

И.Н. Захарова¹, В.В. Малиновская², Н.А. Коровина¹, Х.И. Курбанова¹, Н.С. Глухарева³, Н.В. Кориод³

¹ Российская медицинская академия последипломного образования Росздрава, Москва

² НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи РАМН, Москва

³ Тушинская детская городская больница, Москва

Клинико-иммунологическое обоснование местного применения интерферонов при респираторной вирусной инфекции у детей

Контактная информация:

Захарова Ирина Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач Российской Федерации, заведующая кафедрой педиатрии ГОУ ДПО РМАПО Росздрава

Адрес: 123480, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28, тел.: (495) 496-52-38, e-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru

Статья поступила: 01.09.2011 г., принята к печати: 11.10.2011 г.

117

Широкий спектр противовирусной активности интерферонов обуславливает целесообразность их применения при ОРВИ. Показано, что противовирусные и антибактериальные свойства интерферона проявляются как при системном, так и местном применении. Установленная клиническая эффективность местной интерферонотерапии сопровождается изменениями цитокинового статуса слизистой носа, определяемого в назальных смывах. Динамика показателей местного иммунного ответа при использовании современного противовирусного препарата Виферон зависит от возраста детей, тяжести заболевания, клинических форм респираторного синдрома, наличия бактериальных осложнений, выраженности и характера вирусной контаминации.

Ключевые слова: острое респираторное вирусное заболевание, интерферон, клеточный иммунитет, гуморальный иммунитет, интерфероновый статус, цитокиновый статус, рекомбинантный интерферон-альфа, иммунокоррекция.

Широкое распространение острых респираторно-вирусных инфекций (ОРВИ) (более 70% всех инфекционных заболеваний, регистрируемых у детей), рост заболеваемости, частота тяжелых форм и неблагоприятных исходов у детей несмотря на успехи специфической профилактики требуют постоянного совершенствования лечебных мероприятий [1–6]. Роль системы интерферона (ИФН) в патогенезе ОРВИ обуславливает целе-

сообразность применения препаратов на его основе в лечебных целях [7–13].

За полувековую историю развития учения о системе ИФН детально исследованы неспецифические и специфические механизмы ее функционирования [14]. ИФН вырабатываются всеми клетками организма, но 99% из них образуются клетками крови и костного мозга. Под действием ИФН происходит потенцирование

I.N. Zakharova¹, V.V. Malinovskaya², N.A. Korovina¹, Kh.I. Kurbanova¹, N.S. Glukhareva³, N.V. Koroid³

¹ Russian Medical Academy of Postgraduate Studies Roszdrav, Moscow

² N.F. Gamalei SRC of Epidemiology and Microbiology RAMS, Moscow

³ Tushino City Pediatric Hospital, Moscow

Clinical immunologic grounds for local interferon use in acute viral infection treatment

Broad spectrum of antiviral activity of interferons lays grounds to its use in complex therapy of acute viral infections. It has been shown that antiviral and antibacterial interferon activity reveals itself while used both systematically and locally. Clinical efficacy of locally applied viferon is accompanied by nasal mucosa cytokine status changes, as has been shown in nasal swabs. There has been shown dependency of local immune response on the age, severity of the disease, clinical forms of respiratory syndrome, bacterial complications, if present, intensity and characteristics of viral contamination against the background of viferon treatment.

Key words: acute respiratory viral disease, interferon, cell immunity, humoral immunity, interferon status, cytokine status, recombinant α -interferon, immunocorrection.

презентации вирусных антигенов путем усиления экспрессии генов главного комплекса гистосовместимости и стимуляции созревания антигенпрезентирующих клеток [15, 16]. ИФН относят к числу факторов, контролирующих развитие иммунного ответа типа Th1 и повышающих жизнеспособность и пролиферативную активность Т-клеток [17, 18]. Интерферон гамма (ИФН γ) индуцирует и стимулирует продукцию провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли (ФНО) α , интерлейкинов (ИЛ) 1, 6. ИФН γ является специализированным индуктором активации макрофагов, способным увеличивать экспрессию более ста разных генов в геноме макрофагов, в результате чего макрофаги приобретают способность лизировать вирусинфицированные клетки [19, 20]. Под влиянием ИФН γ происходит усиление фагоцитоза и антител-опосредованной цитотоксичности макрофагов. ИФН α играет важную роль в формировании как клинических проявлений респираторных инфекций, так и механизмов защиты от патогенных вирусов [21, 22]. Контроль уровня ИФН α в сыворотке крови позволяет оценивать эффективность лечения и прогнозировать исход заболевания. Отсроченная или сниженная продукция эндогенного ИФН может привести к прогрессированию вирусной инфекции. Известно, что у лиц с низким уровнем циркулирующего ИФН грипп протекает значительно тяжелее и с большим числом осложнений, чем у больных с высокими титрами ИФН [23].

В лечении острых респираторных заболеваний в настоящее время все чаще применяют препараты интерферонов. Есть данные, свидетельствующие, что противовирусные и антибактериальные свойства интерферона проявляются как при системном, так и местном применении [24–27].

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

С целью оценки эффективности лечения детей раннего возраста, больных острыми респираторными вирусными инфекциями, в комплексной терапии использовали препарат Виферон — интерферон человеческий рекомбинантный альфа-2 (регистрационный номер РN001142/01). Средство применяли местно в виде мази. Препарат обладает выраженными противовирусными, антипролиферативными и иммуномодулирующими свойствами. В одной грамме мази для наружного и местного применения содержится интерферон альфа-2 человеческий рекомбинантный — 40 000 МЕ и вспомогательные вещества (токоферол ацетат — 0,02 г, ланолин безводный — 0,34 г, вазелин медицинский — 0,45 г, масло персиковое — 0,12 г, вода очищенная — до 1,0 г).

Для лечения ОРВИ у детей вначале очищали полость носа от слизи и корочек путем высмаркивания или промывания носа физиологическим раствором, затем, выдавив из тубы горошину мази размером 0,5 см, наносили ее на слизистую оболочку носа. Процедуру повторяли 3–4 раза в сут. Детям от 1 года до 2 лет назначали 2500 МЕ (1 горошина диаметром 0,5 см) 3 раза в сут, детям от 2 до 6 лет — 2500 МЕ (1 горошина диаметром 0,5 см) 4 раза в сут. Длительность лечения составила 5 дней.

Под нашим наблюдением находились 100 больных ОРВИ в возрасте от 1 года до 6 лет, в том числе 57 (57%) маль-

чиков и 43 (43%) девочки. Все пациенты были госпитализированы в первые 48 ч от начала заболевания в специализированное отделение для больных острой респираторной вирусной инфекцией. В соответствии с проводимым рандомизированным двойным слепым плацебоконтролируемым исследованием пациенты были разделены на две группы: основная — 60 больных, которые помимо базисной терапии по поводу ОРВИ получали интерферон человеческий рекомбинантный альфа-2 (мазь), группа сравнения — 40 больных, которые получали плацебо.

Для обследования детей, больных ОРВИ, наряду с общепринятыми клинико-лабораторными использовали специальные методы исследования: вирусологическое (с целью этиологической расшифровки болезни) и иммунологическое (изучали показатели интерфероновой и цитокиновой статусов, факторы мукоцилиарной защиты носоглотки путем определения уровней секреторного иммуноглобулина (slg) А в назальном секрете). Показатели иммунного и интерфероновой статусов исследовали дважды: в острый период заболевания (1–2-й дни болезни) и в период реконвалесценции (6–7-й дни болезни).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

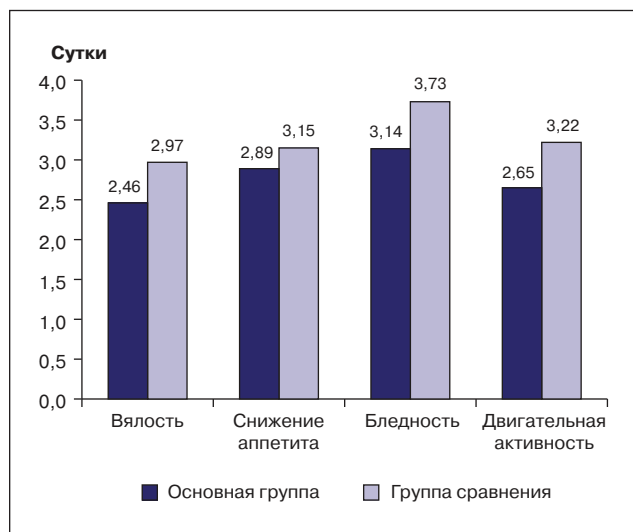
Лечение больных ОРВИ проводили на ранних сроках заболевания. Наблюдаемые группы были равноценными по своей клинической характеристике (тяжести заболевания, частоте клинических форм респираторного синдрома и осложнений), что считалось важным условием для получения достоверных результатов исследования. При наблюдении в клинике оценивали выраженность и длительность симптомов интоксикации и респираторного синдрома. Основные симптомы ОРВИ были связаны с общей интоксикацией организма (повышение температуры, снижение аппетита, вялость, бледность, уменьшение двигательной активности) и поражением дыхательных путей (ринит, кашель, осиплость голоса, одышка, дыхательная недостаточность).

Интоксикация у большинства пациентов проявлялась снижением аппетита (90%), вялостью (89%), бледностью кожного покрова (89%) и снижением двигательной активности (84%). Лихорадку отмечали в 93% наблюдений, при этом у 45 детей температура превышала 38°C.

Респираторный синдром с разной выраженностью был зарегистрирован при поступлении в стационар у всех пациентов. Воспаление слизистой носа проявлялось отеком (5%), слизистым (94%) и гнойным (1%) отделяемым. Гиперемия ротоглотки зафиксирована во всех наблюдениях. У 88% больных ОРВИ наблюдали кашель, который, в основном, характеризовал непродуктивное воспаление: сухой кашель — у 68%, малопродуктивный — у 12%, лающий — у 1 больного. У 7% детей кашель сопровождался отхождением мокроты, у 2 из них выслушивали влажные хрипы в легких. Одышка (чаще экспираторного характера) отмечена у 22% больных.

Диагноз ОРВИ устанавливали на основании характерных клинических проявлений и эпидемиологических данных; у 89% детей удалось уточнить этиологию заболевания: аденовирусная инфекция — у 12,4%, парагрипп-

Рис. 1. Средняя продолжительность признаков интоксикации у больных ОРВИ в динамике лечения ($M \pm m$, дни)



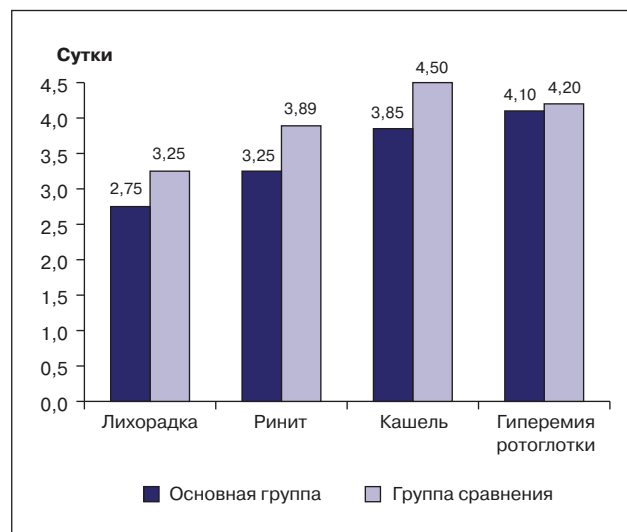
позная инфекция — у 6,7%, респираторно-синцитиальная (РС-инфекция) — у 12,4%, риновирусная инфекция — 18%, смешанная инфекция — у 50,6% больных в различных сочетаниях. У 10% пациентов удалось доказать участие более 3 возбудителей. Этиологическая структура ОРВИ по группам наблюдения в основном была одинаковой.

В группе пациентов, получавших интерферон человеческого рекомбинантный альфа-2 (мазь), средняя продолжительность большинства клинических проявлений и снижения аппетита (рис. 1) была меньшей, чем у больных из группы плацебо — $2,46 \pm 1,1$ в сравнении с $2,97 \pm 0,9$ сут, $3,14 \pm 0,5$ в сравнении с $3,73 \pm 1,05$ сут, и $2,65 \pm 1,0$ в сравнении с $3,22 \pm 1,15$ сут, соответственно. Динамика других клинических симптомов ОРВИ (лихорадка, ринит, кашель, гиперемия зева) также отличалась в группах наблюдения. Продолжительность лихорадки в основной группе составила $2,75 \pm 0,4$ сут, в группе сравнения — $3,25 \pm 0,6$ сут ($p > 0,05$). При анализе средней максимальной температуры у наблюдаемых больных указанная температура тела отмечалась только в первые сутки терапии, причем в основной группе — $38,6 \pm 1,2$, в группе сравнения — $38,5 \pm 1,2$ (рис. 2).

Признаки ринита наблюдали в течение более продолжительного времени, чем лихорадки. Средняя продолжительность ринита также была меньшей у больных ОРВИ, в лечение которых был включен интерферон человеческого рекомбинантный альфа-2, — $3,25 \pm 0,98$ в сравнении с $3,89 \pm 1,0$ сут при использовании плацебо, хотя различия были недостоверными ($p > 0,05$). Менее всего противовирусный препарат оказал влияние на продолжительность гиперемии зева: в основной группе — $4,1 \pm 0,7$, в группе сравнения — $4,2 \pm 0,8$ сут ($p > 0,05$).

Продолжительность кашля при использовании интерферона составляла $3,85 \pm 1,1$ сут, в группе плацебо — $4,5 \pm 1,0$ сут ($p > 0,05$). При анализе динамики кашля было установлено достоверное сокращение дли-

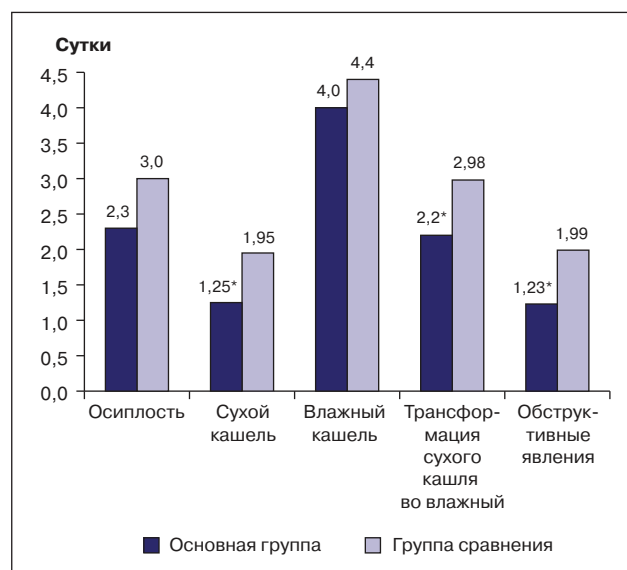
Рис. 2. Средняя продолжительность катаральных симптомов у больных ОРВИ в динамике лечения ($M \pm m$, дни)



тельности сухого кашля: $1,25 \pm 0,14$ сут — в основной группе, $1,95 \pm 0,22$ сут — в группе сравнения ($p < 0,05$). Достоверно быстрее происходила трансформация сухого кашля во влажный — $2,2 \pm 0,1$ против $2,98 \pm 0,15$ сут, соответственно ($p < 0,05$), что в целом облегчало общее состояние детей. Быстрее на фоне местного применения интерферона человеческого рекомбинантного альфа-2 купировались обструктивные явления — $1,23 \pm 0,3$ против $1,99 \pm 0,3$ сут; $p < 0,05$ (рис. 3).

Особо следует отметить тенденцию положительного влияния противовирусного препарата на продолжительность осиплости голоса. Купирование указанного симптома отмечалось на 15 ч быстрее, чем в группе сравнения.

Рис. 3. Средняя продолжительность респираторных симптомов у больных ОРВИ в динамике лечения ($M \pm m$, дни)



Примечание. * — различие значимо ($p < 0,05$) по непараметрическому критерию Манна-Уитни.

По средним показателям в основной группе детей продолжительность осиплости голоса была $2,3 \pm 0,23$ сут, а в группе сравнения — $3,0 \pm 0,24$ сут ($p > 0,05$). Хотя выявленные различия не носят достоверный характер, все же это имеет большое практическое значение, поскольку осиплость голоса служит одним из предвестников развития такого угрожающего для жизни состояния, как круп.

Для оценки влияния лечения интерфероном человеческим рекомбинантным альфа-2 на элиминацию этиологически значимых вирусов из носоглотки оценивалось их отсутствие после курса терапии. В основной группе детей элиминация вирусов была зарегистрирована в 85,2% случаев, в группе сравнения — в 37,1%. Получены достоверные различия в элиминации этиологически значимых вирусов как при варианте моно- (90,1 против 18,2%), так и при микст-инфекции (76,2 против 45,8%). В основной группе отмечена полная элиминация вируса при адено- и РС-вирусной инфекции, в 83,3% наблюдений — при парагриппозной и в 81,8% — при риновирусной инфекции.

У нескольких детей обеих групп при исследовании смывов из носоглотки после проведенной терапии отмечена контаминация другими вирусами. Значительно реже регистрация «новых» вирусов отмечалась после терапии интерфероном (мазью) — у 21,7% больных, чем у детей, получавших плацебо — 57,5% ($p < 0,05$). Выраженный протективный эффект интерферона (мази) выявлен против аденовируса: контаминация происходила в 1,7 раза реже, нежели в группе сравнения.

Клиническая эффективность местного применения препарата коррелировала с изменениями цитокинового статуса слизистой носа, определяемого в назальных смывах у больных ОРВИ. Эффективность применения мази Виферон была обусловлена, прежде всего, влиянием на процесс интерфероногенеза. Индуцированная продукция ИФН α у пациентов, получавших препарат, увеличивалась в 2,5 раза (с $4,31 \pm 3,47$ до $10,75 \pm 5,34$ пкг/мл) и достоверно отличалась в периоде реконвалесценции по сравнению с детьми, получавшими плацебо ($5,91 \pm 4,8$ и $6,79 \pm 2,58$ пкг/мл, соответственно; $p < 0,05$). Аналогичная ситуация отмечалась в отношении ИФН γ . Его динамика была достоверной только в основной группе — с $4,26 \pm 3,16$ до $9,75 \pm 4,78$ пкг/мл; $p < 0,05$ (табл. 1).

В группе сравнения, хотя и отмечено повышение в назальных смывах уровня ИФН γ с $2,98 \pm 2,2$ до $3,56 \pm 1,86$ пкг/мл, указанные изменения не были достоверными ($p > 0,05$).

У детей, получавших противовирусный препарат, концентрация ИЛ 8 в назальных смывах изменялась незначительно (с $506,13 \pm 165,7$ до $458,13 \pm 161,8$ пкг/мл; $p > 0,05$), тогда как на фоне плацебо она достоверно увеличивалась (с $549,9 \pm 150,3$ до $651,48 \pm 170,3$ пкг/мл; $p < 0,05$). Это свидетельствует о регуляции иммунного ответа по клеточному типу на фоне местного применения препарата.

В группе детей, получавших интерферон человеческий рекомбинантный альфа-2, в динамике болезни значительно увеличивалась концентрация sIgA (с $8,04 \pm 6,8$ до $13,2 \pm 9,17$ пкг/мл; $p < 0,05$), которая оказалась достоверно более высокой в периоде реконвалесценции по сравнению с детьми, получавшими плацебо (с $9,64 \pm 8,4$ до $10,29 \pm 5,79$ пкг/мл; $p > 0,05$).

Влияние местного применения средства на концентрацию ФНО α в назальных смывах проявлялось в его достоверном снижении — с $25,30 \pm 16,4$ до $9,86 \pm 7,84$ пкг/мл; $p < 0,05$. У больных ОРВИ, получавших плацебо, его снижение было недостоверным, менее интенсивным — с $28,64 \pm 14,9$ до $19,8 \pm 12,95$ пкг/мл; $p > 0,05$.

У больных ОРВИ основной группы, получавших дополнительно в комплексной терапии интерферон в виде мази, увеличение средних показателей ИФН α , γ и sIgA в назальных смывах было достоверно значимым по сравнению с таковыми в группе больных, получавших плацебо. Так, средние значения ИФН α к 5-му дню лечения противовирусным препаратом увеличились на $6,44 \pm 4,38$ пкг/мл, в группе сравнения — на $0,88 \pm 0,55$ пкг/мл; $p < 0,05$. Соответственно, средние показатели ИФН γ выросли на $5,49 \pm 3,31$ и $0,58 \pm 0,35$ пкг/мл, sIgA — на $5,16 \pm 4,22$ и $0,65 \pm 0,25$ пкг/мл, $p < 0,05$ (рис. 4).

Изменения показателей ИЛ 8 и ФНО α характеризовались снижением на $48,0 \pm 14,43$ и $15,44 \pm 5,51$ пкг/мл, в группе сравнения — на $101,58 \pm 24,5$ и $8,84 \pm 5,5$ пкг/мл; $p < 0,05$.

В связи с отмеченными особенностями в иммунологическом статусе у больных ОРВИ различных возрастных групп проводился специальный анализ влияния терапии интерфероном человеческим рекомбинантным

Таблица 1. Динамика показателей местного иммунитета у больных ОРВИ в исследуемых группах (М $\pm$ m, пкг/мл)

Показатели	Всего (n = 100)		Основная группа (n = 60)		Группа сравнения (n = 40)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ИФН α	$4,46 \pm 3,6$	$8,3 \pm 4,77^*$	$4,31 \pm 3,47$	$10,75 \pm 5,34^{**}$	$5,91 \pm 4,8$	$6,79 \pm 2,58$
ИФН γ	$3,62 \pm 3,7$	$6,15 \pm 3,68^*$	$4,26 \pm 3,16$	$9,75 \pm 4,78^{**}$	$2,98 \pm 2,2$	$3,56 \pm 1,86$
ИЛ 8	$528,0 \pm 158,4$	$454,3 \pm 167,4$	$506,13 \pm 165,7$	$458,13 \pm 161,8^{**}$	$549,9 \pm 150,3$	$651,48 \pm 170,3^*$
ФНО α	$26,97 \pm 15,5$	$14,52 \pm 10,2^*$	$25,30 \pm 16,4$	$9,86 \pm 7,84^{**}$	$28,64 \pm 14,9$	$19,8 \pm 12,95^*$
sIg A	$8,84 \pm 6,6$	$11,3 \pm 7,7^*$	$8,04 \pm 6,8$	$13,2 \pm 9,17^{**}$	$9,64 \pm 8,4$	$10,29 \pm 5,79$

Примечание. * — достоверные различия между показателями до и после лечения, $p < 0,05$; ** — достоверные межгрупповые различия, $p < 0,05$.

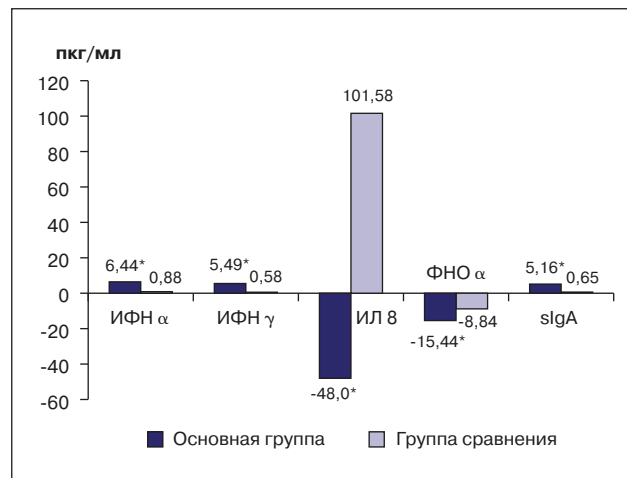
альфа-2 у детей в возрасте до и после 3 лет. Были установлены в основном однонаправленные тенденции в динамике показателей интерферонового статуса у детей в возрасте 1–3 года и 4–6 лет. У детей раннего возраста к 5-му дню болезни достоверно увеличились показатели ИФН α (с $3,36 \pm 3,87$ до $6,79 \pm 2,58$ пкг/мл), IgA (с $6,3 \pm 5,75$ до $9,2 \pm 9,17$ пкг/мл) и снизились показатели ФНО α (с $36,53 \pm 15,97$ до $19,8 \pm 12,95$ пкг/мл; $p < 0,05$). Уровень ИФН γ в назальных смывах у детей раннего возраста после лечения противовирусным препаратом практически не изменился, в более старшей возрастной группе — возросли средние показатели ИФН α , γ , IgA и снизились ФНО α , при этом значения ИФН α , γ , IgA достоверно превышали таковые у детей раннего возраста — $11,75 \pm 5,34$ против $6,79 \pm 2,58$, $9,75 \pm 4,78$ против $3,56 \pm 1,86$ и $13,29 \pm 5,79$ против $9,2 \pm 9,17$ пкг/мл, соответственно; $p < 0,05$. Таким образом, низкая способность к интерфероновой продукции у детей раннего возраста в отличие от детей более старшего возраста не приводит к полному восстановлению местного иммунного ответа в процессе виферонотерапии.

Оценка влияния противовирусного препарата на местный интерфероновый и цитокиновый статус проводилась в зависимости от тяжести заболевания. Показано, что восстановление активности факторов местного иммунитета быстрее проходило при среднетяжелых формах ОРВИ: к 5-му дню наблюдения достоверно выше были показатели ИФН α ($9,66 \pm 5,3$ против $6,98 \pm 3,5$ пкг/мл), ИФН γ ($9,73 \pm 4,76$ против $2,55 \pm 1,6$ пкг/мл) и IgA ($13,44 \pm 5,9$ против $8,4 \pm 6,32$ пкг/мл; $p < 0,05$). Вероятно, при тяжелых формах заболевания 5-дневный срок является недостаточным периодом для восстановления иммунного статуса.

С тяжестью заболевания связаны различия в показателях местного иммунитета после проведенного лечения противовирусным препаратом в виде мази при различных клинических и осложненных формах ОРВИ. Так, показатели ИФН α , γ , IgA были достоверно ниже при крупе и обструктивном синдроме, а также при осложненных формах ОРВИ. Показатель ИФН α при фарингите составлял $12,4 \pm 7,8$, при ларинготрахеите — $11,5 \pm 5,04$, крупе I–III степени — $9,57 \pm 6,76$, обструктивном синдроме — $8,0 \pm 6,11$, при ОРВИ без осложнений — $11,75 \pm 5,3$ и с осложнениями — $9,71 \pm 5,8$ пкг/мл. Соответственно, концентрация в назальном смыве ИФН γ при фарингите составляла $10,55 \pm 4,1$, при ларинготрахеите — $9,99 \pm 5,16$, крупе I–III степени — $8,77 \pm 5,34$, обструктивном синдроме — $5,43 \pm 3,17$, при ОРВИ без осложнений — $10,98 \pm 4,99$ и с осложнениями — $7,04 \pm 4,7$ пкг/мл. Восстановление продукции IgA происходило до более высоких уровней при фарингите и ларинготрахеите — $13,76 \pm 11,77$ и $12,7 \pm 9,86$ пкг/мл, чем при крупе I–III степени и обструктивном синдроме — $10,1 \pm 9,4$ и $9,5 \pm 6,5$ пкг/мл, соответственно. При сравнении групп больных с ОРВИ без осложнений и с осложнениями также были выявлены различия в уровне IgA после лечения интерфероном — $13,9 \pm 10,76$ и $9,9 \pm 5,7$ пкг/мл, соответственно; $p < 0,05$.

При оценке эффективности лечения ОРВИ представляется важным изучение динамики показателей местного имму-

Рис. 4. Разница в средних показателях местного иммунитета у больных ОРВИ в процессе лечения по группам наблюдения ($M \pm m$, пкг/мл)



Примечание. * — достоверные межгрупповые различия; $p < 0,05$.

нитета в зависимости от характера вирусной контаминации (ее наличие, моно- и микст-вирусная инфекция, вид этиологически значимого вируса). В результате проведенного исследования установлено, что на 5-й день лечения интерфероном человеческим рекомбинантным альфа-2 достоверные различия ($p < 0,05$) в указанных показателях при недифференцированном ОРВИ и при ОРВИ с установленным причинно-значимым вирусом были в отношении ИФН α ($9,71 \pm 6,32$ и $7,75 \pm 2,51$ пкг/мл, соответственно) и ФНО α ($9,85 \pm 7,6$ и $9,85 \pm 7,6$ пкг/мл, соответственно). При моноинфекции на 5-й день лечения уровень ИФН α составлял $10,72 \pm 5,3$, при микст-инфекции — $6,79 \pm 4,7$ пкг/мл; $p < 0,05$. Показатели ИФН γ , соответственно, — $8,66 \pm 5,74$ и $5,05 \pm 1,86$ пкг/мл; $p < 0,05$.

В процессе исследования установлено, что влияние противовирусного препарата на параметры местного иммунитета в процессе лечения детей, больных ОРВИ, было более выраженным при аденовирусной инфекции. Это касалось, прежде всего, концентрации в назальных смывах ИФН α , γ и IgA. Так, уровень ИФН α на 5-й день лечения при аденовирусной инфекции составлял $12,5 \pm 7,6$, при парагриппе — $11,48 \pm 5,22$, РС-вирусе — $9,55 \pm 5,98$ и риновирусе — $8,2 \pm 5,4$ пкг/мл, а уровень ИФН γ — $10,54 \pm 4,15$, $9,95 \pm 5,07$, $8,75 \pm 4,22$ и $5,66 \pm 3,04$ пкг/мл, соответственно. Такая же зависимость отмечалась в динамике выработки IgA, уровень которого при аденовирусной инфекции составлял $13,71 \pm 10,6$, при парагриппе — $12,68 \pm 9,77$, РС-вирусе — $10,1 \pm 8,05$ и риновирусе — $9,44 \pm 5,89$ пкг/мл.

Более интенсивное восстановление местного иммунитета при лечении противовирусной мазью у больных с аденовирусной инфекцией, возможно, было связано с полной элиминацией вируса к 5-му дню наблюдения. Интенсивное повышение уровня IgA свидетельствует о том, что он является основным защитным фактором, препятствующим проникновению вирусов в эпителиальные клетки респираторного тракта. Возможно, это объясняет протек-

тивный эффект лечения интерфероном в отношении контаминации новыми вирусами в основной группе, которое было установлено в процессе исследования.

При использовании интерферона человеческого рекомбинантного альфа-2 у больных ОРВИ установлена его полная безопасность, побочных явлений связанных с его применением не отмечено. Наблюдаемые нежелательные реакции (сыпь, диарея, рвота, ринорея и др.) были обусловлены различными причинами — приемом других лекарственных препаратов, обострением atopического дерматита, суперинфекцией и др.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Покровский В.И. Инфекционные болезни. Новые проблемы // Терапевтический архив. — 2008; 8: 43–45.
2. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика: руководство для врачей / под ред. А.А. Баранова, Б.С. Каганова, А.В. Горелова. — М.: Издательский дом «Династия», 2004. — 128 с.
3. World Health Organization. Pandemic Preparedness, 2004. URL: <http://www.who.int/csr/disease/influenza/pandemic/en/print/html>
4. Influenza Pandemic Plan. The Role of WHO and Guidelines for National and Regional Planning. WHO/CDS/CSR/EDC/99.1.
5. Распространение гриппа и ОРВИ в мире и РФ в эпидсезоне 2007–2008 гг. // Вакцинация. — 2008; 5: 3–5.
6. Здравоохранение в России, 2009 / Статистический сборник. — М., 2009. — С. 60.
7. Ершов Ф.И., Григорян С.С., Орлова Т.Г. и др. Противовирусная терапия ОРВИ у детей // Детские инфекции. — 2006; 3: 56–61.
8. Макарова Е.С., Доскин В.А., Малиновская В.В. и др. Применение Виферона у детей раннего возраста в зависимости от сезонных ритмов интерферонообразования / Тезисы докл. Рос. науч. конгр. «Человек и лекарство». — М., 2001. — С. 272.
9. Малиновская В.В. Новый отечественный комплексный препарат Виферон и его применение в перинатологии и педиатрии при инфекционной патологии // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 1999; 3: 36–43.
10. Малиновская В.В., Парфенов В.В., Макарова З.С. и др. Новые лекарственные формы Виферона (человеческий рекомбинантный интерферон альфа-2b) для наружного применения // Фарматека. — 2004; 7: 48–50.
11. Нестерова И.В., Ковалева С.В. Виферон в программной иммунореабилитации часто и длительно болеющих детей // Кремлевская медицина. — 2002; 2: 65–69.
12. Чеботарева Т.А. Комбинированный метод профилактики гриппа и ОРВИ у детей // Детские инфекции. — 2004; 2: 34–37.
13. Чеботарева Т.А., Тимина В.П., Малиновская В.В. Виферон: применение при гриппе и других ОРВИ у детей. В кн.: Иммуномодулирующий и противовирусный препарат Виферон в лечении детей и взрослых, часто болеющих вирусно-бактериальными инфекциями. — М.: ИНКО-ТНХ, 2003. — 30 с.
14. Адольф Г.Р. Биология системы интерферона / Материалы симпозиума «Исследования в области генной инженерии на фирме Берингер-Ингельхайм», 1993. — С. 1–8.
15. Авдеева Ж.И., Медуницын Н.В., Крылов О.Р. и др. Влияние препаратов интерферона на уровень экспрессии антигенов II класса главного комплекса гистосовместимости на клетках крови человека // Иммунология. — 1987; 4: 82–85.
16. Biron C.A. Interferons α and β as immune regulators — a new look // Immunity. — 2001; 14: 661–664.
17. Nguyen D.N., Kim P., Martinez-Sobrido L. et al. A novel high-throughput cell-based method for integrated quantification of type I interferons and in vitro screening of immunostimulatory RNA drug delivery // Biotechnol. Bioeng. — 2009; 103 (4): 664–675.
18. Bekisz J., Baron S., Balinsky C. et al. Antiproliferative properties of type I and type II interferon // Pharmaceuticals (Basel). — 2010; 3 (4): 994–1015.
19. Assenmacher M., Schefold A., Schmitz J. et al. Specific expression of interferon- gamma on interferon-gamma producing T cells from mouse and man // Eur. J. Immunol. — 1996; 26 (1): 263–267.
20. Dehlin E., Gabain A. et al. Repression of beta interferon gene expression in virus-infected is correlated with a poly (A) tail elongation // Mol. Cell. Biol. — 1996; 16 (2): 468–474.
21. Leventhal B., Kashima H., Mounts P. et al. Long-term response of recurrent respiratory papillomatosis to treatment with lymphoblastoid interferon alfa-N1 // N. Engl. J. Med. — 1991; 325: 613–617.
22. Oba M., Yano S., Shuto T. et al. IFN-gamma down-regulates Hsp27 and enhances hyperthermia-induced tumor cell death in vitro and tumor suppression in vivo // Int. J. Oncol. — 2008; 32 (6): 1317–1324.
23. Блинные И.Ю. Патогенетические основы применения реферона в оздоровлении часто болеющих детей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Казань, 1995. — 17 с.
24. Гатич Р.З., Колобухина Л.В., Исаева Е.И. и др. Эффективность Виферона при гриппе у взрослых больных // Русский медицинский журнал. — 2004; 14: 898–902.
25. Ершов Ф.И., Григорян С.С., Орлова Т.Г. и др. Противовирусная терапия ОРВИ у детей // Детские инфекции. — 2006; 3: 56–61.
26. Chen Q., Zhang L.L., Yu D.X. et al. A field trial for evaluating the safety of recombinant human interferon alpha-2 b for nasal spray // Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi. — 2005; 19 (3): 211–215.
27. Chon T.W., Bixler S. Interferon-tau: current applications and potential in antiviral therapy // J. Interferon Cytokine Res. — 2010; 30 (7): 477–485.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Препарат Виферон (мазь) является высокоэффективным средством для лечения ОРВИ у детей. Клиническая эффективность местной интерферонотерапии сопровождается изменениями цитокинового статуса слизистой носа, определяемого в назальных смывах. Динамика показателей местного иммунного ответа при использовании препарата зависела от возраста детей, тяжести заболевания, клинических форм респираторного синдрома, наличия бактериальных осложнений, выраженности и характера вирусной контаминации.