

## Эффективность виферонотерапии у детей раннего возраста с острой респираторной вирусной инфекцией

Н.В. Околышева, Л.Б. Кистенева, Е.Н. Выжлова, В.В. Малиновская, С.Г. Чешик, В.В. Парфенов, Е.А. Ружницкая, А.В. Семенов, А.П. Фисенко

ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи»; Научно-исследовательский клинический институт педиатрии ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»; ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет» им. Н.И. Пирогова; Центральная клиническая больница с поликлиникой Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

### Efficiency of viferon therapy in infants with acute respiratory virus infection

N.V. Okolysheva, L.B. Kisteneva, E.N. Vyzhlova, V.V. Malinovskaya, S.G. Cheshik, V.V. Parfenov, E.A. Ruzhitskaya, A.V. Semenov, A.P. Fisenko

N.F. Gamaleya Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology; Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; Central Clinical Hospital with Polyclinic, Department for Presidential Affairs of the Russian Federation, Moscow

Оценивали влияние виферонотерапии на клинико-иммунологическую и вирусологическую характеристику 40 детей в возрасте от 1 мес до 3,5 лет с острой респираторной вирусной инфекцией. Больным основной группы ( $n=20$ ) назначали курс препарата ВИФЕРОН® в суточной дозе 1 000 000 МЕ. Больным группы сравнения ( $n=20$ ) проводили только симптоматическое лечение. Выявляли наличие IgM- и IgG-антител к цитомегаловирусу, вирусу Эпштейна—Барр, вирусу герпеса человека 6-го типа, определяли ДНК герпесвирусов в крови, слюне и моче, ДНК/РНК респираторных вирусов в носоглоточных соскобах. Количественный состав лимфоцитов крови с фенотипами CD3+, CD3+4+, CD3+8+, CD3—CD16+CD56+, CD3+CD16+CD56+ исследовали методом проточной цитофлуориметрии. Эффективность лечения препаратом ВИФЕРОН® оценивали по сопоставлению результатов обследования детей до лечения и через 7 дней после лечения. Элиминация риновируса, метапневмовируса и вируса гриппа А в результате виферонотерапии составила 100%, респираторно-синцитиального и аденовируса — 87,5 и 66,7% соответственно; в группе сравнения элиминация риновируса — 66,7%, респираторно-синцитиального и аденовируса — 0%. По отношению к герпесвирусам эффективность препарата ВИФЕРОН® была ниже, чем по отношению к респираторным вирусам, хотя элиминацию вируса Эпштейна—Барр и вируса герпеса человека 6-го типа наблюдали достоверно чаще у больных основной группы. В этой группе отмечали ускоренное разрешение воспалительного процесса, более выраженный иммунотропный, в том числе противовирусный эффект, чем в группе сравнения.

*Ключевые слова:* дети, острые респираторные вирусные инфекции герпесвирусы, клеточный иммунитет, ВИФЕРОН®.

The impact of VIFERON therapy on clinical, immunological, and virological characteristics was evaluated in 40 children aged 1 month to 3,5 years with acute respiratory virus infection. Study group patients ( $n=20$ ) received a treatment cycle of VIFERON® in a daily dose of 1 000 000 IU. Comparison group patients ( $n=20$ ) had symptomatic treatment only. The investigators revealed IgM and IgG antibodies to cytomegalovirus, Epstein—Barr virus, and human herpesvirus 6 and determined herpesvirus DNA in blood, saliva, and urine and respiratory virus DNA/RNA in nasopharyngeal swabs. Flow cytometry was used to study the quantitative composition of lymphocytes with phenotypes CD3+, CD3+4+, CD3+8+, CD3-16+56+, and CD3+CD16+CD56+. The efficiency of VIFERON® therapy was evaluated comparing the results of examinations of the children before and 7 days after treatment. In the study group, the VIFERON® therapy-induced elimination rate for rhinovirus, metapneumovirus, and influenza virus A accounted for 100% and that for respiratory syncytial virus and adenovirus was 87,5 and 66,7%, respectively. In the comparison group, the elimination rate for rhinovirus accounted for 66,7% and that for respiratory syncytial virus and adenoviruses was 0%. The efficacy of VIFERON® against herpesviruses was lower than that against respiratory viruses although Epstein—Barr virus and human herpesvirus 6 eliminations were significantly more frequently noted in the study group patients. In this group, there was accelerated resolution of inflammation, a more pronounced immunotropic effect, including an antiviral effect, than in the comparison group.

*Key words:* infants, acute respiratory virus infections, herpesviruses, cell-mediated immunity, VIFERON®.

© Коллектив авторов, 2015

*Ros Vestn Perinatol Pediat* 2015; 2:78—86

Адрес для корреспонденции: Околышева Надежда Владиславовна — асп. клинического отдела Федерального научно-исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи

Кистенева Лидия Борисовна — д.м.н., зав. лабораторией эпидемиологии, профилактики и диагностики вирусных гепатитов указанного учреждения  
Чешик Святослав Георгиевич — д.м.н., проф., в.н.с. той же лаборатории  
Малиновская Валентина Васильевна — д.б.н., проф., зав. лабораторией онтогенеза и коррекции системы интерферона указанного учреждения  
Парфенов Владимир Викторович — к.б.н., в.н.с. той же лаборатории  
Выжлова Евгения Николаевна — к.б.н., отдел обеспечения качества ООО «Ферон»

123980 Москва, ул. Гамалеи, д. 18

Ружницкая Елена Апполосовна — к.м.н., в.н.с. научно-исследовательской

Респираторные заболевания являются самыми частыми в структуре общей заболеваемости детей [1]. В течение последних 10 лет частота инфекционно-воспалительных заболеваний возросла почти в полтора раза, при этом они чаще протекают в виде

лаборатории общей патологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Семенов Алексей Владимирович — к.м.н., ст.н.с. той же лаборатории  
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Фисенко Андрей Петрович — д.м.н., проф., зам. главного врача по педиатрии Центральной клинической больницы с поликлиникой Управления делами Президента Российской Федерации

121359 Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 15

тяжелых и осложненных форм. Высокая частота острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) поддерживается значительной антигенной изменчивостью вирусов [2—6].

Нередко у детей раннего возраста встречается как моно-, так и микст-герпес вирусная инфекция, что на фоне незрелой иммунной системы приводит к формированию вторичной иммунной недостаточности [4, 7—12]. Лечение таких больных вызывает значительные трудности, поскольку существуют ограничения в назначении медикаментозной, в частности, иммуномодулирующей терапии детям раннего возраста. Этим же объясняется предпочтение малоинвазивных способов введения лекарственных препаратов, в связи с чем перспективным представляется назначение препарата ВИФЕРОН® в форме ректальных суппозиторий [13—15].

Цель исследования: оценка влияния виферонотерапии на клинико-иммунологическую и вирусологическую характеристику детей раннего возраста с острой респираторной вирусной инфекцией.

### Характеристика детей и методы исследования

На базе ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УДП РФ проведено клинико-лабораторное обследование 40 детей, отвечавших следующим критериям включения в исследование:

- 1) возраст от 1 мес до 3,5 лет;
- 2) наличие клинически установленного диагноза «острая респираторная вирусная инфекция», средняя форма заболевания. Диагноз считали установленным при наличии гипертермии, катарального синдрома, симптомов общей интоксикации и при отсутствии признаков бактериальной инфекции;
- 3) срок госпитализации не более 72 ч от начала заболевания;
- 4) отсутствие терапии препаратами группы интерферонов и их индукторов, другими иммуномодулирующими препаратами в течение последних 2 мес до начала исследования;
- 5) отсутствие реакций гиперчувствительности, аллергических реакций в анамнезе к Виферону и/или его компонентам.

Дети, включенные в исследование, поступали в стационар с диагнозами ОРВИ — 15%<sup>1</sup>, острый ларинготрахеит на фоне ОРВИ (круп) — 7,5%, отит, пансинусит, гайморит на фоне ОРВИ — 12,5%, бронхообструктивный синдром на фоне ОРВИ — 15%, пневмония — 25%, фебрильные судороги на фоне ОРВИ — 7,5%, острый пиелонефрит на фоне ОРВИ — 2,5%, острый бронхит — 7,5%, инфекционный мононуклеоз — 7,5%.

Сформированы две группы пациентов: 1-ю (основную) группу составили 20 детей, которым, кроме симптоматического лечения, был проведен

курс виферонотерапии. Для лечения использовали препарат ВИФЕРОН® в суточной дозе 1 000 000 МЕ (по 500 000 МЕ 2 раза в день). ВИФЕРОН® — комплексный противовирусный и иммуномодулирующий препарат, изготавливаемый в форме ректальных суппозиторий, включающий интерферон человеческий рекомбинантный  $\alpha_2$ - $\beta$  и мембраностабилизирующие компоненты в терапевтически эффективных дозах. Препарат создан в лаборатории онтогенеза и коррекции системы интерферона (руководитель — проф. В.В. Малиновская) НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи [14].

Детям 2-й группы (сравнения) проводили только симптоматическое лечение. Группы формировали в соответствии с четным или нечетным порядковым номером при поступлении ребенка, что обеспечивало случайность распределения пациентов и сопоставимость их исходных характеристик: не было статистически значимых различий по таким показателям, как пол, возраст, антропометрические данные, сведения о заболеваниях (в том числе аллергических), физикальный статус, результаты лабораторных исследований. Симптоматическое лечение всем детям назначали по показаниям: жаропонижающие препараты при температуре тела выше 38,5°C, антигистаминные, муколитические и бронхолитические препараты и при необходимости антибактериальные средства в возрастных дозировках.

Всем детям в 1—3-е сутки заболевания и повторно в периоде ранней реконвалесценции (на 7—10-е сутки от начала заболевания) было проведено комплексное обследование, которое включало общий клинический анализ крови и мочи, серологические исследования на антитела классов IgM и IgG к цитомегаловирусу, вирусу Эпштейна—Барр, вирусу герпеса человека 6-го типа. В крови, слюне и моче методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) исследовали наличие ДНК герпесвирусов, а в носоглоточных соскобах — ДНК или РНК респираторных вирусов. У всех детей исследовали показатели клеточного иммунитета в крови: количество лимфоцитов с фенотипами CD3+, CD3+4+, CD3+8+, CD3—16+, CD3—19+, оценивали иммунорегуляторный индекс.

Исследование антител классов IgM и IgG к цитомегаловирусу выполняли на анализаторе Cobas, фирмы ROCH с применением электрохемилюминесцентного иммунотеста ECLIA. Антитела классов IgM и IgG к вирусу Эпштейна—Барр определяли на анализаторе LIASON. Антитела класса IgG к вирусу герпеса человека 6-го типа выявляли в крови с использованием тест-системы «ВекторННВ-6-IgG». Определение ДНК герпесвирусов проводили с помощью сертифицированных наборов фирмы «ДНК-Технология» «ЦМВ-ГЕН», «ЭБВ-ГЕН», «ВГВ6 (ННВ6)». Для проведения ПЦР использовали прибор DT-Prime (real-time PCR). ДНК/РНК респираторных виру-

<sup>1</sup> Здесь и далее % указан условно, так как количество детей меньше 100.

сов определяли в соскобах эпителиальных клеток из носоглотки с помощью сертифицированных наборов фирмы «ДНК-Технология» «ПНЕВМО-СКРИН Вирусы (ОРЗ Вирус Комплекс)».

Количественное определение в крови основных субпопуляций лимфоцитов проводили на проточном цитофлуориметре «Becton Dickinson» FACS Calibur двухлазерный (США) с использованием моноклональных антител «Multi TEST IMK Kit». Полученные данные сравнивали с соответствующими показателями, опубликованными ранее [16].

Обработка полученных результатов проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0. (StatSoft Inc., США). Различия считались статистически значимыми при уровне значимости  $p < 0,05$  [17].

### Результаты и обсуждение

Проведенное обследование позволило уточнить этиологию респираторной вирусной инфекции уже в первые сутки поступления в стационар. Частота выявления ДНК/РНК бокавируса и респираторно-синцитиального вируса была одинаковой: каждый из указанных вирусов был верифицирован у 10 (25%) из 40 детей. Удалось установить сезонность верификации ДНК/РНК бокавируса и респираторно-синцитиального вируса. Так, бокавирус преимущественно выявлялся с октября по декабрь, а респираторно-синцитиальный — в феврале и марте, единичные случаи встречались в декабре. Риновирус и метапневмовирус обнаруживали значительно реже, как и вирусы гриппа А и В, вирусы парагриппа типов 1—4. Аденовирус выявляли спорадически на протяжении всего периода наблюдения. У 7 (17,5%) из 40 детей этиология острой респираторной вирусной инфекции не была установлена.

Серологическое исследование крови пациентов, проведенное на фоне ОРВИ в ранние сроки заболевания, показало, что 17 (42,5%) из 40 детей были, кроме того, инфицированы цитомегаловирусом, что подтверждалось наличием у них специфических IgG-антител. Антитела к цитомегаловирусу класса IgM не были выявлены ни у одного ребенка. Специфические IgG—VCA к вирусу Эпштейна—Барр были обнаружены у 7 пациентов, IgM—VCA — у 6 детей. У одного ребенка выявлены и IgM—VCA, и IgG—VCA.

Серологическое и вирусологическое обследование детей раннего возраста с ОРВИ показало более высо-

кую частоту инфицированности вирусом герпеса человека 6-го типа: IgG-антитела к этому вирусу были обнаружены у 65% детей, а IgG-антитела к цитомегаловирусу и вирусу Эпштейна—Барр у 42,5% ( $p > 0,05$ ) и 17,5% ( $p < 0,05$ ) соответственно.

Проанализирована частота выявления ДНК герпесвирусов в различных материалах (табл. 1). Суммарно ДНК герпесвирусов обнаружена у 27 (67,5%) детей с ОРВИ. Чаще всего герпесвирусы выявлялись в слюне — у 21 (77,8%) из 27 детей, значительно реже — в моче и крови (у 6 и 4 детей соответственно;  $p < 0,05$ ). ДНК вируса герпеса человека 6-го типа была обнаружена более чем в половине (65%) проб, ДНК цитомегаловируса — в 37,5% проб, а маркеры вируса Эпштейна—Барр — в 12,5%. ДНК вируса герпеса человека 6 типа чаще всего обнаруживали в слюне (52,5%), что достоверно отличалось от частоты выявления в крови и моче (соответственно 10 и 2,5%). ДНК вируса Эпштейна—Барр в крови и слюне были обнаружены в 5 и 7,5% случаев соответственно. ДНК цитомегаловируса выявляли только в моче (20%) и слюне (17,5%). Подобное соотношение показателей получено и другими авторами [4].

Частота сочетанной респираторной и герпесвирусной инфекций у детей раннего возраста в остром периоде заболевания представлена в табл. 2. Герпесвирусная инфекция была установлена у всех 7 детей с риновирусом, у всех 12 детей с бокавирусом, у обоих детей с метапневмовирусом. Чаще прочих наряду с респираторным вирусом выявляли вирус герпеса человека 6-го типа (в 71,4, 75,0 и 50% наблюдений соответственно). У значительного количества больных было обнаружено сочетание герпесвирусной инфекции с аденовирусной (77,8%) и респираторно-синцитиальной (58,3%). Вирус герпеса человека 6-го типа в 66,7% наблюдений выявили параллельно с аденовирусом, а у 41,7% детей — с риносинцитиальным вирусом. Сочетания герпесвирусной инфекции с вирусом гриппа, так же как с вирусом парагриппа 3-го типа, не было зарегистрировано ни в одном наблюдении; сочетание с вирусом парагриппа 1-го типа выявлено лишь у 1 из 3 больных. Вирус герпеса человека 6-го типа был идентифицирован у единственного больного с парагриппом 2-го типа, что не позволяет сделать каких-либо заключений.

Сочетание вируса Эпштейна—Барр с респираторными вирусами в общей сложности выявлено

Таблица 1. Частота выявления ДНК герпесвирусов в клиническом материале

Образец	Герпесвирусные инфекции						Всего, %
	цитомегаловирус		вирус Эпштейна—Барр		вирус герпеса человека 6-го типа		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Кровь (n=40)	0	0	2	5	4	10*	15*
Слюна (n=40)	7	17,5	3	7,5	21	52,5* **	77,5* **
Моча (n=40)	8	20	-	-	1	2,5**	22,5**

Примечание. \* — Достоверное различие ( $p < 0,05$ ) показателей в слюне и крови; \*\* — в слюне и моче.

Таблица 2. Частота выявления герпесвирусов и респираторных вирусов у детей раннего возраста с ОРВИ

Вирус	Число детей с респираторными инфекциями	Цитомегаловирус	Вирус Эпштейна—Барр	Вирус герпеса человека 6-го типа	Герпесвирусной инфекции не выявлено	Герпесвирусная инфекция выявлена
Гриппа А	2	0	0	0	2	0
Риновирус	7	0	2	5	0	7
Бокавирус	12	1	2	9	0	12
Аденовирус	9	1	0	6	2	7
Метапневмовирус	2	1	0	1	0	2
Респираторно-синцитиальный вирус	12	2	0	5	5	7
Парагриппа:						
1-й тип	3	0	0	1	2	1
2-й тип	1	0	0	1	0	1
3-й тип	2	0	0	0	2	0

у 4 детей, а цитомегаловируса – у 5 детей. У одного ребенка верифицирована смешанная респираторная вирусная инфекция (респираторно-синцитиальный вирус+вирус гриппа А). Течение болезни у этого пациента было тяжелым за счет выраженного интоксикационного синдрома и дыхательной недостаточности. Следует отметить, что при респираторно-синцитиальной вирусной инфекции достоверно чаще встречались затяжные и осложненные формы заболевания, чем при прочих инфекциях ( $p < 0,05$ ), при этом возраст детей значения не имел.

Результаты полученных исследований позволяют предположить существование нескольких вариантов сочетанного инфицирования детей раннего возраста. Доказанное наличие у ребенка герпесвирусов может создавать предпосылки для его инфицирования респираторным вирусом (риновирусом, бокавирусом, метапневмовирусом); в значительной степени способствует инфицированию ребенка аденовирусом, респираторно-синцитиальным вирусом; не влияет на инфицирование вирусами гриппа А, парагриппов 1-го и 3-го типов или даже препятствует ему. Взаимовлияние вирусов отмечено и другими исследователями [18].

Для оценки эффективности лечения были сопоставлены результаты вирусологического, гематологического и иммунологического обследования, проведенного до и после лечения 20 больных основной группы, получавших ВИФЕРОН®, и 20 больных группы сравнения, которым назначали только симптоматическую терапию. Факт элиминации вирусов устанавливали по отсутствию в носоглоточных соскобах ДНК или РНК респираторных вирусов. Через неделю от начала болезни в основной группе элиминация респираторных вирусов произошла у 15 (75%) пациентов, в группе сравнения – у 5 (25%),  $p < 0,01$ . Т.е. частота элиминации респираторных вирусов у больных, получавших ВИФЕРОН®, была значительно выше, чем у детей, которым назначали только симптоматическое лечение.

Для оценки дифференцированного противовирусного эффекта препарата ВИФЕРОН® сопоставляли частоту выявления ДНК или РНК каждого из респираторных вирусов до лечения и через 7 сут от начала лечения (табл. 3). Элиминация риновируса, метапневмовируса и вируса гриппа А в результате виферонотерапии была полной, для респираторно-синцитиального и аденовируса эти показатели составили 87,5 и 66,7% соответственно. В группе сравнения отмечали

Таблица 3. Динамика элиминации респираторных вирусов у детей раннего возраста в зависимости от терапии

Вирус	Основная группа (n=20)			Группа сравнения (n=20)		
	до лечения	после лечения	% элиминации	до лечения	после лечения	% элиминации
Риновирус	1 (5%)	0 (0%)	100	3 (15%)	1 (5%)	66,7
Метапневмовирус	1 (5%)	0 (0%)	100	0 (0%)	0 (0%)	—
Респираторно-синцитиальный вирус	8 (40%)	1 (5%)	87,5	2 (10%)	2 (10%)	0
Аденовирус	6 (30%)	2 (10%)	66,7	2 (10%)	2 (10%)	0
Бокавирус	1 (5%)	1 (5%)	0	9 (45%)	6 (30%)	33,3
Вирус Гриппа А	2 (10%)	0 (0%)	100	0 (0%)	0 (0%)	—

частичную (66,7%) элиминацию риновируса, элиминация респираторно-синцитиального и аденовируса не была зарегистрирована, в отличие от основной группы. Достоверной элиминации бокавируса не выявлено ни в одной из групп. Таким образом, выявлен дифференцированный противовирусный эффект Виферона по отношению к респираторным вирусам: полная элиминация риновируса, метапневмовируса и вируса гриппа А и частичная элиминация респираторно-синцитиального вируса и аденовируса.

Результаты оценки эффективности препарата ВИФЕРОН® в отношении герпесвирусов представлены в табл. 4. Эффективность элиминации оценивали по соотношению положительных проб, зарегистрированных до и после лечения, независимо от материала исследования. Согласно полученным данным, элиминацию вируса Эпштейна—Барр и вируса герпеса человека 6-го типа у больных основной группы регистрировали достоверно чаще, чем у больных группы сравнения. Частота элиминации этих вирусов из крови была наибольшей, имела место полная элиминация вируса герпеса человека 6-го типа из крови и мочи. Следует отметить, что количество проб с ДНК цитомегаловируса через 7 сут в обеих группах возрастало, однако различие между группами было недостоверным. Таким образом, показана более низкая эффективность препарата ВИФЕРОН® по отношению к герпесвирусам, чем по отношению к респираторным вирусам, хотя зарегистрирован умеренный избирательный элиминационный эффект препарата по отношению к вирусу Эпштейна—Барр и вирусу герпеса человека 6-го типа и полная элиминация вируса герпеса человека 6-го типа из крови и мочи.

Элиминации ДНК цитомегаловируса при лечении препаратом ВИФЕРОН® не отмечалось, напротив, в динамике наблюдения число положительных проб возрастало, независимо от наличия или отсутствия виферонотерапии. Учащение случаев репликации цитомегаловируса в течение первой декады заболевания может служить доказательством транзитной иммунной недостаточности, вызванной острой респираторной вирусной инфекцией. Иммуносупрессивное действие некоторых вирусов, вызывающих острые заболевания у детей, отмечали и другие исследователи [18].

Результаты лабораторных исследований в значительной мере соответствовали результатам клиниче-

ских наблюдений. У всех 20 детей основной группы к 7—10-му дню заболевания отмечалась нормализация температуры и купирование катаральных явлений. В группе сравнения в этот же период у 5 (25%) из 20 детей сохранялся субфебрилитет и остаточные проявления острой респираторной вирусной инфекции в виде редкого влажного кашля, ринита и астенического синдрома.

Для объективизации оценки терапевтической эффективности был проведен анализ количественных показателей лейкоцитов периферической крови (табл. 5) и иммунологических показателей (табл. 6). Важно подчеркнуть, что исходные данные гемограммы до начала лечения в основной группе и группе сравнения практически не различались, что подтверждало корректность формирования групп и полноценность статистического анализа.

В период клинического наблюдения выявлен ряд изменений гемограммы. В обеих группах в период ранней реконвалесценции отмечена тенденция к уменьшению общего числа нейтрофилов, палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов и лимфоцитов, при этом изменения показателей в основной группе были выражены в большей степени. Так, только у детей, получавших ВИФЕРОН®, достоверно уменьшилось общее число нейтрофилов ( $p < 0,01$ ), сегментоядерных нейтрофилов ( $p < 0,02$ ), возросло число лимфоцитов ( $p < 0,01$ ). Выявленные изменения: уменьшение числа палочкоядерных нейтрофилов, высокая степень достоверности снижения числа нейтрофилов и сегментоядерных нейтрофилов, а также рост числа лимфоцитов следует отнести именно к эффекту препарата, направленному на скорейшее разрешение воспалительного процесса, что подтверждается и клиническим наблюдением.

На 5—7-й день болезни у детей обеих групп отмечен значительный рост числа тромбоцитов. Аналогичная динамика этого показателя в группах позволяет не считать выявленные изменения эффектом виферонотерапии.

При сопоставлении показателей иммунограммы в начале заболевания и в периоде ранней реконвалесценции в обеих группах выявлено увеличение абсолютного числа В-лимфоцитов и «нулевых» клеток, при этом степень увеличения показателя у детей основной группы была выше, чем в группе сравнения.

Таблица 4. Динамика элиминации герпесвирусов у детей раннего возраста в зависимости от терапии

Вирус	Основная группа (общее число исследованных проб, $n=60$ )			Группа сравнения (общее число исследованных проб, $n=60$ )		
	до лечения	после лечения	% элиминации	до лечения	после лечения	% элиминации
Цитомегаловирус	12	15	—25	3	5	—67
Вирус Эпштейна—Барр	5	4	20	4	4	0
Вирус Герпеса человека 6-го типа	13	9	31	12	12	0

Для выявления функционального потенциала «нулевых» лимфоцитов были оценены корреляционные связи между их числом и количеством CD16+CD56+ клеток (NK-клеток, естественных киллеров). У больных, леченных препаратом ВИФЕРОН®, установлена прямая корреляционная зависимость между числом естественных киллеров и «нулевых» клеток с высокой степенью достоверности ( $r=0,568$ ,  $v=18$ ,  $p<0,01$ ). В группе сравнения подобной корреляции не выявлено ( $r=-0,074$ ,  $v=18$ ,  $p>0,05$ ).

Изменения иммунологических показателей у детей обеих групп соответствуют развитию иммунных реакций при вирусной инфекции, однако их динамика более выражена у детей основной группы.

Большой прирост числа В-лимфоцитов у больных, получавших ВИФЕРОН®, следует расценивать как более выраженную индукцию у них гуморального иммунитета. Только при лечении препаратом ВИФЕРОН® выявлена прямая корреляция между количеством «нулевых» клеток и «естественных киллеров», обладающих прямой противовирусной активностью. В то же время большая часть «нулевых» клеток, поступающих в циркуляцию у детей, не получавших ВИФЕРОН®, не обладала эффекторной противовирусной функцией и, как можно предположить, относилась к низкодифференцированным клеткам или клеткам с запрограммированной гибелью.

Таблица 5. Количественные показатели лейкоцитов периферической крови детей основной группы и группы сравнения до и после лечения ( $M \pm m$ )

Показатель гемограммы	Основная группа		Группа сравнения	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Гемоглобин, г/л	121,2±2,1	125,3±2,5	121,8±2,5	126,7±2,5
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,6±0,07	4,8±0,1	4,6±0,1	4,8±0,1
Тромбоциты, $10^9/л$	265,9±17,3	405,1±28,0	292,5±15,9	431,4±38,2
	$p<0,001$		$p<0,01$	
Лейкоциты, $10^9/л$	8,9±0,9	8,4±0,6	10,2±0,9	9,3±0,8
Нейтрофилы, %	41,5±3,8	28,8±2,3	47,7±4,15	40,3±3,3
	$p<0,01$			
Палочкоядерные нейтрофилы, %	4,8±0,9	3,0±0,4	5,97±1,2	4,06±1,5
	$p<0,1$			
Сегментоядерные нейтрофилы, %	36,7±3,5	25,7±2,3	41,6±3,35	32,8±4,0
	$p<0,02$			
Эозинофилы, %	1,6±0,6	2,7±0,4	1,4±0,4	2,8±0,5
Лимфоциты, %	45,1±3,5	59,0±2,5	39,5±3,7	47,0±3,0
	$p<0,01$			
Моноциты, %	11,1±1,0	8,5±0,8	10,5±0,8	9,1±0,7
СОЭ, мм/ч	20,9±3,0	21,4±5,4	24,2±5,2	22,9±4,4

Таблица 6. Количественный состав лимфоцитов ( $\cdot 10^9/л$ ) периферической крови в динамике лечения ( $M \pm m$ )

Показатель иммунограммы (абсолютное число клеток)	Основная группа		Группа сравнения	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
CD3+ лимфоциты	3,0±0,3	3,55±0,4	2,8±0,3	3,7±0,4
CD3+CD4+ лимфоциты	1,9±0,2	2,1±0,3	1,7±0,1	2,1±0,2
CD3+CD8+ лимфоциты	0,96±0,1	1,2±1,1	0,95±0,2	1,4±0,3
CD19+ лимфоциты	0,7±0,07*	1,05±0,1*	0,9±0,1	1,2±0,1
	$p<0,01$		$p<0,05$	
CD16+CD56+ клетки	0,4±0,05	0,53±0,15	0,5±0,1	0,6±0,1
CD3+CD16+CD56+ клетки	0,1±0,02	0,13±0,02	0,12±0,02	0,12±0,03
0-лимфоциты	0,1±0,01	0,3±0,01	0,07±0,01	0,16±0,02
	$p<0,001$		$p<0,001$	

# ВИФЕРОН®

Бережная защита от вирусов

реклама



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

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



**Блокирует  
размножение  
вируса**



**Защищает  
здоровые клетки  
от заражения**



**Восстанавливает  
баланс иммунной  
системы**

\* ВИФЕРОН® Мазь – детям с 1 года.

Ⓜ ВИФЕРОН® Суппозитории, Гель



**ферон**

(499) 193 30 60

viferon.su

## Заключение

Таким образом, согласно результатам исследования к эффектам виферонотерапии с использованием препарата ВИФЕРОН® у детей раннего возраста с острой респираторной вирусной инфекцией следует отнести:

- 1) достоверно более высокий уровень элиминации респираторных вирусов, чем в группе сравнения;
- 2) наличие дифференцированного элиминационного эффекта по отношению к различным респираторным вирусам;

3) меньший элиминационный эффект по отношению к герпесвирусам по сравнению с респираторными вирусами;

4) отсутствие ингибирующего действия по отношению к цитомегаловирусу;

5) разрешение воспалительного процесса, достоверно более выраженное, чем в группе сравнения;

6) выраженный иммунотропный и противовирусный эффект.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Климова Р.Р., Околышева Н.В., Чичев Е.В. и др. Частота обнаружения герпесвирусных инфекций у часто болеющих детей с острой респираторной инфекцией и их влияние на тяжесть заболевания. Педиатрия 2014; 93: 1: 44–49. (Klimova R.R., Okolyshcheva N.V., Chichev E.V. et al. Frequency of detection of herpes virus infections at often ill children with a acute respiratory infection and their influence on heavy of disease. *Pediatrija* 2014; 93: 1: 44–49.)
2. Malinovskaya V.V., Klimova R.R., Okolyshcheva N.V. et al. Frequency of herpes virus detection in frequently ill children at an early age with acute respiratory viral infection and its effect on the disease course. Eur. Soc. for Paediatric Infectious Diseases. Milano Congressi 2013; <http://www.allcongress.com/medical-congress/31st-annual-meeting-of-the-euro-pean-society-for-paediatric-infectious-diseases/>.
3. Торихоева Л.Б. Коррекция нарушений иммунитета при острой респираторной инфекции у детей раннего возраста: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М 2010; 24. (Torschchoeva L.B. Correction of immunity abnormalites at a acute respiratory infection in children of early age: Avtoref. Dis.... kand. med. nauk. Moscow 2010; 24.)
4. Liu Z., Zhang P., Tang S. et al. Urine real-time polymerase chain reaction detection for children virus pneumonia with acute human cytomegalovirus infection. BMC Infect Dis 2014; 14: 245.
5. McDermott D.S., Knudson C.J, Varga S.M. Determining the breadth of the respiratory syncytial virus-specific T cell response. J Virol 2014; 88: 6: 3135–3143.
6. Bucacas K.L., Mian A.I., Demmler-Harrison G.J. et al. Global gene expression profiling in infants with acute respiratory syncytial virus broncholitis demonstrates systemic activation of interferon signaling networks. *Pediat Infect Dis J* 2013; 32: 2: e68–76.
7. Кистенева Л.Б., Околышева Н.В., Чешик С.Г. Изучение специфического гуморального иммунитета к герпесвирусным инфекциям детей с длительным субфебрилитетом. Тезисы 11 конгресса детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики». М 2012; 36. (Kisteneva L.B., Okolyshcheva N.V., Cheshik S.G. Research of specific humoral immunity to herpes virus infections in children with long subfebrilitet temperature. The theses of 11th congresses of children infectists of Russia «Actual questions of an infectious pathology and vaccinal prevention». Moscow 2012; 36.)
8. Chichev Ev., Klimova R., Okolyshcheva N. et al. Detection of markers of herpesvirus infections in frequently ill children and viral effects on the disease course. Annual Meeting European Science Paediatric Research. Porto, 2013; 346.
9. Околышева Н.В., Кистенева Л.Б., Климова Р.Р. и др. Частота выявления герпесвирусов у «условно здоровых» детей, посещающих и не посещающих детский сад. Тезисы 12 конгресса детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики». М 2013; 53. (Okolyshcheva N.V., Kisteneva L.B., Klimova R. R. et al. Frequency of revealing of herpes virus in «conditionally healthy» children who are visiting and not visiting a kindergarten. The theses of 12th congresses of children infection doctors of Russia «Actual questions of an infectious pathology and vaccinal prevention». Moscow 2013; 53.)
10. Околышева Н.В., Кистенева Л.Б., Боковой А.Г. и др. Иммунный ответ детей младшего возраста, инфицированных герпесвирусами на фоне ОРВИ. Материалы 5 Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. М 2014; 230. (Okolyshcheva N.V., Kisteneva L.B., Bokovoj A.G. et al. The Immune response of children of young age infected with herpes virus in sharp respiratory virus infection. The materials of 5th Annual Russia congresses on infectious diseases. Moscow 2014; 230.)
11. Околышева Н.В., Климова Р.Р., Чичев Е.В. и др. Особенности течения инфекции, вызванной вирусом герпеса 6-го типа, у детей раннего возраста на фоне острой респираторной вирусной инфекции. Детские инфекции 2014; 13: 3: 19–23. (Okolyshcheva N.V., Klimova R. R., Chichev E.V. et al. Feature of a current of infection caused by a herpes virus of the 6 type in children of early age with a sharp respiratory virus infection. *Detskie infekcii* 2014; 13: 3: 19–23.)
12. Климова Р.Р., Сотников И.А., Чичев Е.В. и др. Сравнительный анализ частоты встречаемости маркеров герпесвирусных инфекций в клинических материалах у детей с различными инфекционными патологиями. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы 2014; 4: 33–38. (Klimova R. R., Sotnikov I.A., Chichev E.V. et al. The comparative analysis of frequency of occurrence of markers of herpes virus infections in clinical materials in children with various infectious pathologies. *Epidemiologija infekcionnye bolezni. Aktual'nye voprosy* 2014; 4: 33–38.)
13. Иванова В.В., Родионова О.В., Малиновская В.В. и др. Эффективность виферона в комплексном лечении инфекционных болезней у детей. Рос вестн перинатол педиат 2000; 45: 2: 49–54. (Ivanova V.V., Rodionova O. V., Malinovskaya V.V. et al. Viferon efficiency in complex treatment of infectious diseases in children. *Ros Vestn Perinatol Pediat* 2000; 45:2:49–54.)
14. Малиновская В.В., Деленян Н.В., Ариненко Р.Ю. Виферон – комплексный противовирусный и иммуномодулирующий препарат для детей и взрослых. Руководство для врачей. М 2006; 82–88. (Malinovskaya V.V., Delenjan N.V., Arinenko R.Yu. Viferon as a complex antiviral and immunomodulating drug for children and adults. A management for doctors. Moscow 2006; 82–88.)
15. Денгин В.В., Деленян Н.В. Виферон: применение при инфекционно-воспалительных заболеваниях. Фарматека 2005; 12: 53–57. (Dengin V.V., Delenjan N.V. Viferon: application in infected-inflammatory diseases. *Farmateka* 2005; 12: 53–57.)



16. Практическое руководство по детским болезням. Том 8. «Иммунология детского возраста». Под ред. А.Ю. Щербины и Е.Д. Пашанова М: Медпрактика-М 2006; 432. (Practical management on pediatric diseases. Vol 8. «Immunology of children age». A.Ju. Shherbina, E.D. Pashanov (Eds). Moscow: Medpraktika-M 2006; 432.)
17. *Реброва О.Ю.* Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. М: Медиа Сфера 2006; 305. (Rebrova O.Yu. The statistical analysis of medical data. Application of a program Statistica. Moscow: Media Sphere 2006; 305.)
18. *Kumagai T, Yoshikawa T, Shiraki K. et al.* Virus specific cell-mediated immunity may play a role in controlling reactivated human herpesvirus 6B in patients under measles induced immunosuppression. J Med Virol 2014; 86: 4: 658–665.

Поступила 13.01.15