunity by Herpes Simplex Virus // Viruses. – 2009. – 1. – 737–759.
17. [Mossman K. L.](#), [Ashkar A. A.](#) // Herpesviruses and the innate immune response // Viral Immunol. – 2005. – 18 (2). – 267–281.
18. [Нестерова И.В.](#) // Низко-, средне- и высокодозовая терапия рекомбинантным интерфероном- α 2 (вифероном) при вторичных иммунодефицитных состояниях, сопровождающихся синдромом упорно-рецидивирующей вирусной инфекции. // Аллергология и иммунология. – 2000. – Т. 1. – №3. – С. 70–79.
19. [Нестерова И.В.](#), [Малиновская А.В.](#), [Тараканов В.А.](#), [Ковалева С.В.](#) // Интерфероно- и иммунотерапия в практике лечения часто и длительно болеющих детей и взрослых. // Capricorn Publishing Inc. – 2004. – 160 с.
20. [Nesterova I.](#) // Local and system interferon therapy in treatment of immunocompromised patients with allergic rhinitis and bronchial asthma // J Asthma. – 2009. – V. 10. – Suppl. 1. – P. 37–38.
21. [Нестерова И.В.](#), [Коккова Л.Н.](#), [Ломтатидзе Л.В.](#) // Значимость коррекции интерферонового статуса в комплексной терапии хронического упорно рецидивирующего орофациального герпеса. // Цитокины и воспаление. – 2010. – 9 (2). – 67–72.
22. [Нестерова И.В.](#), [Клещенко Е.И.](#), [Ковалева С.В.](#), [Алексеева О.Н.](#), [Чудилова Г.А.](#), [Ломтатидзе Л.В.](#) // Проблемы лечения вирусно-бактериальных инфекций у часто и длительно болеющих иммунокомпрометированных детей. // Российский аллергологический журнал. – 2011. – 2. – 86–93.
23. [Нестерова И.В.](#), [Ковалева С.В.](#), [Клещенко Е.И.](#), [Шинкарева О.Н.](#), [Малиновская В.В.](#), [Выжлова Е.Н.](#) // Ретроспективный анализ клинической эффективности коротких курсов интерферонов в лечении ОРВИ у иммунокомпрометированных ЧДБ детей. // Педиатрия. – 2014. – 93 (2). – 62–67.
24. [Нестерова И.В.](#), [Ковалева С.В.](#), [Клещенко Е.И.](#), [Чудилова Г.А.](#), [Ломтатидзе Л.В.](#), [Шинкарева О.Н.](#), [Парфенов В.В.](#), [Кольцов В.Д.](#) // Оптимизация тактики интерфероно- и иммунотерапии в реабилитации иммунокомпрометированных детей с повторными респираторными и герпетическими вирусными инфекциями. // Педиатрия. – 2014. – 93 (3). – 66–72.
25. [Нестерова И.В.](#), [Ковалева С.В.](#), [Чудилова Г.А.](#), [Ломтатидзе Л.В.](#), [Шинкарева О.Н.](#), [Малиновская В.В.](#) // Эффективность и безопасность виферона в моно- и комбинированной иммунотерапии иммунокомпрометированных детей с возвратными респираторными инфекциями. // Фарматека. – 2017. – №4. – С. 54–62.
26. [Нестерова И.В.](#) // Врожденные и приобретенные интерферонопатии: дифференцированные подходы к интерферон-корректирующей терапии. // Детские инфекции. – 2017. – №2. – Т. 16. – С. 50–53.
27. [Al-Herz W.](#), [Bousfiha A.](#), [Casanova J.-L.](#) et al. // Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency. // Frontiers in Immunology. – 2014. – Vol. 5. – №6. – P. 1–33.
28. [Andersen L.](#), [Mørk N.](#), [Reinert L.](#) et al. // Functional IRF3 deficiency in a patient with herpes simplex encephalitis. // JEM. – 2015. – Vol. 212. – №9. – P. 1371–1379.
29. [Le Page C.](#), [Génin P.](#), [Baines M. G.](#), [Hiscott J.](#) // Interferon activation and innate immunity. // Rev Immunogenet. – 2000. – Vol. 2. – P. 374–386.
30. [Бабаянц А.А.](#), [Малиновская В.В.](#), [Мешкова Е.Н.](#) // Фармакокинетика интерферона при ректальном введении. // Вопр. вирусол. – 1986. – Т. 31. – №1. – С. 83–84.



Вирусиндуцированная бронхиальная астма у детей: значение системы интерферона

О.В. ЗАЙЦЕВА¹, д. м. н., профессор, зав. кафедрой педиатрии, **Э.Э. ЛОКШИНА¹**, к. м. н., доцент кафедры, **С.В. ЗАЙЦЕВА¹**, к. м. н., доцент кафедры, **Т.И. РЫЧКОВА¹**, к. м. н., доцент кафедры, **В.В. МАЛИНОВСКАЯ²**, д. б. н., профессор

¹ФГБОУ ВО МГМСУ ИМ. А.И. ЕВДОКИМОВА, МЗ РФ, ²ФГБУ ФНИЦЭМ ИМ. Н.Ф. ГАМАЛЕИ МЗ РФ, МОСКВА, РФ

Резюме. В статье представлен современный взгляд на проблему вирусиндуцированной бронхиальной астмы (БА) у детей. Последние исследования подтверждают, что синдром свистящего дыхания на фоне респираторной инфекции у детей раннего возраста существенно повышает риск развития БА в дальнейшем. Авторы приводят данные зарубежной литературы и результаты собственных исследований интерферонового статуса у детей с вирусиндуцированной БА. Выявленная дисфункция системы интерферона позволила рекомендовать рекомбинантный $\alpha 2b$ -интерферон и высокоактивные антиоксиданты: α -токоферол ацетат и аскорбиновая кислота (ВИФЕРОН®) как перспективный препарат в комплексном лечении вирусиндуцированной БА в стадии ремиссии в качестве одной из мер вторичной профилактики заболевания и для первичной профилактики БА у детей из групп высокого риска ее формирования.

Эпидемиологические исследования свидетельствуют о значительном росте численности больных бронхиальной астмой (БА) во всем мире, особенно за последние два десятилетия. Стремительно растет количество детей, страдающих этим заболеванием с раннего возраста [1–4].

Роль острых респираторных инфекций (ОРИ) в патогенезе БА как фактора, определяющего фенотипическую реализацию заболевания, а затем его течение, а порой и исходы, многогранна. В то же время хорошо известно, что дети с аллергическими заболеваниями болеют ОРИ намного чаще и продолжительнее по сравнению с неатопами [5, 6].

Как правило, ОРИ становятся наиболее частой причиной обострения БА у детей, то есть инфекционный процесс может явиться триггером приступа бронхоспазма, фактором-провокатором. Так, по данным исследования PREVIA, вирусная инфекция выявляется у детей с обострениями БА с частотой до 85%, отмечена сезонная взаимосвязь между частотой ОРИ и частотой госпитализаций по пово-

ду БА [7]. С другой стороны, сам возбудитель может стать причинно-значимым аллергеном. Некоторые инфекционные патогены (вирусы, хламидии, микоплазмы) могут активно влиять как на иммунный ответ ребенка, способствуя вторичному инфицированию дыхательных путей, так и увеличивать бронхиальную гиперреактивность с развитием бронхоспазма.

В настоящее время установлено, что вирусиндуцированные эпизоды бронхообструкции (свистящего дыхания) могут быть одной из причин формирования БА в последующем [5, 8, 9]. Так, 10-летний период наблюдения показал, что нередко перенесенные в раннем возрасте ОРИ повышают риск аллергических заболеваний и сенсibilизации [10]. Это противоречит так называемой гигиенической гипотезе, согласно которой ОРИ вирусной этиологии уменьшают риск формирования БА. Объяснением этого факта стали недавние исследования, в которых было показано, что различные вирусы вызывают разные патогенетические эффекты. Так, наиболее часто развитие свистящего дыхания с дальнейшим неблагоприятным прогнозом связы-

При использовании препарата ВИФЕРОН® отмечалось уменьшение частоты ОРВИ в 4 раза, снижение частоты обострений БА на фоне ОРВИ в 3,4 раза

вают с респираторно-синцитиальным вирусом (РС), риновирусом, метапневмовирусом и вирусами гриппа, причем риск существенно выше у детей-атопиков [5, 8, 9–12].

Согласно литературным данным, у детей, перенесших РС-вирусную инфекцию, риск развития синдрома свистящего дыхания в течение младшего школьного возраста выше в 3–4 раза [13–15]. В то же время многочисленные исследования демонстрируют четкую связь синдрома свистящего дыхания, вызванного РС-инфекцией, с дальнейшим формированием БА [16–18]. Так, было установлено, что риск развития БА зависит от возраста ребенка и коррелирует с тяжестью перенесенного эпизода РС-инфекции. Результаты проведенного метаанализа свидетельствуют о том, что у детей младше 5 лет относительный риск развития БА после перенесенной РС-инфекции составляет 13–22% [19].

В последние 10 лет исследователи также активно изучают участие риновирусной (РВ) инфекции в механизмах формирования БА. Установлено, что у ребенка с синдромом свистящего дыхания каждый новый эпизод РВ-инфекции к 4-летнему возрасту повышает риск бронхиальной обструкции практически в 2 раза [20–22]. В других исследованиях показано, что вероятность развития БА к 6 годам в 4 раза больше у тех детей, которые в возрасте до 3 лет перенесли повторные эпизоды свистящего дыхания, вызванные РВ-инфекцией. При сравнении вклада в формирование БА РС- и РВ-инфекций продемонстрирован более высокий шанс в отношении РВ (отношение шансов – 9,8 и 2,6). При одновременной идентификации обоих инфекционных факторов (РС и РВ) при синдроме

свистящего дыхания отмечается такая же высокая вероятность формирования БА (отношение шансов – 10). В то же время представляется крайне важным, что при наличии у ребенка повторных вирусиндуцированных эпизодов бронхообструкции в сочетании с выявленной сенсibilизацией к причинно-значимым аллергенам риск развития БА к 6 годам становится значительно более высоким (отношение шансов – 80) [19, 23–25].

В настоящее время исследователями также изучается возможная связь метапневмовируса с дальнейшим формированием БА у детей. Метапневмовирус человека в основном вызывает воспаление в нижних дыхательных путях у детей раннего возраста. Клинические симптомы заболевания схожи с РС-инфекцией и часто обусловлены явлениями свистящего дыхания.

Согласно многочисленным исследованиям, нередко вирусы гриппа могут быть причиной бронхиальной обструкции у детей младше 3 лет. Так, в исследованиях установлено, что дети с БА в возрасте до 5 лет нуждаются в госпитализации по поводу гриппа в 4 раза чаще, чем дети, не имеющие такого заболевания [26]. В то же время, по данным S. Hasegawa и соавт., во время пандемии гриппа А (H1N1) значительно увеличилась частота обострений БА, а также заболеваемость пневмонией по сравнению с сезонным вирусом гриппа. Это позволяет предположить, что пандемия гриппа может быть фактором риска, способствующим как обострению, так, не исключено, и развитию БА [27].

Таким образом, наличие синдрома свистящего дыхания на фоне респираторной инфекции у детей первых лет жизни существенно повышает риск развития БА в дальнейшем.





В то же время установлено, что именно **в первые годы жизни отмечается наибольшая заболеваемость ОРИ**. Это обусловлено как особенностями адаптивного иммунного ответа детей первых лет жизни с отсутствием формирования иммунологической памяти на антигены, так и особенностями врожденной иммунной системы в разные возрастные периоды. Данные литературы свидетельствуют, что **способность к синтезу интерферонов (ИФН) у детей, особенно раннего возраста, значительно снижена по сравнению со взрослыми**. В процессе развития ребенка происходит поэтапное созревание системы ИФН. Наряду с возрастными особенностями различные отклонения в системе ИФН могут наблюдаться и в связи с другими причинами. Среди них – нарушения питания, действие радиации, техногенные загрязнения окружающей среды и другие факторы, отрицательное влияние которых на организм, прежде всего детский, уже доказано. Сниженная способность лейкоцитов к продукции ИФНа обнаружена у детей, находящихся на раннем искусственном вскармливании, часто болеющих, живущих в условиях повышенной радиации, а также у детей, подвергшихся внутриутробному или постнатальному инфицированию [3, 4]. У 10–20% доноров в крупных промышленных городах отмечаются признаки дефектности системы ИФН. Снижение ИФН-продуцирующей активности клеток крови происходит и в зимние месяцы, чем, возможно, определяются сезонные подъемы заболеваемости некоторыми инфекционными заболеваниями.

С другой стороны, данные литературы последних лет свидетельствуют, что повторные респираторные инфекции в раннем детском возрасте могут повреждать 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 ИФН γ , развитию гиперреактивности бронхов и сенсибилизации организма к неинфекционным аллергенам.

Таким образом, воздействие факторов внешней среды и особенно респираторных инфекций на организм ребенка не только провоцирует обострение БА и часто определяет клиническое течение заболевания, но и является факторами риска формирования БА [18, 28–30].

В настоящее время выделяют отдельные кластеры вариантов БА и различные ее фенотипы. Одним

из самых частых фенотипов БА у детей является вирусиндуцированная астма. Так, в 2007 году был опубликован обзор Европейского респираторного общества (GA2LEN), который был посвящен механизмам патогенеза и особенностям течения вирусиндуцированной БА [12], однако многие вопросы терапии и профилактики этого заболевания до сих пор остаются до конца не решенными. В документе GA2LEN рассмотрены основные вопросы: экспериментальная модель вирусиндуцированной астмы, бронхиальная гиперчувствительность, структурные клетки и внеклеточный матрикс, особенности иммунных реакций, нейрогенные механизмы, а также взаимодействие между вирусной инфекцией и аллергическими реакциями. Документ содержит ссылки на 162 научные публикации, однако ученым так и не удалось прийти к единому заключению о механизмах формирования БА. Наиболее значимыми факторами формирования вирусиндуцированной БА были признаны генетическая предрасположенность к атопии, а также нарушения врожденной и адаптивной иммунной системы в ответ на вирусную инфекцию. Многочисленными исследованиями доказан дефицит продукции эпителиальными клетками антивирусных ИФН 1-го типа, которые в норме через активацию Toll-подобных рецепторов распознают вирусы, что ведет к апоптозу инфицированных клеток и, как следствие, к ограничению и высвобождению вирусов [5]. Наличие дизрегуляторных нарушений в системе ИФН со снижением противовирусной и противомикробной защиты у больных БА объясняет предрасположенность к рецидивам респираторных инфекций [28, 31, 32]. Так, в исследованиях последних лет [33] с использованием новейших технологий проведено изучение регулирующего влияния системы ИФН на функции Th2-клеток и фактора транскрипции GATA3. Известно, что Th2-хелперы (Th2) являются медиаторами при аллергии и астме, регулируя течение воспаления при аллергических реакциях. Также установлено, что IL4, основной медиатор Th2, обеспечивает дифференцировку Th2, вызывая высвобождение фактора транскрипции GATA3, а фенотип Th2, в свою очередь, стабилизирует GATA3. Авторами было установлено регулирующее влияние на течение аллергического воспаления не только ИФН γ , но и ИФН 1-го типа (ИФН α/β), которые блокируют формирование Th2 и ингибируют секрецию цитокинов Th2-клеток. Этот отрицательный регуляторный механизм действовал в человеческих CD4+Т-клетках и был селективным к ИФН 1-го типа. Ни ИФН γ , ни IL12 не являлись медиаторами данной ингибиции. ИФН α/β блокирует секрецию цитокинов при ингибиции GATA3 во время разви-

Многочисленные исследования подтверждают участие вирусов более чем в 80% обострений бронхиальной астмы у детей

тия Th2-клеток и у полностью коммитированных Th2-клеток. Смещенное выделение GATA3, провоцируемое ретровирусом, не преобладает над вызванной ИФНа/β ингибцией коммитированных Th2-клеток. Авторы делают вывод, что этот неизвестный ранее отрицательный регуляторный механизм ИФН 1-го типа человека в блокировании Th2-клеток имеет потенциал в перспективном лечении атопии и БА.

Изучение ИФН-статуса у детей с БА давно привлекало как отечественных, так и зарубежных ученых [18, 28, 30, 34]. Так, проведенное нами клиническое исследование показало, что у 83,3% пациентов с БА в период ремиссии заболевания имелись нарушения функционирования системы ИФН, а ИФН-статус детей с БА из группы часто болеющих ОРВИ характеризовался еще более низким «стартовым» уровнем ИФН-продуцирующей функции клеток. Это выражалось в сниженной способности к синтезу ИФНа у 72,9% детей, сниженной продукцией ИФНу у 50% больных и снижением синтеза как ИФНа, так и ИФНу у 39,5% детей [28]. Нами было показано, что у детей с БА существует корреляция носительства респираторных вирусов на слизистой оболочке носа и степенью изменений в ИФН-статусе. У детей с БА на фоне острой вирусной инфекции установлено снижение спонтанной продукции ИФНа, при этом **у детей с БА, часто болеющих ОРВИ, характерно снижение индуцированной продукции ИФНа более чем в 5 раз – 50,2 [10; 75,6] пг/мл по сравнению с нормативным показателем для РФ 300 [100; 500] пг/мл ($p < 0,05$), что можно считать одной из причин рекуррентных респираторных инфекций.**

Таким образом, выявленная нами дисфункция системы ИФН подтверждает важное значение

данного звена иммунной системы в патогенезе вирусиндуцированной БА, а проведенное нами исследование позволило разработать теоретические предпосылки для создания схем целенаправленной профилактики БА у детей.

Итак, многочисленные исследования показывают важную роль вирусных инфекций в формировании БА и подтверждают участие вирусов более чем в 80% обострений астмы у детей. Установлены некоторые патогенетические механизмы воздействия вирусных инфекций на формирование БА. Выявлена дисфункция системы ИФН у пациентов-атопиков, что снижает противоинфекционную защиту у детей с БА и является одним из важных факторов, определяющих течение и прогноз заболевания. Определен наиболее частый фенотип БА у детей – вирусиндуцированная БА.

Именно поэтому вопросам профилактики ОРВИ у детей с БА в настоящее время уделяется огромное значение. В то же время профилактика ОРВИ является необходимым компонентом комбинированной терапии БА, позволяющей достичь полного контроля над заболеванием.

К наиболее эффективным, принятым во всем мире методам профилактики ОРВИ относится профилактика гриппа путем применения противогриппозных вакцин, которые обеспечивают создание активного иммунитета у вакцинированных в отношении вирусов гриппа. Убедительно доказано, что наличие атопического заболевания, в том числе БА у детей, не является противопоказанием для вакцинопрофилактики.

В настоящее время широко применяется специфическая иммунопрофилактика гриппа. В то же время доказано, что противогриппозная вакцина оказывает стимулирующее влияние на формирование протективного иммунитета к более широкому спектру респираторных возбудителей. Это представляется крайне важным, так как на тяжесть течения вирусиндуцированной БА у детей могут оказывать влияние не только вирусы гриппа, но и другие респираторные вирусы, такие как РВ, коронавирус, вирусы парагриппа, РС-вирус и др. Установлено, что вакцинация против гриппа способствует сокращению числа и других респираторных инфекций у детей.

Однако необходимо отметить, что аллергические заболевания оказывают негативное влияние на формирование противогриппозного иммунитета. Так, среди наблюдаемых нами детей с вирусиндуцированной БА, обследованных в пред-



двери эпидемического сезона – 2007/2008, число серонегативных к штамму гриппа А (H1N1) составило 54,5%, к штамму А (H3N2) – 41,1% и 51,1% к штамму вируса В. Следовательно, половина детей не имели специфического анамнестического иммунитета ни вследствие эпидемической циркуляции вирусов, ни вследствие противогриппозной вакцинации в предшествующий сезон. Причем у детей с БА легкой степени тяжести среднегеометрический титр антител к штамму вируса гриппа А (H3N2) до вакцинации составлял 4,8 [3,3; 5,3], тогда как у детей с тяжелым течением БА был достоверно ниже – 3,3 [1,1; 4,3] ($p < 0,05$). Аналогичная тенденция отмечалась в отношении других штаммов вируса гриппа. Таким образом, отмечалась зависимость тяжести течения БА в том числе и от напряженности противогриппозного иммунитета.

В то же время установлено, что особенности иммунного статуса детей с БА обуславливают более поздний и менее напряженный иммунный ответ на вакцинацию по сравнению со здоровыми детьми, что снижает у данной категории пациентов эффективность вакцинации, проводимой по стандартным схемам [34].

Особенности иммунитета детей-астматиков, а также доказанная в многочисленных исследованиях иммуномодулирующая активность ИФНа позволяют использовать его как идеальный вакцинный адъювант в схеме профилактики гриппа у детей с БА. ИФН стимулирует пролиферацию и созревание дендритных клеток, на поверхности которых усиливается экспрессия Toll-like-рецепторов, молекул главного комплекса гистосовместимости класса I и других костимулирующих молекул, что приводит к активации цитотоксических лимфоцитов и усилению антителообразования [35]. Так, комбинированный способ вакцинопрофилактики гриппа у детей с БА с включением препарата ВИФЕРОН® Суппозитории (рекомбинантный $\alpha 2b$ -интерферон и высокоактивные антиоксиданты: α -токоферола ацетат и аскорбиновая кислота) в возрастных дозировках за пять дней до введения вакцины продемонстрировал высокую профилактическую и эпидемиологическую эффективность в отношении не только гриппа, но и других ОРВИ у данной категории пациентов, оказал положительное влияние на тяжесть течения и степень контроля заболевания.

Другим направлением профилактики ОРВИ у детей с аллергическими заболеваниями, в частности у детей с БА, является иммуномодуляция систе-

мы ИФН. Известно, что система ИФН, одна из основных регулирующих систем организма, играет значительную роль в развитии аллергического воспаления, во многом определяющего тяжесть течения и прогноз БА. В то же время особенности ИФН-статуса больного с БА могут оказаться важным критерием, позволяющим индивидуально подойти к назначению как персонализированной комплексной терапии, так и профилактики заболевания. Подтверждением этого являются исследования, свидетельствующие, что у пациентов с БА отмечается снижение противовирусной и противомикробной защиты, степень которой во многом зависит от наличия дисрегуляторных нарушений в системе ИФН.

Проведенные нами исследования показали, что при оценке ИФН-статуса необходимо учитывать не только содержание ИФН в сыворотке крови, но и резервные возможности системы ИФН, то есть способность лейкоцитов к продукции ИФН при воздействии различных индукторов интерферогенеза и рецепторный ответ [6, 36], что нередко определяет течение заболевания.

Так, способность к продукции клетками крови ИФНа, определяемая *in vitro*, была снижена у 50% детей с БА, у 12,5% находилась на нижней границе нормы и у 37,5% пациентов соответствовала уровню здоровых (≥ 64 ед/мл). В группе детей с БА, часто болеющих ОРВИ, количество пациентов с низкой способностью к продукции ИФНа оказалось максимальным и составило 87%. В то же время у 39,5% всех детей выявлено достоверное угнетение способности к синтезу как ИФНа, так и ИФН γ . Нами установлена прямая корреляционная зависимость сниженной способности индукции ИФНа и тяжести течения БА ($r = 0,8$) [28].

Анализ продукции ИФНа в зависимости от возраста выявил относительно большее количество детей со сниженным показателем α -интерферогенеза в младшей возрастной группе. Известно, что ИФНа осуществляет в основном противовирусный и в меньшей степени антимикробный иммунитет, тормозя репликацию вирусов и размножение бактерий. Имеются указания, что ИФНа способен незначительно подавлять образование IgE. Таким образом, выявленное снижение продукции ИФНа у детей с БА, с одной стороны, может способствовать развитию инфекционного воспалительного процесса, с другой – поддерживать atopическое воспаление бронхов, что, безусловно, ухудшает течение БА.

Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что у подавляющего числа детей с БА имеет место нарушение функционирования системы ИФН. **ИФН-статус детей с БА из группы часто болеющих характеризовался более низким «стартовым» уровнем сывороточного ИФН**, выраженным угнетением ИФН-продуцирующей функции клеток. Это согласуется и с данными других авторов, которые выявили параллелизм степени депрессии интерфероногенеза и кратности ОРВИ у здоровых детей [35], что послужило основанием для разработки ряда новых подходов к комплексному лечению и профилактике БА с использованием препаратов ИФН.

Нами проведено слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование у 48 пациентов с БА в стадии ремиссии [28]. ВИФЕРОН® (рекомбинантный $\alpha 2b$ -интерферон и высокоактивные антиоксиданты: α -токоферола ацетат и аскорбиновая кислота) в возрастной дозировке (**детям 3–6 лет – по 150 000 МЕ, детям 7–14 лет – по 500 000 МЕ 2 раза в день**) применяли у 30 детей в сочетании с базисной терапией, соответствующей тяжести заболевания, в течение 10 дней ежедневно, затем в течение 4 недель – через день. Группой сравнения явились 18 детей, которые получали базисную



терапию и плацебо. Изучение ИФН-статуса, проведенное через 6 недель от начала терапии, установило, что **у 83,3% пациентов способность к продукции ИФНа приблизилась к среднему уровню здоровых детей** того же возраста. Наилучшая динамика была достигнута у детей с изначально низкой ИФН-продуцирующей способностью, а также у детей с тяжелыми и средней тяжести формами заболевания, часто болеющими ОРВИ. У детей с БА, получавших плацебо, достоверной динамики продукции ИФНа выявлено не было.

Наблюдение в катамнезе детей с БА, получавшими ВИФЕРОН®, установило, что **через 3 месяца от начала терапии способность к продукции ИФНа у больных БА в основном сохранялась**. К 6-му месяцу от начала терапии более чем у половины детей имело место возвращение показателей ИФН-статуса к исходному уровню. Клинико-лабораторное наблюдение детей с БА, получавших в комплексной терапии ВИФЕРОН®, проводилось в течение 6 месяцев и включало ежедневный мониторинг пиковой скорости выдоха (у детей старше 6 лет), оценку частоты и тяжести обострений БА, частоту ОРВИ и уровень общего IgE сыворотки крови. Нами было показано, что **использование препарата ВИФЕРОН® способствовало клиническому улучшению течения БА: отмечалось уменьшение частоты ОРВИ в 4 раза, снижение частоты обострений БА на фоне ОРВИ в 3,4 раза**. Период ремиссии у этих больных увеличился до 4–6 месяцев, клинически приступы БА протекали более легко. При исследовании содержания общего IgE в сыворотке крови была выявлена тенденция к снижению данного показателя на фоне терапии препаратом ВИФЕРОН® у детей с БА (до лечения $468,4 \pm 57,05$ МЕ/мл, после лечения $368,7 \pm 51,37$ МЕ/мл). Побочных эффектов или нежелательных явлений в процессе терапии препаратом ВИФЕРОН® мы не наблюдали.

Таким образом, с большой долей вероятности можно предположить, что дисфункция системы ИФН может явиться одним из важных патогенетических звеньев вирусиндуцированной БА у детей, а также определять особенности течения и вторичную профилактику заболевания. Проведенное нами исследование позволило уточнить некоторые механизмы патогенеза БА у детей и разработать теоретические предпосылки для создания схем целенаправленной первичной профилактики БА у лиц, генетически предрасположенных к развитию атопии, и вторичной профилактики БА у детей. Выявленная нами дисфункция системы ИФН у детей с БА



является одним из факторов, определяющих фенотипическую реализацию, течение и прогноз заболевания. Центральная роль в развитии атопического воспаления принадлежит ИФН γ , антагонисту ИЛ4, который, в свою очередь, выступает в роли основного индуктора синтеза IgE. В то же время снижение продукции ИФН γ у детей с БА, с одной стороны, может способствовать развитию инфекционного воспалительного процесса, с другой – поддерживать атопическое воспаление бронхов, что, безусловно, ухудшает течение БА. Разработанная нами схема профилактики с использованием препарата ВИФЕРОН® эффективно повышала продукцию ИФН γ , особенно у детей, часто болеющих интеркуррентными заболеваниями [28].

Итак, профилактика гриппа и ОРВИ у детей, больных БА, является социально и экономически значимой задачей, решение которой позволит снизить заболеваемость гриппом и ОРВИ у детей с БА, облегчить течение каждого эпизода респираторной инфекции, снизить частоту госпитализаций детей с БА и, как следствие, обеспечить высокое качество жизни пациентов, что также приведет к снижению экономических затрат государства на лечение детей с БА.

В заключение необходимо отметить, что БА – достаточно распространенное заболевание с весьма серьезным прогнозом. У детей наиболее часто встречается фенотип атопической вирусиндуцированной БА. В настоящее время разработана и внедрена комплексная противовоспалительная (базисная) терапия БА, выбор которой зависит от степени тяжести и степе-

ни контроля над течением заболевания. В то же время ОРВИ значительно снижают эффективность базисной терапии, способствуют развитию частых обострений БА, ухудшают течение, прогноз и исход заболевания. Очевидно, что профилактика гриппа и других ОРВИ у детей с БА является актуальной проблемой. В настоящее время убедительно доказано, что противогриппозная вакцинация у детей с БА эффективна, что связано как со специфическим, так и с неспецифическим иммуностимулирующим эффектом вакцинации. Новые научные технологии внедряются в широкую практику здравоохранения, доступны и высоко эффективны. Препараты рекомбинантных ИФН, в том числе отечественный препарат ВИФЕРОН®, безусловно, являются принципиально новым подходом в лечении многих заболеваний. **ВИФЕРОН® повышает не только иммунитет и защищает от инфекций. Использование препарата ВИФЕРОН® является перспективным в комплексном лечении БА в стадии ремиссии у детей, часто и (или) длительно болеющих ОРВИ,** в качестве одной из мер вторичной профилактики заболевания и для первичной профилактики БА у детей из групп высокого риска ее формирования. Профилактика БА, в том числе вакцинопрофилактика, разработанная с учетом дисфункции иммунорегуляторных процессов, позволяет создать патогенетически обусловленную комплексную терапию и профилактику БА, дифференцированно влияя на отдельные звенья иммунопатологического состояния, эффективно уменьшить атопическое воспаление бронхов, тем самым улучшить течение и прогноз заболевания, резко повысить эффективность лечебных мероприятий и полноту оздоровления профильных больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». – 4-е изд. – М. – 2012. – 184.
2. Паттерсон Р., Грэммер Л.К., Гринбергер П.А. // Аллергические болезни: диагностика и лечение // Пер. с англ. А.Г. Чучалин (ред.). – М.: ГЭОТАР Медицина, 2000. – С. 768.
3. Тимошина Е.Л., Дугарова С.Б. // Качество жизни: актуальность проблемы и характеристика качества жизни детей с бронхиальной астмой // Бюллетень сибирской медицины. – 2009. – №4. – С. 105–112.
4. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2014. Available from: <http://www.ginasthma.org/>
5. Inoue Y., Shimojio N. // Epidemiology of virus-induced wheezing/asthma in children. // Front. Microbiol. – 2013. – 4. – 391.
6. Локшина Э.Э., Зайцева О.В., Зайцева С.В. // Некоторые аспекты терапии острых респираторных заболеваний у детей с аллергией. // Лечащий врач. – 2012. – №3. – С. 70–76.
7. Bisgaard H., Zielen S., Garcia M., Johnston S.L., Gilles L., Menten J., Tozzi C.A., Polos P. // Montelukast reduces asthma exacerbations in 2 to 5 year old children with intermittent asthma. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2005. – 171. – 315 – 322.
8. Tregoning J.S., Schwarze J. // Respiratory viral infections in infants: causes, clinical symptoms, virology and immunology. // Clin. Microbiol. Rev. – 2010. – 23. – 74–98.
9. Nicholson K., Kent J., Ireland D. // Respiratory viruses and exacerbations of asthma in adults. // BMJ. – 1993. – 307 (6910). – 982–986.
10. Nafstad P., Bert B., Skrandal A., Nystad P. // Early Respiratory Infections, Asthma, and Allergy: 10-Year Followup of the Oslo Birth Cohort. // Pediatrics. – 2005. – 116. – 255–262.



11. Grissell T., Powell H., Shafren D., Boyle M., Hensley M., Jones P., Whitehead B., Gibson P. /// Interleukin-10 gene expression in acute virus-induced asthma. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2005. – 172 (4). – 433–439.
12. Papadopoulos N., Xepapadaki P., Mallia P., Brusselle G., Watelet J.B., Xatzipsalti M., Foteinos G., van Drunen C.M., Fokkens W.J., D'Ambrosio C., Bonini S., Bossios A., Lztvall J., van Cauwenberge P., Holgate S.T., Canonica G.W., Szczeklik A., Rohde G., Kimpen J., Pitkdranta A., Makela M., Chanez P., Ring J., Johnston S.L. /// Mechanisms of virus-induced asthma exacerbations: state-of-the-art. // A GA2 LEN and InterAirways document. Allergy. – 2007. – 62. – 457–470.
13. Sigurs N., Gustafsson P.M., Bjarnason R., Lundberg F., Schmidt S., Sigurbergsson F., Kjellman B. /// Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2005. – 171. – 137–141.
14. Sigurs N., Aljassim F., Kjellman B., Robinson P.D., Sigurbergsson F., Bjarnason R. /// Asthma and allergy patterns over 18 years after severe RSV bronchiolitis in the first year of life. // Thorax. – 2010. – 65. – 1045–1052.
15. Stein R.T., Sherrill D., Morgan W.J., Holberg C.J., Halonen M., Taussig L.M., Wright A.L., Martinez F.D. /// Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. // Lancet. – 1999. – 354. – 541–545.
16. Reddel H., Ware S., Marks G., Salome C., Jenkins C., Woolcock A. /// Differences between asthma exacerbations and poor asthma control. // Lancet. – 1999. – 353. – 364–369.
17. Weiss S.T., Tager I.B., Muñoz A., Speizer F.E. /// The relationship of respiratory infections in early childhood to the occurrence of increased levels of bronchial responsiveness and atopy. // Am. Rev. Respir. Dis. – 1985. – 131 (4). – 573–578.
18. Frick O.L., German D.F., Mills J. /// Development of allergy in children. I. Association with virus infections. // J. Allergy Clin. Immunol. – 1979. – 63 (4). – 228–241.
19. Szabo S.M., Levy A.R., Gooch K.L., Bradt P., Wijaya H., Mitchell I. /// Elevated risk of asthma after hospitalization for respiratory syncytial virus infection in infancy. // Paediatr. Respir. Rev. – 2013. – 13 (Suppl. 2). – 9–15.
20. van der Gugten A.C., van der Zalm M.M., Uiterwaal C.S., Wilbrink B., Rossen J.W., van der Ent C.K. /// Human rhinovirus and wheezing: short and long-term associations in children. // Pediatr. Infect. Dis. J. – 2013. – 32. – 827–833.
21. Stein R.T. /// Long-term airway morbidity following viral LRTI in early infancy: recurrent wheezing or asthma? // Paediatr. Respir. Rev. – 2009. – 10 (Suppl. 1). – 29–31.
22. Kusel M.M., de Klerk N.H., Keadze T., Vohma V., Holt P.G., Johnston S.L., Sly P.D. /// Early-life respiratory viral infections, atopic sensitization, and risk of subsequent development of persistent asthma. // J. Allergy Clin. Immunol. – 2007. – 119. – 1105–1110.
23. Takeyama A., Hashimoto K., Sato M., Sato T., Tomita Y., Maeda R., Ito M., Katayose M., Kawasaki Y., Hosoya M. /// Clinical and epidemiologic factors related to subsequent wheezing after virus-induced lower respiratory tract infections in hospitalized pediatric patients younger than 3 years. // Eur. J. Pediatr. – 2014. – 173 (7). – 959–966.
24. O'Callaghan-Gordo C., Bassat Q., Diez-Padrisa N., Morais L., Machevo S., Nhampossa T., Quinto L., Alonso P.L., Roca A. /// Lower respiratory tract infections associated with rhinovirus during infancy and increased risk of wheezing during childhood. A cohort study. // PLoS One. – 2013. – 8 (7). – e69370.
25. Ненашева Н.М. /// Роль респираторных вирусов в развитии бронхиальной астмы и ее обострений: возможные пути терапевтического вмешательства. // Эффективная фармакотерапия. – 2016. – №6. – С. 64–76.
26. Miller E.K., Griffin M.R., Edwards K.M., Weinberg G.A., Szilagyi P.G., Staat M.A., Iwane M.K., Zhu Y., Hall C.B., Fairbrother G., Seither R., Erdman D., Lu P., Poehling K.A. /// Influenza burden for children with asthma. // Pediatrics. – 2008. – 121 (1). – 1–8.
27. Hasegawa S., Hirano R., Hashimoto K., Haneda Y., Shirabe K., Ichiyama T. /// Characteristics of atopic children with pandemic H1N1 influenza viral infection: pandemic H1N1 influenza reveals 'occult' asthma of childhood. // Pediatr. Allergy Immunol. – 2011. – 22. – 119–123.
28. Зайцева О.В. /// Бронхиальная астма у детей (факторы риска, принципы первичной и вторичной профилактики): Автореферат дисс. ... докт. мед. наук. – М. – 2001.
29. Holt P.D. /// Infections and development of allergy. // Toxiol. Letters. – 1996. – 86. – 205–210.
30. Sterne J., Penny M. /// Respiratory illness in infancy as a risk factors for asthma and atopy: cohort study. // Eur. Res. J. – 2000. – 16. – 555.
31. Ершов Ф.И. /// Система интерферона в норме и при патологии. – М.: Медицина. – 1996.
32. 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.
33. Huber J.P., Ramos H.J., Gill M.A., Farrar J.D. /// Cutting edge: Type I IFN reverses human Th2 commitment and stability by suppressing GATA3. // J. Immunol. – 2010. – 185 (2). – 813–817.
34. 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.
35. 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.
36. Faroogi I.S., Hopkin J. /// Early childhood infection on atopic disorder. // Thorax. – 1998. – 53. – 927–932.



Совершенствование терапии острого обструктивного бронхита, ассоциированного с ОРВИ, у детей раннего возраста

Э.Н. СИМОВАНЬЯН, д. м. н., профессор, В.Б. ДЕНИСЕНКО, к. м. н., доцент кафедры
РОСТОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Резюме. Цель исследования – совершенствование лечения острого обструктивного бронхита (ООБ) у детей раннего возраста с использованием рекомбинантного интерферона- $\alpha 2b$ в сочетании с высокоактивными антиоксидантами витаминами Е и С (ВИФЕРОН®). Материалы и методы исследования: проведено клиническое и иммунологическое обследование 52 больных ООБ, ассоциированного с ОРВИ, в возрасте от 1 до 3 лет. Стандартную терапию назначали 25 больным. У 27 пациентов помимо стандартной терапии использовали рекомбинантный интерферон- $\alpha 2b$ (ВИФЕРОН®). Результаты: заражение вирусами респираторной группы детей с отягощенным преморбидным фоном приводило к нарушению эффекторного этапа иммунного ответа по клеточному и гуморальному типам, формированию воспаления в стенке бронхов и появлению клинической симптоматики ООБ в виде общеинфекционного, катарального и бронхообструктивного синдромов. Назначение рекомбинантного интерферона- $\alpha 2b$ в сочетании с антиоксидантами витаминами Е и С (ВИФЕРОН®) способствовало подавлению репликации респираторных вирусов, поляризации регуляции иммунного ответа по Th1-типу, положительной динамике показателей эффекторного этапа иммунного ответа по клеточному и гуморальному типам, сокращению продолжительности симптомов заболевания и госпитализации пациентов. Заключение: высокая эффективность рекомбинантного интерферона- $\alpha 2b$ в сочетании с высокоактивными антиоксидантами витаминами Е и С (ВИФЕРОН®) позволяет рекомендовать широкое использование этого препарата при лечении ООБ, ассоциированного с ОРВИ, у детей раннего возраста.

Проблема острого обструктивного бронхита (ООБ) относится к наиболее актуальным вопросам в современной педиатрии. Это связано прежде всего с высоким уровнем заболеваемости, которая составляет 4500–7500/100 тыс. детского населения [1, 2]. ООБ имеет преимущественно вирусную этиологию и относится к заболеваниям раннего возраста – его переносят от 25 до 30% детей первых трех лет жизни [2, 3]. ООБ характеризуется тяжелым течением, достаточно частым развитием осложнений и неотложных состояний, является причиной госпитализации 5–40% детей раннего возраста [1, 4, 5]. На высоком уровне

остается летальность при ООБ – 1–2% [1, 3, 4]. У 10–50% реконвалесцентов в дальнейшем диагностируют рецидивирующий обструктивный бронхит или происходит трансформация в бронхиальную астму [2, 5].

В настоящее время внимание ученых направлено на разработку методов лечения ООБ у детей [1, 4]. Следует отметить, что применяемые схемы терапии не всегда оказываются эффективными, что приводит к развитию осложнений, летальным исходам, формированию рецидивирующего обструктивного бронхита и бронхиальной астмы [6–8]. В связи с этим перспективным направлением совершенствования

Острый обструктивный бронхит переносят от 25 до 30% детей первых трех лет жизни

терапии представляется включение в комплекс лечения ООБ, ассоциированного с ОРВИ, рекомбинантного интерферона- $\alpha 2b$ в сочетании с высокоактивными антиоксидантами витаминами Е и С (РИФН- $\alpha 2b$, ВИФЕРОН®, VIFERON®, производство ООО «Ферон», Москва, Россия). Достоинствами препарата являются широкий спектр противовирусной активности, иммуномодулирующее и цитопротективное действие [7]. Входящий в состав препарата **РИФН- $\alpha 2b$ тормозит репликацию вирусов за счет активации эндонуклеазы, разрушения матричной РНК и нарушения синтеза вирусных белков [7, 8]. Кроме того, РИФН- $\alpha 2b$ обладает иммунокорректирующей активностью – стимулирует выработку цитокинов, модулирует иммунный ответ по клеточному типу, способствует дифференцировке В-лимфоцитов, повышает функциональную активность макрофагов, нейтрофилов и естественных киллерных клеток [7–9].** Входящие в состав РИФН- $\alpha 2b$ (ВИФЕРОН®) природные антиоксиданты (витамины Е и С) стабилизируют клеточные мембраны, что способствует усилению фармакологической активности РИФН- $\alpha 2b$ [7]. Использование препарата в форме ректальных свечей позволяет добиться более высокого содержания и длительной циркуляции РИФН- $\alpha 2b$ в крови по сравнению с парентеральным способом введения.

Препарат успешно используют в составе комплексной терапии при различных инфекционных заболеваниях у детей, в том числе при острых респираторных инфекциях, гриппе, пневмонии, менингите, сепсисе, внутриутробных инфекциях, инфекции простого герпеса, острой и хронической Эпштейна – Барр вирусной инфекции, цитомегалии, микоплазмозе, дифтерии, шигеллезе, хронических вирусных гепатитах В, С, D у детей [7]. Помимо отчетливого клинического эффекта отмечены усиление синтеза ИФН γ , активация макрофагов,

нейтрофилов, естественных киллерных клеток, повышение количества и функциональной активности Т-лимфоцитов, нормализация показателей гуморального иммунитета [10–15].

Цель исследования – совершенствование лечения ООБ, ассоциированного с ОРВИ, у детей раннего возраста с использованием рекомбинантного интерферона- $\alpha 2b$ в сочетании с высокоактивными антиоксидантами витаминами Е и С (ВИФЕРОН®).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под нашим наблюдением находились 52 ребенка в возрасте 1–3 лет, поступившие в стационар по поводу ООБ, ассоциированного с ОРВИ. От родителей было получено информированное согласие на участие пациентов в исследовании. Локальный независимый этический комитет Ростовского государственного медицинского университета одобрил выполнение данного исследования (протокол №2 от 08.02.2017 г.). Анализ этиологической структуры заболевания с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР, тест-системы «Амплисенс», Россия) смывов из носоглотки





Применяемые схемы терапии не всегда оказываются эффективными, что приводит к развитию осложнений, летальным исходам, формированию рецидивирующего обструктивного бронхита и бронхиальной астмы

показал, что причиной служили респираторно-синцитиальный вирус (25%), вирусы парагриппа (11,5%), гриппа (5,8%), аденовирусы (5,8%), энтеровирусы (5,8%) и смешанная вирусная инфекция 46%).

Методом случайной выборки больные были рандомизированы на 2 группы. В 1-ю группу вошли 25 пациентов, которым назначали стандартную терапию, включавшую бронхоспазмолитические и муколитические препараты, ингаляции, топические глюкокортикоиды, по показаниям – антигистаминные, жаропонижающие и симптоматические средства. **Дети 2-й группы (27 больных) помимо стандартной терапии получали рИФН-α2b (ВИФЕРОН®) по одной ректальной свече 150 000 МЕ 2 раза в день с интервалом в 12 ч в течение 10 дней.** Обе группы оказались сопоставимыми по преморбидному фону, форме тяжести заболевания, клиническим, биохимическим и иммунологическим показателям до начала терапии.

Клиническое обследование включало анализ данных анамнеза и клинического осмотра в динамике заболевания. По показаниям назначали биохимическое исследование крови, рентгенографию органов грудной клетки, электрокардиографию и др. Иммунологическое обследование осуществляли при поступлении и при выписке из стационара (на 10–14-й

день). Определение различных типов иммунокомпетентных клеток проводили методом непрямой иммунофлуоресценции с помощью моноклональных антител («Сорбент», Россия): для Т-лимфоцитов – CD3, для Т-хелперов – CD4, для цитотоксических Т-лимфоцитов – CD8, для непримированных («наивных») лимфоцитов – CD45RA, для В-лимфоцитов – CD20, для нейтрофилов, экспрессирующих рецепторы к C3d-компоненту комплемента – CD11b. Учет результатов осуществляли на лазерном проточном цитофлуориметре «EpiX-XL Coulter» (США). Определение содержания в Т-хелперах внутриклеточных цитокинов ИФНγ (Т-хелперы 1-го типа – Th1) и ИЛ4 (Т-хелперы 2-го типа – Th2) проводили методом мультипараметрической проточной цитофлуориметрии с использованием моноклональных антител к CD4, анти-ИФНγ или анти-ИЛ4 соответственно (тестсистемы «Caltag», США). Содержание иммуноглобулинов классов IgA, IgM и IgG в сыворотке крови изучали методом радиальной иммунодиффузии в геле по G. Mancini et al. (1965) с использованием моноспецифических сывороток производства «Имбио» (Россия). Содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови исследовали методом их осаждения полиэтиленгликолем. Интенсивность кислородзависимого метаболизма нейтрофилов оценивали в спонтанном и стимулированном тесте восстановления нитросинего тетразолия (НСТ). Коэффициент стимуляции НСТ-теста высчитывали по следующей формуле: $K_{ст.} = \frac{НСТ_{ст.}}{НСТ_{сп.}}$

В качестве контроля использовали иммунологические показатели 15 детей I группы здоровья аналогичного возраста, у которых проводили забор крови для планового обследования на вирусные гепатиты.



Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью пакета статистических программ «R». В связи с тем что анализ рядов абсолютных показателей выявил несоответствие закону нормального распределения ($p < 0,05$ по критерию Шапиро – Уилка), для их характеристики использовали показатели медианы (Me)

и интерквартильного интервала (ИКИ). Достоверность различий для абсолютных показателей оценивали с помощью критерия Манна – Уитни, для относительных показателей – точного теста Фишера. Использовали двусторонние варианты этих тестов. Достоверными считали различия показателей при $p < 0,05$.

Таблица 1. Клинические проявления ОББ у наблюдаемых детей

Показатели	1-я группа (n=25)		2-я группа (n=27)		Все больные (n=52)	
	n	%	n	%	n	%
Состояние при поступлении						
Средней тяжести	14	56	15	55,6	29	55,8
Тяжелое	11	44	12	44,4	23	44,2
Температура тела						
Субфебрильная	21	84	23	85,2	44	84,6
Фебрильная	4	16	4	14,8	8	15,4
Симптомы интоксикации						
Умеренные	21	84	23	85,2	44	84,6
Выраженные	4	16	4	14,8	8	15,4
Выделения из носа						
Умеренные	20	80	22	81,5	42	80,8
Обильные	5	20	5	18,5	10	19,2
Гиперемия слизистой оболочки ротоглотки						
Умеренная	20	80	21	77,8	41	78,8
Яркая	5	20	6	22,2	11	21,2
Кашель						
Сухой	17	68	17	63	34	65,4
Влажный малопродуктивный	8	32	10	37	18	34,6
Экспираторная одышка						
В покое	16	64	17	63	33	63,5
При беспокойстве	9	36	10	37	19	36,5
Частота дыханий						
31-40 в мин	16	64	17	63	33	63,5
40-60 в мин	9	36	10	37	19	36,5
Цианоз						
Периоральный в покое	21	84	22	81,5	43	82,7
Периоральный при беспокойстве	4	16	5	18,5	9	17,3
Участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания						
В покое	21	84	23	85,2	43	82,7
При беспокойстве	4	16	5	18,5	9	17,3
Физикальные данные						
Сухие свистящие хрипы	25	100	23	100	52	100
Влажные хрипы	6	24	7	26	13	25
Состояние сердечно-сосудистой системы						
Тахикардия	3	12	4	14,8	7	13,5

**Таблица 2. Показатели иммунного статуса больных ООБ с учетом схемы терапии, Ме (ИКИ)**

Показатели	1-я группа		2-я группа		Здоровые дети
	разгар	выздоровление	разгар	выздоровление	
CD3, %	49 (47–51) ⁰	52 (50–54) ^{0,2}	50 (48–52) ^{0,1}	60 (57–62)	64 (62–66)
CD4, %	31 (29–33) ⁰	33 (31–35) ^{0,2}	32 (30–34) ^{0,1}	41 (39–43)	43 (41–45)
CD8, %	15 (13–17) ⁰	16 (14–18) ^{0,2}	16 (14–18) ^{0,1}	23 (21–25)	25 (23–27)
CD45RA, %	19 (18–20) ⁰	18 (17–19) ^{0,2}	20 (18–22) ^{0,1}	15 (13–17) ⁰	34 (32–36)
Th1, %	8 (7–9) ⁰	8,5 (8–9) ^{0,2}	7,5 (7–8) ^{0,1}	10 (9–11) ⁰	5,5 (5–6)
Th2, %	5 (4–6)	5 (4–6)	5 (4–6)	5,5 (5–6)	5,5 (5–6)
CD20, %	15 (14–16) ⁰	15 (14–16) ⁰	15,5 (15–16) ^{0,1}	16 (15–17) ⁰	9 (8–10)
IgA, г/л	0,25 (0,2–0,3) ^{0,1}	0,45 (0,4–0,5) ^{0,2}	0,3 (0,25–0,35) ^{0,1}	0,6 (0,55–0,65)	0,6 (0,55–0,65)
IgM, г/л	0,7 (0,65–0,75) ^{0,1}	1,1 (1,05–1,15) ⁰	0,75 (0,7–0,8) ⁰	0,95 (0,9–1)	1 (0,95–1,05)
IgG, г/л	6 (5,5–6,5) ^{0,1}	7,5 (7–8) ^{0,2}	6,5 (6–7) ^{0,1}	8 (7,5–8,5)	8 (7,5–8,5)
ЦИК, усл. ед.	65 (60–70) ^{0,1}	60 (55–65) ^{0,2}	60 (55–65) ^{0,1}	45 (40–50)	50 (45–55)
CD11b, %	13 (12–14) ^{0,1}	16 (15–17) ²	14 (13–15) ^{0,1}	20 (19–21)	21 (20–22)
НСТ сп., ед.	105 (100–110) ⁰	100 (95–105) ^{0,2}	100 (95–105) ^{0,1}	110 (105–115) ⁰	90 (85–95)
К ст. НСТ	1,5 (1,4–1,6) ^{0,1}	1,7 (1,6–1,8) ²	1,5 (1,4–1,6) ^{0,1}	1,9 (1,8–2) ⁰	1,7 (1,6–1,8)

⁰ Достоверность различий показателей между больными и здоровыми детьми, ¹ достоверность различий показателей между периодами разгара и выздоровления, ² достоверность различий показателей у больных 1-й и 2-й групп.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ анамнеза жизни выявил наличие групп риска у всех обследованных пациентов. У 59,6% матерей имела место патология периода беременности, в т.ч. гестоз – у 46,2%, угроза прерывания беременности – у 44,2%, анемия – у 23,1%, острые респираторные инфекции – у 21,2%, гестационный пиелонефрит – у 11,5%. Указание в анамнезе на осложненное течение родов имели 67,3% матерей: на стремительные роды – 23,1%, на слабость родовой деятельности – 40,4%, на кесарево сечение – 11,5%, на преждевременные роды – 25%. Задержка внутриутробного развития выявлена у 30,8% детей, перинатальное поражение ЦНС – у 48,1%, ранний перевод на искусственное вскармливание – у 40,4%, гипотрофия – у 28,8%, анемия – у 26,9%, частые острые респираторные инфекции – у 46,2%, перенесенные пневмонии – у 26,9%, перенесенные острые кишечные инфекции – у 48,1%, атопический дерматит – у 15,4% пациентов. Состояние преморбидного фона детей 1-й и 2-й групп достоверно не различалось.

Определение степени тяжести ООБ осуществляли по шкале А. Tal et al. (1983) [16]. Среднетяжелую форму ООБ диагностировали при сумме 5–8 баллов, тяжелую форму – при сум-

ме 9–12 баллов. При клиническом обследовании установлено, что более чем у половины детей (55,8%) состояние расценено как средней степени тяжести, у 44,2% – как тяжелое. У всех детей выявлено повышение температуры тела, у подавляющего большинства – до субфебрильных цифр (84,6%). Практически

При первичном исследовании иммунного статуса у детей обеих групп выявлены сдвиги показателей, характеризующих различные этапы формирования иммунного ответа

у всех больных (84,6%) имели место умеренные симптомы интоксикации (слабость, вялость, снижение аппетита и др.). У всех детей обнаружены катаральные симптомы по типу ринфарингита, при этом чаще имели место умеренные серозные выделения из носа (80,8%) и гиперемия слизистой оболочки ротоглотки (78,8%). Всех пациентов беспокоил кашель, который чаще был сухим (65,4%), реже – малопродуктивным влажным (34,6%). У 100% больных при объективном обследовании выявлена экспираторная одышка. Частота дыхательных движений у 63,5% детей составляла 40–60 в мин, у 36,5% – более 60 в мин. У всех детей имел место периоральный цианоз, в том числе при беспокойстве – у 17,3%, в покое – у 82,7%. У 100% пациентов наблюдалось участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания: при беспокойстве – у 17,3%, в покое – у 82,7%. При аускультации у всех детей выслушивали рассеянные сухие свистящие хрипы, у 25% – крупно-, средне- и мелкопузырчатые влажные хрипы над всей поверхностью легких. У 13,5% больных имела место тахикардия. Достоверных различий показателей у пациентов 1-й и 2-й групп не выявлено (табл. 1).

При первичном исследовании иммунного статуса у детей обеих групп выявлены сдвиги показателей, характеризующих различные этапы формирования иммунного ответа (табл. 2). Этап распознавания вирусных антигенов сопровождался уменьшением количества непримированных («наивных») CD45RA-лимфоцитов. На этапе регуляции выявлена поляризация регуляции иммунного ответа по Th1-типу, о чем свидетельствовало повышение количества этих клеток при нормальном содержании Th2. Отмечено существенное угнетение эффекторного этапа иммунного ответа по клеточному типу. Обнаружено снижение Т-лимфоцитов (CD3), Т-хелперов (CD4), цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8), экспрессии рецептора к C3d-компоненту комплемента на нейтрофилах (CD11b), адаптационных возможностей кислородзависимого метаболизма этих клеток (К ст. НСТ) на фоне повышения его спонтанной активности (НСТ сп.). Кроме того, регистрировались нарушения эффекторного этапа гуморального иммунного ответа – на фоне повышения количества CD20-лимфоцитов имело место уменьшение содержания IgA, IgM, IgG, увеличение уровня ЦИК. Достоверные различия между показателями больных 1-й и 2-й групп отсутствовали.



Обследование в динамике заболевания показало, что **у детей, получавших рИФН-α2b (ВИФЕРОН®), отмечалось уменьшение продолжительности лихорадки, симптомов интоксикации, выделений из носа, гиперемии слизистой оболочки ротоглотки, кашля, одышки, сухих хрипов и жесткого дыхания в легких** по сравнению с 1-й группой (табл. 3).

При динамическом исследовании показателей иммунного статуса установлено, что на фоне терапии рекомбинантным рИФН-α2b (ВИФЕРОН®), в отличие от 1-й группы, реги-

Таблица 3. Продолжительность симптомов ООБ с учетом схемы терапии, Ме (ИКИ)

Симптомы	1-я группа	2-я группа
Лихорадка	2,5 (2–3)	1,5 (1–2)*
Симптомы интоксикации	5 (4–6)	3,5 (3–4)*
Выделения из носа	8 (7–9)	5 (4–6)*
Гиперемия слизистой оболочки ротоглотки	10 (9–11)	8,5 (8–9)*
Кашель	9 (8–10)	7 (6–8)*
Одышка	6,5 (6–7)	3,5 (3–4)*
Хрипы в легких	7,5 (7–8)	4,5 (4–5)*
Жесткое дыхание	12 (11–13)	8,5 (8–9)*

* Достоверность различий показателей у больных 1-й и 2-й групп.



стрировались отчетливые положительные сдвиги (табл. 2). Интенсивное распознавание вирусных антигенов приводило к дальнейшему уменьшению количества непримированных («наивных») CD45RA-лимфоцитов. Отмечалось преимущественное развитие иммунного ответа по клеточному типу, о чем свидетельствовало дальнейшее увеличение содержания Th1 на фоне стабильного количества Th2. Со стороны показателей, характеризующих эффекторный этап иммунного ответа по клеточному типу, наблюдалась нормализация содержания Т-лимфоцитов, Т-хелперов и CD8-клеток. Происходило восстановление показателей нейтрофильного звена – нормализация содержания CD11b-клеток, повышение интенсивности кислородзависимого метаболизма нейтрофилов (НСТ сп.) и возрастание его адаптационных возможностей (К ст. НСТ). Имела место положительная динамика показателей эффекторного этапа гуморального иммунного ответа в виде нормализации содержания IgA, IgM, IgG и ЦИК. У пациентов 1-й группы динамика иммунного статуса была менее выраженной.

Побочные эффекты при использовании рИФН-α2b (ВИФЕРОН®) не отмечались.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что у детей раннего возраста с ООБ, ассоциированным с ОРВИ, имела место высокая частота групп риска в антенатальном периоде, ранее перенесенных инфекционных заболеваний, что свидетельствовало о фоновом иммунодефиците. В результате заражения вирусами респираторной группы происходило углубление иммунологических нарушений. У этих пациентов, по нашим данным, происходили распознавание антигенов, регуляция иммунного ответа преимущественно по клеточному типу с участием Th1. Вместе с тем отмечалось угнетение эффекторного этапа иммунного ответа по клеточному (снижение CD3-, CD4- и CD8-лимфоцитов, нарушения нейтрофильного звена) и гуморальному типам (гипогаммаглобулинемия за счет IgA, IgM, IgG, повышение ЦИК). В результате происходило формирование очага воспаления в стенке бронхов, что являлось причиной появления клиники ООБ в виде общеинфекционного, катарального и бронхообструктивного синдромов.

Включение рИФН-α2b в сочетании с высокоактивными антиоксидантами витаминами E

и С (ВИФЕРОН®) в программу комплексной терапии ООБ на фоне ОРВИ или ассоциированного с ОРВИ способствовало модуляции иммунного ответа по клеточному типу. Отмечалась положительная динамика показателей эффекторного этапа иммунного ответа по клеточному и гуморальному типам. Комплексная противовирусная и иммуномодулирующая активность рИФН-α2b (ВИФЕРОН®) способствовала более быстрому, по сравнению со стандартной терапией, купированию воспаления в стенке бронхов, что документировано уменьшением продолжительности проявлений общеинфекционного, катарального и бронхообструктивного синдромов. Назначение рИФН-α2b (ВИФЕРОН®) являлось безопасным, хорошо переносилось больными и не приводило к развитию побочных эффектов.

ВЫВОДЫ

1. Заражение вирусами респираторной группы детей с отягощенным преморбидным фоном приводило к нарушению эффекторного этапа иммунного ответа по клеточному и гуморальному типам, формированию воспаления в стенке бронхов и появлению клинической симптоматики ООБ на фоне ОРВИ или ассоци-



Комплексная противовирусная и иммуномодулирующая активность рИФН-α2b (ВИФЕРОН®) способствовала более быстрому, по сравнению со стандартной терапией, купированию воспаления в стенке бронхов

ированного с ОРВИ в виде общеинфекционного, катарального и бронхообструктивного синдромов.

2. Назначение рИФН-α2b в сочетании с высокоактивными антиоксидантами витаминами E и C (ВИФЕРОН®), помимо подавления репликации респираторных вирусов, способствовало преимущественной регуляции по Th1-типу, положительной динамике показателей эффекторного этапа иммунного ответа по клеточному и гуморальному типам, сокращению продолжительности симптомов заболевания и госпитализации пациентов.

3. Высокая эффективность и безопасность рИФН-α2b (ВИФЕРОН®) позволяют рекомендовать широкое использование этого препарата при лечении ООБ на фоне ОРВИ или ассоциированного с ОРВИ у детей раннего возраста в составе комплексной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мизерницкий Ю.Л. // Дифференциальная диагностика и принципы дифференцированной терапии бронхообструктивного синдрома при острой респираторной инфекции у детей // Земский доктор. – 2010. – №3. – С. 5–10.
2. Воловик И.К. // Дифференциальная диагностика бронхообструктивного синдрома у детей // Медицина критических состояний. – 2013. – №1. – С. 125–128.
3. Симованьян Э.Н., Плещачев А.Д., Бовтало Л.Ф., Денисенко В.Б., Колодяжная Н.М., Ловердо Р.Г., Рогозин П.Ф., Мартыненко Л.Д., Пустовалова Л.М. // Инфекционные болезни у детей. – Ростов-на-Дону: Феникс. – 2007. – 766 с.
4. Таточенко В.К. // Педиатру на каждый день. – М.: Компания Боргес. – 2016. – 272 с.
5. Садовникова И.В., Зудов А.В. // Современные подходы к этиопатогенетической терапии бронхообструктивных заболеваний в педиатрической практике // Вестник новых медицинских технологий. – 2015. – №1. – С. 27–32.
6. Жукова О.В., Конышкина Т.М., Кононова С.В. // Клиническая и экономическая составляющая симптоматической терапии острого обструктивного бронхита в условиях стационара // Фарматека. – 2012. – №15. – С. 89–95.
7. Дудник В.М. // Новые возможности применения секретолитиков в комплексной терапии острого обструктивного бронхита у детей раннего возраста // Современная педиатрия. – 2012. – №2. – С. 59–64.
8. Симованьян Э.Н., Харабаджян Э.А., Денисенко В.Б. // Эффективность использования рекомбинантного интерферона-α2b (виферона) при остром обструктивном бронхите у детей // Педиатрия. – 2008. – №87 (1). – С. 106–114.
9. Малиновская В.В., Чеботарева Т.А., Парфенов В.В. // Клиническая эффективность применения препарата виферон при лечении гриппа и ОРВИ // Южно-Уральский медицинский журнал. – 2014. – №4. – С. 32–39.
10. Нестерова И.В., Ковалева С.В., Клещенко Е.И., Колесникова Н.В., Чудилова Г.А., Ломтатидзе Л.В., Шинкарева О.Н., Малиновская В.В., Выжлова Е.Н. // Новые подходы к проведению интерфероно- и иммуномодулирующей терапии у иммунокомпromетированных детей с возвратными респираторными вирусными инфекциями // Лечащий врач. – 2014. – №4. – С. 107–110.
11. Чеботарева Т.А., Мазанкова Л.Н., Хоперскова А.П., Малиновская В.В., Кольцов В.Д., Брагина Г.С. // Рекуррентные инфекции органов дыхания у детей и программы иммунореабилитации // Детские инфекции. – 2014. – №3. – С. 61–64.
12. Осидак Л.В., Образцова Е.В., Головачева Е.Г., Афанасьева О.И., Суховецкая В.Ф., Дринецкий В.П., Киселева О.В., Павлова Е.Б. // Виферон в терапии гриппа и других ОРВИ вирусной и вирусно-бактериальной этиологии у детей // Детские инфекции. – 2012. – №1. – С. 44–50.
13. Шамшева О.В., Полеско И.В. // Лечение интерферонами детей с внутриутробными инфекциями // Детские инфекции. – 2014. – №2. – С. 43–47.
14. Симованьян Э.Н., Денисенко В.Б., Сарычев А.М., Григорян А.В. // Хроническая инфекция вируса Эпштейна – Барр у детей: современные аспекты диагностики и лечения // Педиатрия. Приложение к журналу Consilium medicum. – 2006. – №8 (2). – С. 29–35.
15. Симованьян Э.Н., Денисенко В.Б., Григорян А.В., Ким М.А., Бовтало Л.Ф., Белугина Л.В. // Эпштейна – Барр вирусная инфекция у детей: совершенствование программы диагностики и лечения // Детские инфекции. – 2016. – №15 (1). – С. 15–23.
16. Tal A., Bavilski C., Yohai D., Bearman J.E., Gorodischer R., Moses S.W. // Dexametasone and salbutamol in treatment of acute wheezing in infants // Pediatrics. – 1983. – №71 (1). – С. 13–18.



ГРИПП И ГРИППОПОДОБНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: ЭТИОЛОГИЯ, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА

Вирусная этиология основных клинических синдромов поражения верхних дыхательных путей у детей

Грипп А и В РС-вирус

Ринофарингит, трахеит, ОРДС.



Бронхиолит у новорожденных и детей 1-го года жизни, ринофарингит с лихорадкой у детей младшего возраста, афебрильный ринофарингит и бронхит у детей старшего возраста.

Аденовирусы

Ринофарингит, ринофарингит с лихорадкой, афебрильный ринофарингит у детей старшего возраста, фарингит с налетами и без них, фарингоконъюнктивит с лихорадкой, вирусный миокардит.

Риновирусы

Ринофарингит, круп с лихорадкой или без нее.



Парагрипп Вирусы ЕСНО-7

Ринофарингит, ларингит.



Ринофарингит у грудных детей, геморрагический конъюнктивит, вирусный миокардит.

Вирусы Коксаки, E70

Фарингит без налетов, герпангина, геморрагический конъюнктивит, вирусный миокардит.

Коронавирусы; SARS-COV

Ринофарингит (чаще у детей старше года), гастроэнтерит.

Вирусы, вызывающие развитие инфекции нижних отделов респираторного тракта у детей

Вирус	грудные дети	дети раннего возраста	дети школьного возраста
РС-вирус	+++	++	+/-
Парагрипп (тип 1)	++	++	+
Парагрипп (тип 2)	+	+	+/-
Парагрипп (тип 3)	++	+	+
Грипп А	+	++	++
Грипп В	+/-	+	++
Аденовирус	+	+/-	+/-
Вирус кори	+	+	+/-
Цитомегаловирус	+	+/-	+/-
Пикорновирус	+/-	+/-	+/-



грудные дети



дети раннего возраста



дети школьного возраста

+++ высокая этиологическая значимость, ++ умеренная этиологическая значимость, + редко встречающаяся инфекция, +/- этиологическая значимость сомнительна

Алгоритм диагностики гриппа и гриппоподобных заболеваний

Слабость, головная боль, заложенность носа, насморк, боли и/или першение в горле, кашель

Температура тела нормальная или умеренно повышенная (< 38 °С)

Температура тела высокая (> 38 °С)



Умеренная интоксикация, ларингит, осиплость, огрубление голоса, афония. Сухой лающий кашель.



Умеренная интоксикация, ринит, обильные выделения из носа, мацерация кожи вокруг ноздрей, ухудшение обоняния.



Умеренная интоксикация, фарингит, приступообразный сухой кашель, одышка, цианоз губ.



Выраженная интоксикация, головная боль, боли в области надбровных дуг, сухой кашель с болями за грудиной, ломота в мышцах и суставах, боли при движении глазных яблок.



Обильные выделения из носа, тонзиллит, фарингит, конъюнктивит, выраженное увеличение шейных л/у, боли в животе и учащенный стул до 5–6 раз в сутки.



Умеренная интоксикация, ринит, фарингит. Сухой кашель с приступами удушья, астматический синдром (чаще у детей младшего возраста).

Парагрипп

Риновирусная инфекция

Респираторно-синцициальная инфекция

Грипп

Аденовирусная инфекция

Респираторно-синцициальная инфекция

ВКЛЮЧЕНИЕ ПРЕПАРАТА ВИФЕРОН® СУППОЗИТОРИИ РЕКТАЛЬНЫЕ В КОМПЛЕКСНУЮ ТЕРАПИЮ ОРИ КАК ВИРУСНОЙ, ТАК И ВИРУСНО-БАКТЕРИАЛЬНОЙ ЭТИОЛОГИИ У ДЕТЕЙ СПОСОБСТВУЕТ:

- сокращению общей продолжительности заболевания (в среднем на 2 дня)¹;
- сокращению числа осложнений¹;
- повышению уровня sIgA на поверхности слизистой оболочки респираторного тракта¹;
- восстановлению способности иммунокомпетентных клеток продуцировать интерферон альфа¹;
- сокращению периода выделения вирусных антигенов, что приводит к снижению риска ОРИ у контактных лиц (профилактический эффект), в том числе суперинфекции у госпитализированных в стационар¹.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА ВИФЕРОН® ГЕЛЬ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ОРИ СПОСОБСТВУЕТ²:

- сокращению длительности симптомов ОРИ, регистрируемых в эпидемиологический сезон;
- сокращению количества острых респираторных заболеваний в 2 раза в последующий эпидемиологический сезон;
- регрессу клинических проявлений последующих ОРИ, регистрируемых в эпидемиологический сезон, в 1,7 раза;
- сокращению количества осложнений последующих ОРИ, регистрируемых в эпидемиологический сезон, в 3,3 раза;
- снижению формы тяжести последующих ОРИ, регистрируемых в эпидемиологический сезон, в 2,2 раза;
- снижению числа случаев стенозирующего острого ларинготрахеобронхита (синдрома крупа) при последующих ОРИ, регистрируемых в эпидемиологический сезон, в 3 раза.



¹ Осидак Л.В., Образцова Е.В., Головачева Е.Г., Афанасьева О.И., Суховецкая В.Ф., Дриневский В.П., Киселева О.В., Павлова Е.Б. /// Виферон (свечи) в терапии гриппа и других ОРИ вирусной и вирусно-бактериальной этиологии у детей. // Детские инфекции. – 2012. – №1. – С. 44–49.

² Каюмова Д.А., Кулагина М.Г., Боровикова Е.В. /// Применение Виферона-геля для профилактики и лечения ларинготрахеитов у детей дошкольного возраста. // Практическая медицина. – 2010. – №5 (44). – С. 193–195.



«Включение вакцинации против гриппа в национальный календарь прививок **значительно снизило заболеваемость**»

В ПРЕДДВЕРИИ НОВОГО ЭПИДЕМИЧЕСКОГО СЕЗОНА РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА ПОГОВОРИЛА С **ВАСИЛИЕМ ГЕННАДЬЕВИЧЕМ АКИМКИНЫМ**, АКАДЕМИКОМ РАН, ПРОФЕССОРОМ, ДИРЕКТОРОМ ФБУН ЦНИИ ЭПИДЕМИОЛОГИИ РОСПОТРЕБНАДЗОРА. В ЭТОМ ИНТЕРВЬЮ ОН ПОДВОДИТ ИТОГИ ПРОШЕДШЕГО ЭПИДСЕЗОНА, РАССКАЗЫВАЕТ О ГРУППАХ РИСКА И ЗНАЧЕНИИ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ.



Фото: urniif.ru

Василий Геннадьевич, расскажите, пожалуйста, как страна прошла через эпидемический сезон респираторных вирусных инфекций 2017–2018 годов.

Этот сезон характеризовался умеренной интенсивностью эпидемического процесса, неравно-

мерной географической распространенностью и более поздним (на 6–7-й неделе 2018 года) в сравнении с предшествовавшим сезоном началом эпидемического подъема заболеваемости гриппом и ОРВИ. На пике заболеваемость составила 73,5 на 100 тыс. населения. Этот показатель в полтора раза ниже, чем в прошлом сезоне.

Применение препарата ВИФЕРОН® Гель снижало вероятность развития бронхитов в 2,1 раза и внебольничной пневмонии в 2,4 раза

В большинстве субъектов РФ значительно превышения эпидпорогов не отмечалось. Общее число обратившихся за медицинской помощью по поводу ОРВИ составило 5,8% от численности населения страны. Однако важно отметить, что было зарегистрировано 74 случая гриппа, осложненного пневмонией с летальным исходом.

Какие группы населения более всего подвержены эпидемиям, находятся в группах риска?

Под особым наблюдением медиков должны находиться организованные коллективы: учебные учреждения для детей и подростков, военнослужащие срочной службы и учреждения с длительным пребыванием контингента. Такие коллективы чаще всего становятся очагами развития эпидемии во всей популяции. Более того, в организованных коллективах наиболее высока вероятность развития осложнений (бронхиты, внебольничные пневмонии).

Именно поэтому несколько лет назад мы прицельно изучали структуру и частоту заболеваемости среди военнослужащих. По нашим данным, около 30–50% случаев заболеваемости среди призывников первого года службы приходилось как раз на ОРВИ и грипп. В связи с этим особо интересны результаты исследования, в котором подробно изучались возможности применения в том числе и неспецифических противовирусных препаратов для профилактики острых респираторных



инфекций. В нем принимали участие 383 призывника, половина из них получали препарат ВИФЕРОН® Гель в качестве препарата для профилактики ОРВИ (основная группа).

Было установлено, что применение препарата ВИФЕРОН® Гель не только приводило к снижению общей заболеваемости в основной группе по сравнению с группой сравнения, но также снижало вероятность развития бронхитов в 2,1 раза и внебольничной пневмонии в 2,4 раза, в случае если болезнь все-таки развивалась.

Скажите, широкое распространение вакцинопрофилактики привело к снижению заболеваемости?

Да, безусловно. Включение вакцинации против гриппа в национальный календарь профилактических прививок и, соответственно, последующее повышение уровня охвата населения прививками позволило значительно снизить заболеваемость гриппом. Если в 1997 году этот показатель был равен 5173,8 на 100 тыс. человек, то в 2016-м – уже 60,5 на 100 тыс.

В 2017 году было привито 46,6% от общей численности населения страны. Так, по данным



мониторинга, среди лабораторно подтвержденных случаев грипп у привитых в прошедшем эпидемическом сезоне составил только 0,1%, или 0,87 случаев на 100 тыс. человек, что свидетельствует об эффективности вакцинации.

Как влияет постоянное изменение штамма вируса на общую картину заболевания?

Вирусы гриппа А подвержены изменчивости за счет точечных мутаций, которые закрепляются под действием иммунной системы организма хозяина, и реассортации вирусов гриппа человека и животных. Отследить и спрогнозировать первые события можно благодаря мониторингу возбудителей гриппа у человека. Его проводят центры гигиены и эпидемиологии РФ и других стран в рамках надзора за гриппом ВОЗ. По результатам Всемирная организация здравоохранения рекомендует состав вакцинных штаммов на следующий эпидемический сезон. И, как правило, наблюдается антигенное соответствие между циркулирующими штаммами и тремя вакцинными компонентами. Однако бывают и исключения. Например, в прошед-



В прошедшем эпидсезоне было зарегистрировано 74 случая гриппа, осложненного пневмонией с летальным исходом

шем эпидемическом сезоне отмечалось несоответствие трехвалентных вакцин по гриппу В (Виктория – в вакцине и преваляирование линии Ямагата в популяции).

Появление нового штамма с пандемическим потенциалом можно отследить только при мониторинге вирусов гриппа А у животных. Этим вопросом сейчас также активно стали заниматься вирусологические лаборатории ЦГиЭ Роспотребнадзора.

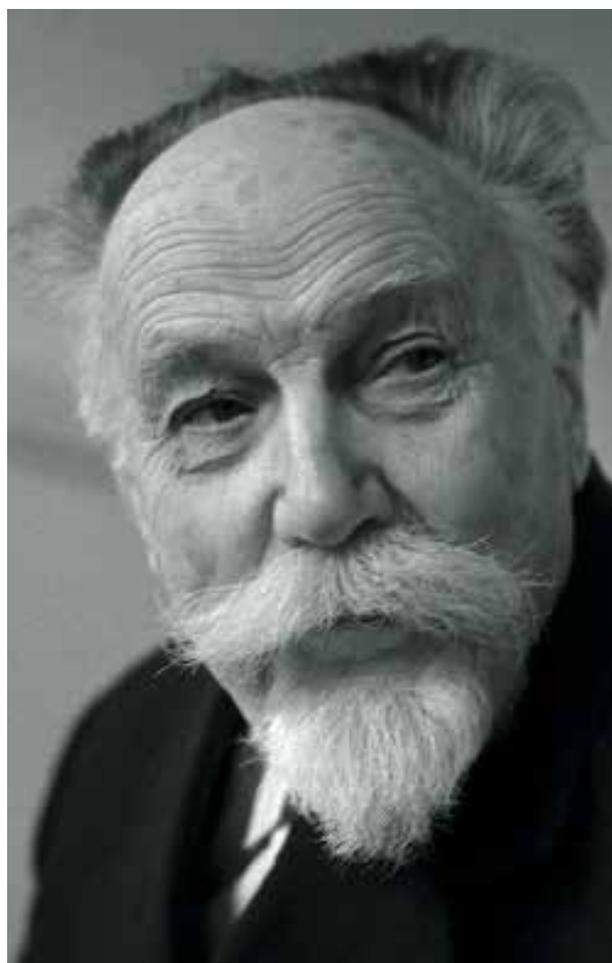
Как Вы относитесь к неспецифической профилактике ОРВИ и гриппа?

Поскольку спектр вирусов, вызывающих острые респираторные инфекции, довольно широк и включает как минимум 20 видов вирусов, а специфическая профилактика разработана только для двух из них (вирусы гриппа А и В), неспецифическая профилактика ОРВИ и гигиенические профилактические процедуры крайне важны. Следует помнить, что возбудители респираторных инфекций передаются не только воздушно-капельным путем, но и через контакт с контаминированными предметами. И даже простое, с детства знакомое правило «мойте, дети, руки» может предотвратить заражение и прервать цепочку передачи возбудителя, то есть снизить заболеваемость. Именно сейчас мы в сотрудничестве с другими НИИ Роспотребнадзора и Минздрава РФ занимаемся разработкой методических рекомендаций по проведению неспецифической профилактики гриппа и ОРВИ среди населения.

Георгий Несторович Сперанский: главный детский доктор

ОЛЬГА ЧИЖОВА

ВСЯ ЖИЗНЬ ГЕОРГИЯ НЕСТОРОВИЧА СПЕРАНСКОГО ПРОШЛА ПОД ДЕВИЗОМ «ЧЕСТНАЯ РАБОТА – ЭТО ГЛАВНОЕ». ОН СТОЯЛ У ИСТОКОВ ПЕДИАТРИИ, СТАЛ ОСНОВОПОЛОЖНИКОМ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ НЕОНАТОЛОГИИ, БЫЛ ОДНИМ ИЗ ИНИЦИАТОРОВ И АКТИВНЫХ СТРОИТЕЛЕЙ СОВЕТСКОЙ СИСТЕМЫ ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И МЛАДЕНЧЕСТВА, ОРГАНИЗОВАЛ ПЕРВЫЙ ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ПЕДИАТРИИ И ПОЧТИ ПОЛВЕКА РУКОВОДИЛ ИМ. ГЕОРГИЙ НЕСТОРОВИЧ ПРИНЦИПИАЛЬНО ИЗМЕНИЛ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ РЕБЕНКА, ДОКАЗАВ, КАК ВАЖНО ЗАБОТИТЬСЯ О ЗДОРОВЬЕ ДЕТЕЙ С ПЕРВЫХ ДНЕЙ ЖИЗНИ. СЕГОДНЯ МЫ ПРОХОДИМ МИМО НЕПРИМЕТНЫХ ДЛЯ НАС ЗДАНИЙ ГОСУДАРСТВЕННОГО НАУЧНОГО ИНСТИТУТА ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА И НЕ ПРИДАЕМ ЗНАЧЕНИЯ ТОМУ, ЧТО ВСЕ ЭТО ПЛОДЫ НЕПОСИЛЬНОГО ТРУДА Г.Н. СПЕРАНСКОГО. ОН ОТДАВАЛ ВСЕГО СЕБЯ МЕДИЦИНЕ, НЕВЗИРАЯ НА ТЯГОТЫ ЖИЗНИ, И ПО СЕЙ ДЕНЬ ЕГО ДОСТИЖЕНИЯ ЯВЛЯЮТСЯ ВАЖНЫМ ВКЛАДОМ В МЕДИЦИНУ.



СУДЬБОНОСНЫЕ ЗНАКОМСТВА

Георгий Несторович Сперанский родился 7 февраля (19 февраля по новому стилю) 1873 года в Москве. Его отец – Нестор Михайлович Сперанский – был военным лекарем. После рождения Гони (так в семье звали Георгия) отец служил в Кашине Тверской губернии. В 1885 году отца перевели в Москву, и Гоня был принят во 2-ю Мос-

ковскую прогимназию. Однако, как вспоминал внук Георгия Несторовича Алексей Овчинников, «инспектор прогимназии невзлюбил горячего и самолюбивого мальчика и часто наказывал его», из-за ссоры с учителем греческого языка его оставили на второй год. К счастью, в 1888 году Гоня перевелся в 5-ю мужскую гимназию, где подружился с братьями Николаем и Всеволодом Филатовыми. Их отцом был известный детский



врач, один из основоположников клинической педиатрии, преподаватель Московского университета, профессор Нил Федорович Филатов.

Это знакомство предопределило дальнейшую жизнь Г.Н. Сперанского. После окончания гимназии Георгий Несторович выбрал медицинский факультет Московского университета, который окончил в 1898-м. В этом же году он женился на племяннице Н.Ф. Филатова, Елизавете Петровне Филатовой. Супруги прожили вместе 60 лет, у них родилось четверо детей: два сына и две дочери.

ПЕРВЫЕ ШАГИ В ПРОФЕССИИ

После окончания университета Г.Н. Сперанский работал ординатором в клинике детских болезней на базе детской Хлудовской больницы (ныне – Университетская детская клиническая больница), которой руководил Н.Ф. Филатов.

Г.Н. Сперанский во всем следовал традициям филатовской школы: пронизательное внимание к ребенку, отличное знание слабо уловимых симптомов заболевания, и при этом врач стремился глубоко проникнуть в суть проблемы, найти новое решение, совершенствовать существующие методы лечения.

С первых шагов своей врачебной деятельности молодой доктор был уверен, что педиатр должен изучать ребенка с самого рождения, потому что

именно в младенческом возрасте закладываются основы здоровья человека. В 1905 году Г.Н. Сперанский первым в России настоял на посещении родовспомогательного учреждения Императорского московского воспитательного дома¹ в качестве врача-педиатра.

Через год А.Н. Рахманов, руководивший родильным домом имени А.А. Абрикосовой, предложил Сперанскому стать внештатным консультантом, а в 1907-м предоставил оплачиваемое место врача по детским болезням. В автобиографии Георгий Несторович отмечал: «Я был, таким образом, первым детским врачом, вошедшим в роддом на правах полноценного необходимого сотрудника». В том же году на улице Лесной, 11 (дом снесен), Сперанский организовал первую в Москве консультацию для матерей по уходу за новорожденными и детьми раннего возраста.

В России в начале XX века была очень высокая детская смертность. Согласно статистике, из тысячи новорожденных 273 ребенка умирали, не дожив до года. Позже Сперанский вспоминал: «Когда я впервые загорелся мыслью об изучении здорового ребенка, многие из моих коллег не понимали меня. Заниматься здоровыми детьми в то время, когда болезни уносили тысячи жизней, когда устав не позволял принимать в больницы детей моложе двух лет только потому, что больше половины их там просто погибали! А дело все в том, что физиология ребенка, особенно новорожденного, была тогда белым пятном в науке. Но я понимал, что, не изучив ее, нам не одолеть болезней».

В 1910 году Сперанский открыл на Малой Дмитровке лечебницу для больных детей от рождения до двух лет. Это был первый в России стационар для таких пациентов. Врачи работали в ней бесплатно. Больница содержалась на благотворительные средства. В то время на пожертвования частных лиц проводились многие мероприятия, причем часто меценаты не афишировали эту деятельность. Известно, что лечебнице помогали знаменитый книгоиздатель Иван Дмитриевич Сытин и его сын Василий, бесплатно печатая необходимую литературу. Так, типография Сытина издала два выпуска журнала научных работ «Материалы

¹ До Октябрьской революции в Воспитательном доме располагался Николаевский институт для штаб- и обер-офицерских сирот, который занял почти все помещения. Воспитательному дому, ставшему с 1837 года «временной станцией для грудных детей», остался лишь 5-й этаж. После революции приют был упразднен и переименован во Дворец труда. Его здания занимали профсоюзы, одновременно тут располагались Дом охраны младенца и Институт акушерства, которые в 1922 году были объединены в Институт педиатрии, ставший впоследствии НИИ педиатрии, находившийся здесь до 1962 года.

по изучению детей раннего возраста», который Георгий Несторович основал в 1914 году, чтобы делиться опытом с коллегами. С 1934 года он стал называться «Советская педиатрия», а с 1973-го носит имя Г.Н. Сперанского.

В начале 1913 года Сперанский перевел лечебницу на Пресню, где жили рабочие: в их семьях было много детей, нуждавшихся в помощи. Постепенно образовался целый комплекс, который Георгий Несторович назвал «Дом грудного ребенка»: в нем насчитывалось 20 коек, молочная кухня, ясли, дом матери и ребенка, выставка (советы по уходу, воспитанию и вскармливанию грудного ребенка). Количество врачей-волонтеров увеличилось до 25 человек. Они обме-

В своей книге «Главный детский доктор. Г.Н. Сперанскому посвящается...» внук Г.Н. Сперанского, тоже врач, профессор Алексей Андрианович Овчинников очень точно охарактеризовал насыщенную жизнь своего деда: «Он родился и поступил в гимназию при Александре II, учился на медицинском факультете Московского университета во время царствования Александра III, получил диплом врача и стал работать детским доктором при Николае II. Революцию он встретил, будучи уже опытным педиатром и зрелым 44-летним человеком. Через месяц после смерти Ленина ему исполнился 51 год. Академиком он стал при Сталине, к дню смерти которого ему уже минуло 80 лет. Золотую звезду Героя Социалистического Труда ему вручал Хрущев, а когда генсеком стал Брежнев, деду было уже 93 года. Умер он в возрасте 96 лет, пережив трех царей и четырех коммунистических лидеров, четыре войны и две революции, репрессии 30-х годов и оттепель 60-х и вылечив за свою долгую жизнь несметное число детей разного возраста из различных социальных слоев. Потом он лечил детей своих повзрослевших пациентов, их внуков и правнуков. Его считали своим доктором и спасителем люди по меньшей мере четырех поколений».

Общую детскую смертность удалось снизить с 74,4% в 1917 году до 34,8% в 1921-м

нивались опытом, проводили конференции по вопросам раннего возраста, учились новому в России делу – изучению физиологии детей раннего возраста. Уже здесь Сперанский начал создавать школу неонатологов.

СМУТНОЕ ВРЕМЯ

В 1918 году, спасая семью от холода и голода в Москве, Г.Н. Сперанский отправился в Одессу, к брату жены и своему другу, известному окулисту В.П. Филатову. Проехать с севера на юг было очень тяжело: шла Гражданская война, тысячи отчаявшихся и оголодавших людей стремились убежать от террора. Каким-то чудом вся семья добралась до места, но работы по специальности не было. Георгию Несторовичу удалось устроиться препаратором на кафедру патологии Одесского медицинского института. Тем не менее он не бросил научную работу и провел исследование «О механизме срыгивания у детей». Однако денег катастрофически не хватало, и Георгий Несторович вынужден был некоторое время работать сапожником на набережной, зарабатывая семье на пропитание.

Именно в Одессе Сперанских настигла беда: они потеряли двоих старших детей. Город несколько раз переходил из рук красных в руки белых и наоборот. Во время одной из облав 16-летнего Колю схватили красные и... расстреляли. Убитой горем семье объяснили, что произошла «ошибка». 19-летняя Катя отправилась за продуктами в Константинополь с рыбаками и пропала. Два года родители оплакивали дочь. Известие о том, что она жива-здоровая, вышла замуж и живет в Англии, Сперанские получили только в 1921-м.

Несмотря на все произошедшее в те смутные годы, как вспоминал Алексей Овчинников, «вопрос об эмиграции никогда не стоял перед Сперанскими, любившими Россию и не представлявшими себе жизни вне родины».



В 20–30-х годах благодаря деятельности ГНИОММ летальность детей от кори в инфекционных стационарах была снижена в 10 раз

СИСТЕМА СПЕРАНСКОГО

Трудно назвать проблему в педиатрии, которой бы не занимался Сперанский. Все его научные работы и открытия актуальны по сегодняшний день. Именно под редакцией Г.Н. Сперанского в 1934 году вышел учебник болезней раннего детского возраста, который несколько раз переиздавался и на котором выросли тысячи врачей-педиатров.

Сперанский начал выстраивать систему охраны материнства и детства в России еще до революции, но царское правительство не поддерживало его начинания, все идеи реализовывались за счет благотворительности. Только в 20–30-х годах Георгию Несторовичу удалось воплотить в жизнь



Российские врачи и социал-гигиенисты во многом связывали чрезвычайно высокий уровень младенческой смертности с особенностями вскармливания грудных детей в православных семьях, где традиционно было принято практически с первых дней жизни давать ребенку прикорм или лишать его вообще грудного молока. Так, И.И. Тезяков отмечал, что в Саратовской губернии уровень смертности детей на первом году жизни (на 1000 родившихся) составлял 270,2 случая, у православных – 286,8, у раскольников – 241,8, у лютеран и католиков – 163,5, у магометан – 118,4.

свою давнюю мечту – создание детских консультаций, в которых наблюдались дети от рождения до трех лет. В 1922 году Дом охраны младенца был реорганизован в Государственный научный институт охраны материнства и младенчества (ГНИОММ), а Сперанский был назначен его первым директором. В институте было открыто первое в России отделение для недоношенных детей.

Наиболее значимыми результатами деятельности ГНИОММ в 20–30-х годах стало комплексное изучение физиологии пищеварения и особенностей обмена веществ у детей раннего возраста, проведенное под руководством Г.Н. Сперанского. «Основными причинами смерти детей на первом году жизни в начале XX века были желудочно-кишечные и инфекционные заболевания, болезни органов дыхания. Так, из 11 786 детей, умерших в 1907 году в Петрограде, 35,8% умерли от желудочно-кишечных расстройств»². Благодаря исследованиям Г.Н. Сперанского удалось справиться с острыми и хроническими расстройствами пищеварения и снизить детскую смертность в стране.

Георгий Несторович обозначил многие проблемы, с которыми мы сталкиваемся и сейчас, например излишняя «увлеченность» антибиотиками. По воспоминаниям профессора С.Г. Звягинцевой, Сперанский за несколько месяцев до смерти (то есть в 1968 году) набросал план работы или статьи: «Теперь профилактика только прививки против инфекций... Теперешние поколения врачей больше верят фармакологии, чем гигиене... Антибиотики всюду, где надо и не надо, а ведь антибиотики не профилактические средства...»

ОПАСНЫЕ ПОВОРОТЫ ЖИЗНЕННОГО ПУТИ

Сперанский лечил дочь Сталина, членов политбюро. Именно поэтому, когда в 1934 году арестовали и осудили его брата Михаила Несторовича Сперанского, историка славянских литератур и театра, этнографа, фольклориста, Георгий Несторович обратился с письмом к Сталину. Иосиф Виссарионович лично дал указание пересмотреть дело. Высылку заменили на условный срок и домашний арест. Но Академия наук исключила Михаила Несторовича из своих рядов «за участие в контрреволюционной организации», несмотря на всю абсурдность такого предположения и пересмотр дела. Ученый был реабилитирован

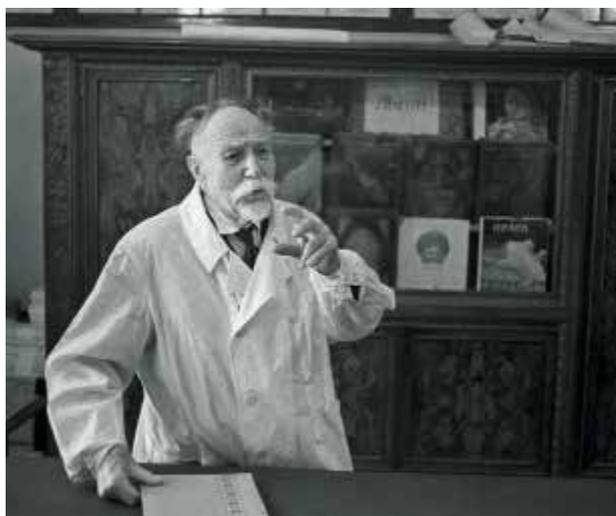
² Е.А. Кваша. /// Социологические исследования. – 2003. – №6. – С. 47–55.

только в 1990 году, уже после смерти Георгия Несторовича, который долгое время добивался восстановления честного имени брата.

Масштаб личности, вся его видимая невооруженным взглядом деятельность и полное отсутствие каких-либо намеков на обсуждение политики или советской власти, по-видимому, помогали Георгию Несторовичу сохранить свою жизнь и жизнь своих близких и полноценно работать. Тем не менее в 1952 году во время процесса «врачей-убийц», последнего сфабрикованного дела «вождя», опасность нависла и над самим Сперанским. Он единственный из присутствующих выступил на собрании Академии медицинских наук в защиту профессора В.Н. Виноградова. После заседания его супруге по телефону сообщили, что, скорее всего, Георгий Несторович домой не вернется. Елизавета Петровна позвонила жене Берии (Сперанский постоянно лечил его внуков) и сообщила, что Георгия Несторовича могут арестовать. Звонок подействовал.

БЛАГОДАРНОСТЬ ЗА ЧЕСТНЫЙ ТРУД

И в годы Великой Отечественной войны, преодолевая лишения эвакуации, и после нее Сперанский смог оставаться «добрым детским доктором». Дети его любили и не боялись, когда он начинал их осматривать. Все соседи приводили к нему своих малышей. Он никому не отказывал в помощи и медицинских советах. Георгий Несторович всегда помогал окружающим, причем делал это очень тактично: например, не просто старался помочь материально, а находил для них, может быть, и не совсем ему нужную, но все-таки работу.



Желаю счастья и здоровья
Тому, кто столько лет подряд
Лечил с заботой и любовью
Три поколения ребят.

– Друзья! Бокал шампанского
Поднимем за Сперанского,
Ученого советского,
Большого друга детского,
Героя мысли и труда,
На чьей груди горит звезда!

Поздравление Г.Н. Сперанского
с присуждением ему звания Героя
Социалистического Труда
от С.Я. Маршака

О личности Г.Н. Сперанского красноречиво говорит один факт, который приводит его внук в своей книге: «Будучи директором Государственного института охраны материнства и младенчества, а впоследствии Института педиатрии АМН СССР, дед никогда не пользовался служебной машиной, а покупал автомобили сам и на свои деньги содержал шофера».

Георгий Несторович написал свыше 200 научных статей. Его перу принадлежат несколько популярных книг, многократно переиздававшихся: «Азбука матери» и «Мать и дитя». На пенсию он вышел на 89-м году жизни, в 1962 году, хотя почти до последних дней продолжал консультировать.

За честный труд придет благодарность, считал Сперанский. Он был награжден орденом Ленина в декабре 1942 года, через год – орденом Трудового Красного Знамени, в 1943 году был избран членом-корреспондентом Академии наук СССР, в 1944 году был утвержден действительным членом Академии медицинских наук СССР. Впоследствии он получил еще три ордена Ленина, второй орден Трудового Красного Знамени. В 1957 году Г.Н. Сперанский получил звезду Героя Социалистического Труда. В 1969 году, уже после его смерти, за многолетнюю и плодотворную работу по снижению детской смертности совместно с профессорами Ю.Ф. Домбровской и А.Ф. Туром Георгию Несторовичу была присуждена Ленинская премия.



ОРВИ И ГРИПП: от истории до современности

Статистика по заболеваемости ОРВИ и гриппом

в России и мире

В России

экономические потери от гриппа и ОРВИ составляют

86% от всего ущерба, наносимого инфекционными болезнями¹

2017 год

заболеваемость ОРВИ и гриппом в России составила

31 825 739
случаев ОРВИ

51 143
случая гриппа

В мире

10-18%

населения инфицируются вирусами гриппа

3-5 млн

человек переносят грипп в тяжелой форме²

700 000

человек умирают от гриппа и его осложнений²

1

Вирус гриппа сохраняется в воздухе помещений в течение

2-9 часов

на бумаге, картоне, тканях

8-12 часов

на коже рук

8-15 часов

на металлических предметах и пластмассе

24-48 часов

на поверхности стекла

до 10 дней



ИСТОРИЯ

1173 год – первая исторически зафиксированная эпидемия гриппа.

До второй половины XIX столетия ученые не относили грипп к контагиозным (заразным) заболеваниям.

В 1933 году английские исследователи W. Smith, C. Andrewes и P. Laidlow открыли возбудитель гриппа у людей.

В СССР первые штаммы вируса гриппа А были выделены А.А. Смородинцевым и сотрудниками (публикация в 1936 году в журнале Lancet), а в период между 1940 и 1953 годами были открыты новые серологические типы вируса гриппа В и С.

На сегодняшний день выделено более тысячи штаммов вирусов гриппа от человека и от разных представителей фауны.

ИНТЕРФЕРОН

Интерфероны представляют собой универсальные защитные белки, имеющие большое количество физиологических функций. Основными особенностями противoinфекционного воздействия ИФН являются:

- Универсальность (к ИФН чувствительны практически все вирусы).
- Дистанционная внутриклеточная активность (интерфероны подавляют репродукцию вирусов на стадии транслации, действуя через цитоплазматическую мембрану, а не непосредственно на геном).
- Выраженное последствие (в эксперименте после удаления интерферона обработанные ими клетки длительно (в течение 24–48 часов) сохраняют способность подавлять размножение вирусов).

ВИФЕРОН® является первым препаратом интерферона, разрешенным к применению у детей и беременных женщин*. Клиническую эффективность препарата **ВИФЕРОН®** обуславливает его оригинальная формула: интерферон и высокоактивные антиоксиданты (витамины Е и С).

АНТИОКСИДАНТЫ

Антиоксидантные свойства токоферола ацетата и аскорбиновой кислоты были многократно изучены и подтверждены в ходе множества экспериментов. Механизм протекторного действия витаминов Е и С связан с легкостью их окисления всеми типами АФК. При этом продукты их окисления неопасны для организма. Поэтому витамины Е и С, а также их смесь могут быть использованы для защиты организма от воздействия свободных радикалов и активных форм кислорода.

- Существенно усиливают противовирусное и иммуномодулирующее действие интерферона.⁴
- Стабилизируют клеточную стенку, позволяя интерферону взаимодействовать с рецепторами на ее поверхности и проявлять свои биологические свойства.⁵
- Позволяют снизить дозировку интерферона в препарате, сохранив его эффективность.⁵
- Работают в двух средах: витамин Е – в гидрофобной клеточной стенке, препятствуя ее разрушению, а витамин С – в гидрофильных внутриклеточной и межклеточной жидкостях, уничтожая свободные радикалы «на подлете» к цели.
- Имеют самостоятельное иммуномодулирующее действие.⁴
- Участвуют в синтезе эндогенного интерферона.⁵
- Препятствуют выходу лизосомальных ферментов из клетки, нивелируя их повреждающее действие на организм, что выражается в снижении интенсивности интоксикации и лихорадки у больного.

* Препарат ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные зарегистрирован в Госреестре № Р N000017/01 (Первое Регистрационное удостоверение №96/432/5 от 31.12.1996). Иные препараты интерферона, разрешенные к применению у новорожденных детей и беременных женщин, зарегистрированы в Госреестре после 12.07.2009.

¹ <http://www.who.int/gho/database/ru/>

² <http://rospotrebнадзор.ru/activities/statistical-materials/>

³ Грипп у взрослых: методические рекомендации по диагностике, лечению, специфической и неспецифической профилактике. // Под ред. академика, профессора А.Г. Чучалина, главного внештатного инфекциониста СЗФО профессора Т.В. Сологуб. – Санкт-Петербург: Издательско-полиграфический комплекс «НП-Принт», 2014. – 192 с.

⁴ Васильев А.Н. // Оценка влияния антиоксидантов на специфическую противовирусную активность интерферона альфа-2b человеческого рекомбинантного в отношении вируса простого герпеса в культуре клеток. // Антибиотики и химиотерапия. – 2010.

⁵ Темичева Е.В. // Интерфероновый статус при рецидивирующем герпесе и коррекция его нарушений: Дисс. на соискание ученой степени кандидата мед. наук. – Москва. – 1989.



Р.А. Гладких, В.П. Молочный, В.В. Малиновская, И.В. Полеско, Г.Г. Обухова

Динамика содержания цитокинов и неоптерина у детей раннего возраста с острыми респираторными вирусными инфекциями на фоне использования рекомбинантного интерферона альфа-2b с антиоксидантами (токоферола ацетат и аскорбиновая кислота)

ПЕДИАТРИЯ. – 2017. – Т. 69. – №4. – С. 16–21.

По данным отчетов Роспотребнадзора, ежегодная заболеваемость ОРВИ в общей структуре инфекционной патологии занимает более 85% среди всех регистрируемых случаев болезней. При этом на 100 тыс. детского населения до 14 лет приходится в разные годы от 85 000 до более 90 000 случаев заболевания.

В современной медицине не существует доступных экспресс-методов этиологической верификации ОРВИ. Это существенно ограничивает возможность применения этиотропных лекарственных средств и объясняет повышенный интерес к иммуномодулирующим препаратам. Цель исследования – оценить влияние препарата ВИФЕРОН® на продукцию цитокинов и его лечебную эффективность у детей раннего возраста, больных ОРВИ.

В рандомизированном исследовании 1-я группа больных (51 человек) получала базисную терапию в сочетании с препаратом ВИФЕРОН® 150 000 МЕ 2 раза в день, 2-я группа (40 человек) – базисную терапию. Контрольную группу (27 человек) составили условно здоровые дети.

Проведенные исследования показали, что у детей, получающих базисную терапию в сочетании с препаратом ВИФЕРОН®, наблюдаются более быстрая ликвидация симптомов заболевания; уменьшение длительности катаральных проявлений, периода лихорадки; снижение количества бактериальных осложнений; тенденция к снижению уровней цитокинов и неоптерина в крови, а показатель содержания ИФНа в крови больных достоверно увеличился по сравнению с его условной нормой.

М.П. Костинов, А.Д. Шмитько, И.Л. Соловьева, А.А. Сависько, А.П. Черданцев

Защищены ли от кори дети с аллергическими заболеваниями и часто болеющие после ревакцинации?

ПЕДИАТРИЯ. – 2017. – Т. 96. – №4. – С. 140–145.

В последние годы регистрируется подъем заболеваемости корью среди различных групп населения как в мире, так и в России. К сожалению, вакцинация и ревакцинация против кори детей, часто болеющих (ЧБД) и с аллергическими заболеваниями, в ряде случаев не приводит к выработке антител в защитных значениях.

В исследовании участвовали 130 детей в возрасте 6,5–7,5 года, которые ранее были вакцинированы против кори отечественными препаратами. Одной группе ревакцинацию проводили на фоне применения препарата ВИФЕРОН®. Еще одной группе вводили другой иммуномодулирующий препарат (ИРС-19). Согласно материалам проведенного исследования, здоровые дети в 100%

случаев ответили на ревакцинацию, стали серопозитивными к вирусу кори и остались таковыми через год после введения препарата, тогда как дети с отклонениями в состоянии здоровья через год после ревакцинации в 30% случаев оказались серонегативными. Медикаментозное сопровождение ревакцинации против кори с назначением одного из иммуномодулирующих препаратов может приводить к снижению частоты ОРИ в поствакцинальном периоде, усилению поствакцинального иммунного ответа, однако не способствует длительному сохранению высокой концентрации защитных АТ. Таким образом, вопрос поиска оптимальной стратегии вакцинации данных групп детей остается открытым.

КОНГРЕСС «ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ В СОВРЕМЕННОМ МИРЕ: ЭВОЛЮЦИЯ, ТЕКУЩИЕ И БУДУЩИЕ УГРОЗЫ»

26–28 февраля в Москве состоялся X ежегодный всероссийский конгресс по инфекционным болезням с международным участием «Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы».

Особое внимание в рамках конгресса было уделено теоретическим вопросам, включая иммунологические аспекты инфекционного процесса, патогенетические основы формирования заболеваний и их осложнений, новые подходы к диагностике, лечению и, что особенно важно, профилактике инфекций у взрослых и детей.

Выступление В.Н. Тимченко, д. м. н., профессора, заведующего кафедрой инфекционных заболеваний у детей им. профессора М.Г. Данилевича Санкт-Петербургского государственного педиатрического университета, было посвящено обзору стандартов оказания медицинской помощи при инфекционных заболеваниях, а также возможности современной терапии гриппа у детей. Профессор подчеркнул: «В ходе проведенного исследования была доказана эффективность и безопасность применения препаратов ВИФЕРОН® в виде суппозиторий, мази и геля при лечении гриппа и ОРВИ у детей». Эти выводы стали основанием для включения схем применения препарата ВИФЕРОН® в федеральные стандарты.

С.А. Хмилевская, д. м. н., профессор кафедры педиатрии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Саратовского государственного университета им. В.И. Разумовского, рассказала о комплексной терапии метапневмовирусной инфекции у детей. Для купирования симптомов и катаральных проявлений рекомендовано комплексное лечение, включающее, кроме стандартных противовоспалительных, антимикробных и иных средств, обязательную интерферонотерапию.

В докладе И.В. Бабаченко, д. м. н., профессора кафедры инфекционных заболеваний у детей факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования Санкт-Петербургского государственного педиатрического университета, были рассмотрены эпидемиология и механизмы передачи РС-инфекции. Ирина Владимировна отметила: «Этиопатогенетическая терапия ОРВИ препаратами ВИФЕРОН® уменьшает длительность выделения вирусов, снижает риск нозокомиальных инфекций, а входящие в состав витамины и антиоксиданты играют особую роль в снижении выраженности интоксикации, лихорадочных состояний, а также усиливают противовирусный эффект интерферона».

МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ В САМАРКАНДЕ

Более 150 делегатов – акушеров-гинекологов из разных регионов Узбекистана собрались 5–6 мая в Самарканде на научно-практическую конференцию «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии. Проблемы и решения».

Особый интерес у гостей конференции вызвал доклад д. м. н., профессора кафедры акушерства и гинекологии №2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России» П.В. Буданова на тему «Репродуктивно значимые инфекции». В частности, Павел Валерьевич подчеркнул, что комбинация антибиотикотерапии и препарата ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные способствует повышению эффективности лечения репродуктивно значимых инфекций, воспалительных заболеваний гениталий и органов малого таза, а также снижению терапевтического курса антибактериальных препаратов и уменьшению побочных явлений от их приема.

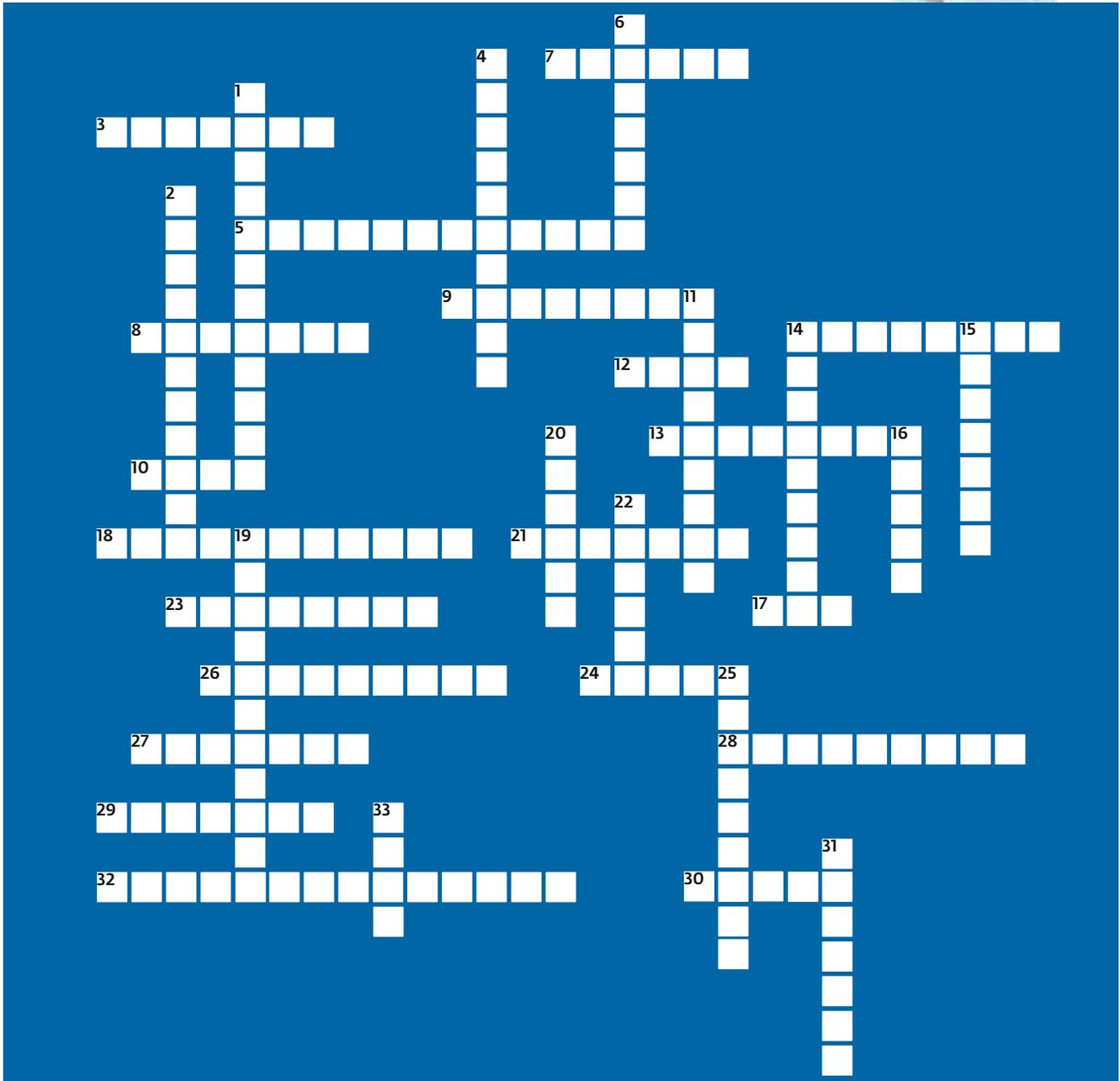
НАУЧНЫЕ ФОРУМЫ УРАЛА И СИБИРИ

В Екатеринбурге 14 марта на научно-практической конференции «Актуальные вопросы инфекционной патологии» с докладом «Иммунотропные препараты при вирусных инфекциях» выступила д. м. н., профессор, главный внештатный иммунолог Минздрава Свердловской области, заведующая лабораторией иммунологии онтогенеза Института иммунологии и физиологии УрО РАН И.А. Тузанкина. В докладе были изложены преимущества применения препарата ВИФЕРОН® при различных заболеваниях у детей и взрослых (включая беременных женщин), в том числе при ОРВИ и гриппе, хронических гепатитах, инфекционно-воспалительных заболеваниях урогенитального тракта.

С 22 по 24 марта в Новосибирске состоялся XIV педиатрический форум «Ребенок и болезнь. Как увеличить приверженность к лечению». В докладе «Кардиальные аспекты респираторных инфекций в системе «беременность – мать – ребенок» д. м. н., профессором кафедры детской кардиологии РУДН М.Ю. Щербаковой был сделан обзор возбудителей заболеваний, протекающих с поражением клеток миокарда, описаны действие вируса и тяжесть инфекционного процесса в системе «мать – ребенок». Было отмечено, что использование препарата ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные в лечении беременных женщин с респираторно-вирусными инфекциями способствует предотвращению развития миокардитов у будущего ребенка. Особый акцент был сделан на возможности эффективного применения препарата ВИФЕРОН® у недоношенных детей.



Кроссворд



ПО ГОРИЗОНТАЛИ:

- 3. Микроорганизм, развивающийся без доступа кислорода.
- 5. Типичный симптом инфекционного заболевания.
- 7. Ворсистая оболочка плодного яйца.
- 8. Сердечная мышца.
- 9. «Лунки» для зубов.
- 10. Глубокий «сон».
- 12. Лекарство на подоконнике.
- 13. Воспаление слизистой оболочки шейки матки.
- 14. Первый враг всех лежачих больных.
- 17. Часть скелета, дающая опору нижним конечностям.
- 18. Урогенитальная инфекция, часто возникающая как следствие пониженного иммунитета.

ПО ГОРИЗОНТАЛИ:

- 21. Воспаление лобной пазухи.
- 23. Прогрессирующая мышечная дистрофия.
- 24. Спазм поверхностных кровеносных сосудов, сопровождающийся мышечной дрожью.
- 26. «Подвижная почка».
- 27. «Золотой стандарт» диагностики пульпитов и периодонтитов.
- 28. Воспаление и сдавление корешков спинномозговых нервов.
- 29. Заключение врача.
- 30. Может развиваться в результате дефицита витамина С.
- 32. Активно продуцируется организмом в ответ на вакцинацию.

ПО ВЕРТИКАЛИ:

- 1. Лучшее лечение.
- 2. Наиболее частый возбудитель сепсиса.
- 4. Чихотка.
- 6. Отклонения и нарушения ритма сокращения сердца.
- 11. Нервно-психическое расстройство приема пищи.
- 14. Кожный нарост вирусного происхождения.
- 15. Болезнь Госпела.
- 16. Сгусток крови в просвете кровеносного сосуда.
- 19. Гормон беременности.
- 20. Мельчайший организм.
- 22. Недержание.
- 25. Болезнь Лайма, или клещевой...
- 31. Злокачественная опухоль.
- 33. Инъекция.