

З.С. Макарова, В.А. Доскин, В.В. Малиновская, В.В. Парфенов

ГОУ ВПО «Российская медицинская академия
последипломного образования Росздрава», Москва

ГУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи РАМН», Москва

ПРИМЕНЕНИЕ «ВИФЕРОНА, МАЗИ» ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ОРВИ У ДЕТЕЙ*

Ключевые слова: дети раннего и дошкольного возраста, часто болеющие дети, профилактика острых респираторных инфекций, «Виферон, мазь».

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) занимают ведущее место в заболеваемости детей. На фоне ОРВИ могут развиваться бактериальные осложнения в виде пневмонии, отита, синусита и т. д. Повторные их эпизоды отрицательно влияют на формирование иммунной системы ребенка, способствуют развитию вторичной иммунодепрессии [1]. Это обуславливает необходимость разработки превентивных технологий и изучения эффективности препаратов, обладающих антивирусными и иммуномодулирующими свойствами, при профилактике острых респираторных инфекций. Особенно актуальными данные разработки являются для детей раннего и дошкольного возраста, наиболее подверженных острым респираторным инфекциям, детей групп риска, в том числе часто болеющих.

Исследования последних лет показали достаточную перспективность использования с данной целью топических иммуномодуляторов микробного происхождения [2—4], а также препаратов и индукторов интерферона [5—7]. Из препаратов интерферона в детской практике наиболее широко используется «Виферон».

«Виферон» — комплексный препарат, включающий в свой состав рекомбинантный интерферон альфа-2b, витамин Е, аскорбиновую кислоту и основу. Главные его эффекты: противовирусный и иммуномодулирующий. Комплексный состав «Виферона», включающий мембраностабилизирующие компоненты, способствует возрастанию противовирусной активности рекомбинантного интерферона альфа-2b в 10—14 раз, усилению его иммуномодулирующего действия на Т- и В-лимфоциты, нормализации содержания иммуноглобулина Е, предотвращению побочных эффектов, возникающих обычно при парентеральном введении препаратов интерферона (гриппоподобные явления,

сильные головные боли, артралгия, галлюцинации, выпадение волос, диарея и др.).

Установлено, что при длительном применении «Виферона» в течение двух лет не образуются антитела, нейтрализующие антивирусную активность рекомбинантного интерферона альфа-2b.

Многочисленные клинические наблюдения и научные исследования показали высокую эффективность «Виферона» в лечении целого ряда заболеваний [7]. Однако лекарственная форма в виде ректальных суппозиториях ограничивает сферу его применения с профилактическими целями у детей раннего и дошкольного возраста, в том числе с особенностями поведенческих реакций, неврогическими проявлениями, при изменении микросоциальных условий, в организованных коллективах. В этой связи при разработке превентивных мероприятий наш выбор остановился на мазевой форме «Виферона», которая обеспечивает простое физиологическое применение препарата и делает его более приемлемым у данной категории детей.

Основной целью исследования явилась разработка схем и методов профилактического использования «Виферона, мази», а также оценка его эффективности у детей раннего и дошкольного возраста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением в течение от одного до трех лет находилось 350 детей в возрасте от 3 мес до 7 лет, воспитывающихся в домашних условиях, дошкольном учреждении компенсирующего типа и в доме ребенка. Все дети имели отклонения в антен- и перинатальном периодах развития, которые мы рассматриваем в качестве дизонтогенетических, и относились к группе риска. 45,8 % детей страдали частыми респираторными инфекциями, 77,1 % детей имели неврологические нарушения, являющиеся следствием перенесенной перинатальной гипоксии, 40,2 % — патологию опорно-двигательного аппарата. У 85,2 % детей отмечались

* Детские инфекции. — 2007. — № 1. — С. 17—22.

логопедические нарушения, у 98,9 % отмечались отклонения в эмоционально-поведенческом статусе, у большинства детей выявлялась задержка темпов нервно-психического и речевого развития.

В работе использовались клинические методы, исследование интерферонового статуса (сывороточного альфа-интерферона (ИФН- α), гамма-интерферона (ИФН- γ)) по методу, предложенному С.С. Григорян с соавторами (1988), изучение клеточного звена иммунитета. Для выделенных субпопуляций Т-лимфоцитов определялось количество кислой фосфатазы методом азосочетания по Goldberg и Barka (1978).

В качестве лекарственной формы применялась «Виферон, мазь», содержащая в 1 г 40 000 МЕ интерферона.

«Виферон, мазь» вводилась по разработанному нами методу [9] интраназально 2 раза в день в суточной дозе 1 г. Первые 2 недели препарат применялся ежедневно, последующие 2—4 недели — 3 раза в неделю. Возраст детей колебался от 3 месяцев до 5 лет 6 месяцев. Из них более половины (61,6 %) составили дети раннего возраста.

«Виферон, мазь» получили 73 ребенка (основная группа). Группу сравнения, не получавшую препарат и другие иммуномодулирующие средства, составили 34 ребенка того же возраста, по принципу «копия — пара».

Препарат использовался в трех основных направлениях:

- с профилактической целью в период подъема заболеваемости ОРВИ;
- в период адаптации к дошкольному учреждению;
- при проведении курсов иммуно- и интерферон-реабилитации у часто болеющих детей.

Курс виферонопрофилактики проводился в весеннее время года с учетом выявленных сезонных ритмов интерфероногенеза. Для сравнимости полученных данных анализировалась заболеваемость респираторными инфекциями за 2 месяца до виферонопрофилактики и в течение 2 месяцев после ее окончания.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведение динамических наблюдений и исследований интерферонового статуса у одних и тех же детей позволило установить его сезонные изменения (табл. 1). Для осеннего времени характерно отсутствие циркуляции сывороточного эндогенного интерферона, нарастание синтеза ИФН- γ ($p < 0,01$), снижение продукции ИФН- α ($p < 0,05$). Весной наблюдается обратная закономерность.

Нарастает продукция ИФН- α ($p < 0,05$). Значительное снижение синтеза ИФН- γ ($p < 0,01$) сопровождается появлением у большинства детей циркулирующего эндогенного интерферона.

В настоящее время циркулирующий эндогенный интерферон рассматривается как «ранний» интерферон, который имеет физиологическую направленность, отражая состояние системы интерферона развивающегося плода [8]. «Ранние» интерфероны отличаются по физико-химическим и биологическим свойствам от интерферонов, синтезируемых клетками взрослого организма: гидрофобностью, сниженными антивирусными, антипролиферативными и иммуномодулирующими свойствами. Появление циркулирующего эндогенного интерферона у детей в весеннее время года, по нашему мнению, связано с компенсаторным выбросом инфантильного «раннего» интерферона в ответ на снижение продукции ИФН- γ . Таким образом, осенний подъем заболеваемости ОРВИ у детей происходит на фоне преимущественного снижения продукции ИФН- α , весенний подъем — на фоне снижения ИФН- γ .

Несколько иная картина отмечается у часто болеющих детей с наиболее выраженными нарушениями в раннем онтогенезе и очень высокой кратностью респираторных заболеваний (8 и более эпизодов в течение года). Циркуляция «раннего» интерферона прослеживается у них в течение всего года и колеблется от $Ig (2,3 \pm 0,34)$ до $Ig (3,0 \pm 0,39)$ ($4,9—8$ МЕ/мл), продукция ИФН- γ и ИФН- α резко снижена. Отсутствует достоверная сезонная динамика как синтеза ИФН- γ ($Ig (1,8 \pm 0,25)$ и $(1,4 \pm 0,21)$ соответственно, или 3,5 и 2,6 МП/мл, $p < 0,05$), так и ИФН- α ($Ig (4,8 \pm 0,15)$ и $(4,3 \pm 0,38)$ соответственно, или 28,0 и 19,7 МЕ/мл, $p > 0,05$). Клинически это проявляется высоким уровнем заболеваемости в течение всего года. Отсутствие четких сезонных ритмов интерфероногенеза на фоне угнетения продукции ИФН- γ и ИФН- α , сопровождающегося компенсаторным повышением циркулирующего «раннего» интерферона, свидетельствует о глубоких нарушениях в системе интерферона у часто болеющих детей и наличии интерферондефицитного состояния, требующего динамической коррекции.

Изучение клинической эффективности препарата показало ее различие у детей раннего и дошкольного возраста. У детей раннего возраста во время виферонопрофилактики не было случаев заболеваний. В течение последующих двух меся-

Таблица 1. Сезонные изменения интерфероногенеза у детей раннего и дошкольного возраста

Сезон	Сывороточный ИФН		ИФН- α		ИФН- γ	
	Ig	МЕ/мл	Ig	МЕ/мл	Ig	МЕ/мл
Осень	Нет		$4,8 \pm 0,15$	$33,33 \pm 1,72$	$3,2 \pm 0,18$	$10,67 \pm 1,25$
Весна	$0,8 \pm 0,17$	$1,60 \pm 0,45$	$5,9 \pm 0,19$	$55,27 \pm 1,86$	$1,4 \pm 0,12$	$3,09 \pm 1,46$
	Присутствует у 80 %					
p	< 0,05		< 0,05		< 0,01	

цев по сравнению с тем же временным отрезком, предшествующем профилактике, отмечалось снижение заболеваемости ОРВИ в 4 раза по числу случаев и в 6,6 раза — по числу дней, пропущенных одним ребенком ($p < 0,01$). Достоверных различий в заболеваемости детей дошкольного возраста до и после проведения виферонпрофилактики не определялось.

Более выраженная эффективность виферонпрофилактики у детей первых трех лет жизни может быть обусловлена оптимально подобранной дозой препарата и схемой его введения, пластическими способностями организма детей раннего возраста и, в частности, их иммунной системы, обуславливающих высокий иммуномодулирующий эффект.

Подобные результаты, свидетельствующие о наиболее выраженном эффекте профилактического применения интерферона у детей раннего возраста, были получены нами ранее.

Исследование интерферонового статуса у детей до и после виферонпрофилактики показало положительное влияние таковой на состояние системы интерферона. У обследованных детей отмечалось достоверное нарастание продукции ИФН- γ ($p < 0,01$), уменьшение циркулирующего «раннего» интерферона ($p < 0,01$). Число детей, у которых выявляется «ранний» интерферон, уменьшилось в 2,7 раза.

В группе сравнения исследования, проведенные в те же сроки, достоверных изменений в показателях интерферонового статуса не выявили ($p > 0,05$).

При анализе клинической эффективности «Виферона, мази» доказано его выраженное позитивное влияние на заболеваемость детей в периоде адаптации к дошкольному учреждению (табл. 2). Среди детей, получавших виферонреабилитацию, 41 % не заболели в первые 3,5 месяца после поступления в дошкольное учреждение. В группе сравнения все наблюдавшиеся дети за этот период перенесли от 1 до 4 эпизодов острой респираторной инфекции. Число дней, пропущенных по болезни, в группе детей, получавших «Виферон», оказалась в 2,2 раза меньше, чем в группе сравнения ($p < 0,01$), число эпизодов ОРЗ, перенесенных одним ребенком, — почти в 2 раза также меньше ($p < 0,01$).

Одновременно с положительным клиническим эффектом отмечено улучшение иммунологических показателей.

Последующие наблюдения в течение года показали, что влияние виферонреабилитации, прове-

денной в периоде адаптации к дошкольному учреждению, на заболеваемость детей постепенно со временем уменьшается, что наиболее выражено у часто болеющих детей. Так, если заболеваемость детей за первые 3,5 месяца после приема препарата была в 2 раза ниже, чем в группе сравнения, то за 6 месяцев — в 1,5 раза, а за 8 месяцев — в 1,4 раза ниже, чем в группе, не получавшей препарат. Это обуславливает необходимость проведения повторных курсов виферонреабилитации у детей, вновь поступивших в дошкольные учреждения, через каждые 3—4 месяца до достижения стойкого клинического эффекта.

Проведение виферонреабилитации наряду со снижением заболеваемости обусловило облегчение тяжести адаптации к дошкольному учреждению и за счет уменьшения эмоционально-поведенческих нарушений. Это связано с более длительным пребыванием детей в коллективе, возможностью осуществления психолого-педагогических воздействий.

«Виферон, мазь» была включена также в комплекс реабилитационных мероприятий для часто болеющих детей раннего возраста, который осуществлялся обычно 2 раза в год. Клинические наблюдения, проведенные в течение года, показали, что виферонреабилитация привела к снижению заболеваемости респираторными инфекциями этих детей в 1,7—2,1 раза.

Динамика показателей интерферонового статуса детей в процессе виферонреабилитации представлена в табл. 3, из которой следует, что применение как первого года жизни, так и более старшего возраста. Одновременно с этим отмечалось достоверное снижение циркулирующего «раннего» интерферона у детей второго и третьего года жизни. Если до виферонреабилитации он определялся у 66,67 % обследованных, то после ее окончания — у 28,27 % часто болеющих детей ($p < 0,05$). У часто болеющих детей первого года жизни достоверного снижения циркулирующего «раннего» интерферона не происходило ($p > 0,05$). После курса виферонреабилитации циркуляция его сохранялась у подавляющего (85,71 %) числа детей, что указывает на необходимость более длительного применения препарата у детей данного возраста.

Достоверность повышения способности к продукции ИФН- α не выявлена у всех обследованных детей ($p > 0,05$).

Параллельно с нарастанием синтеза ИФН- γ после курса виферонреабилитации у часто болеющих детей отмечалась существенная положитель-

Таблица 2. Клиническая эффективность применения «Виферона, мази» у детей в период адаптации к дошкольным учреждениям

Группы детей	Количество незаболевших, %	Количество ОРЗ на 1 ребенка	Количество дней, пропущенных 1 ребенком
Основная	41 %	$0,22 \pm 0,05$	$8,8 \pm 1,45$
Сравнения	—	$0,43 \pm 0,07$	$19,3 \pm 22,31$
p	$< 0,01$	$< 0,01$	$< 0,01$

Таблиця 3. Влияние виферонореабилитации на интерфероновый статус часто болеющих детей раннего возраста

Период обследования	Сывороточный ИФН		ИФН-α		ИФН-γ	
	Ig	МЕ/мл	Ig	МЕ/мл	Ig	МЕ/мл
Дети в возрасте от 3 до 12 месяцев						
До виферонореабилитации	3,0 ± 0,39	8,0 Есть у 92,86 %	4,3 ± 0,39	19,7	1,8 ± 0,25	3,5
После виферонореабилитации	2,8 ± 0,37	7,0 Есть у 85,71 %	5,0 ± 0,27	32,0	3,1 ± 0,33	8,6
p	> 0,05		> 0,05		< 0,01	
Дети в возрасте от 1 года 6 месяцев до 3 лет						
До виферонореабилитации	1,0 ± 0,15	2,0 Есть у 66,67 %	6,0 ± 0,21	64,0	2,0 ± 0,27	4,0
После виферонореабилитации	0,34 ± 0,17	Есть у 28,27 %	5,6 ± 0,25	49,0	3,0 ± 0,15	8,0
p	< 0,05		> 0,05		< 0,01	

ная динамика показателей клеточного иммунитета. Нарастала хелперная субпопуляция Т-лимфоцитов ($p < 0,01$), снижалось число Т-супрессоров ($p < 0,01$), возрастал иммунорегуляторный индекс ($p < 0,01$). Достоверных изменений в изученных показателях клеточного иммунитета группы детей, не получавших «Виферон», за это время не происходило ($p > 0,05$).

Учитывая отсутствие сезонных ритмов интерфероногенеза у часто болеющих детей, виферонореабилитацию целесообразно проводить в течение всего года курсами с интервалами в 3—4 месяца до получения стойкого клинического эффекта.

Следует отметить отсутствие побочных эффектов при применении мази «Виферон» у всех наблюдавшихся детей, в том числе аллергических реакций, отрицательных изменений лабораторных показателей.

ВЫВОДЫ

Профилактическое применение комплексного препарата «Виферон, мазь» у детей оказывает выраженное клиническое, интерферонкорректирующее и иммуномодулирующее действие, способствуя нарастанию продукции ИФН-γ, хелперной субпопуляции Т-лимфоцитов, уменьшению уровня циркулирующего «раннего» интерферона, нормализации иммунорегуляторного индекса, снижению заболеваемости ОРВИ, облегчению адаптационного синдрома в период привыкания к новым микросоциальным условиям.

Применение «Виферона, мази» с профилактической целью у детей наиболее показано во время сезонного повышения заболеваемости ОРВИ и гриппом, в периоде адаптации к новым микросоциальным условиям, а также при проведении циклов реабилитации у часто болеющих детей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Учайкин В.Ф. Диагностика, лечение и профилактика гриппа и острых респираторных заболеваний у детей: Пособие для врачей.— М., 2005.— 14 с.
2. Часто болеющие дети мегаполисов; лечение и профилактика острых респираторных инфекций / Л.С. Намазова и др. // Педиатрическая фармакология.— 2005.— Т. 2, № 1.— С. 3—7.
3. Маркова Т.П. Применение топических иммуномодуляторов в группе длительно и часто болеющих детей / Т.П. Маркова, Д.Г. Чувиров // Иммунокоррекция в педиатрии / Под ред. М.В. Костинова.— 2001.— С. 91—99.
4. Кладова О.В. Результаты применения топического лизата ИПС 19 при лечении острых респираторных инфекций у детей / О.В. Кладова, О.Р. Шамшева // Детские инфекции.— 2005.— Т. 4, № 3.— С. 44—46.
5. Романцов М.Г. Респираторные заболевания у детей. Этиопатогенез, клиника, фармакотерапия.— М.: Издательский дом «Русский врач», 2003.— 137 с.
6. Ершов Ф.И. Антивирусные средства в педиатрии / Ф.И. Ершов, М.Г. Романцов.— М.: Издательский дом «Русский врач», 2005.— 243 с.
7. Иммуномодулирующий и противовирусный препарат Виферон в лечении детей и взрослых, часто болеющих вирусно-бактериальными инфекциями / В.В. Малиновская и др.— М.: ИНКО ТПК, 2005.— 32 с.
8. Малиновская В.В. Особенности системы интерферона в онтогенезе. В кн.: Система интерферона в норме и при патологии.— М.: Медицина, 1996.— С. 117—134.
9. Макарова З.С. Способ профилактики ОРВИ у детей раннего возраста / З.С. Макарова, В.В. Малиновская, В.А. Доскин // Патент на изобретение 20.10.2003.

З.С. Макарова, В.А. Доскин, В.В. Малиновська, В.В. Парфенов

ЗАСТОСУВАННЯ «ВІФЕРОНУ, МАЗІ» ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ГРВІ У ДІТЕЙ

Під динамічним спостереженням протягом від 1 до 3 років перебувало 350 дітей віком від 3 місяців до 7 років, які виховуються у різних соціальних умовах. Основними завданнями дослідження були розроблення схем і методів профілактичного використання «Віферону, мазі» («Ферон», Росія), а також оцінка його ефективності. У процесі роботи встановлено сезонні зміни інтерферогенезу, а також відсутність подібної динаміки у дітей, які часто хворіють. «Віферон, мазь» вводили розробленим методом інтраназально 2 рази на день у добовій дозі 1 г, перших два тижні щоденно, наступних 2—4 тижні — 3 рази на тиждень. Виявлено інтерферонкоригувальну та імуномодулювальну дію препарату, значний позитивний вплив на захворюваність на гострі респіраторні інфекції, зокрема в період адаптації до дошкільного закладу та при проведенні курсів імунореабілітації в дітей, які часто хворіють. Найвираженіший клінічний імуномодулювальний ефект отримано в дітей раннього віку.

Z.S. Makarova, V.A. Doskin, V.V. Malinovskaya, V.V. Parfenov

THE USE OF VIFERON LINIMENT FOR PROPHYLAXIS OF ARD IN CHILDREN

The dynamic observations were performed during 1 to 3 years on 350 children aged 3 months to 7 years old, brought up in different social conditions. The basic tasks of the study were to work out the schemes and methods of preventive use of Viferon liniment (Feron, RF) as well assessment of its efficacy. The season-dependent changes in interferonogenesis as well the absence of this dynamics in the sickly children have been established in the process of the observations. Viferon liniment was inserted in accordance with the worked out method per-nasally 2 times a day in a daily dose of 1 g, during the first two weeks every day and thereafter 3 times a week during weeks 3—4. The interferon-correlating and immune modulating effects of the preparation have been revealed, its considerable positive effects on acute respiratory infections morbidity, including those in the adaptive period to the infant school and in the immune-rehabilitation courses in sickly children. The mostly expressed clinical and immune modulating effect was obtained in the children of infant age.

**Друкується зі скороченням.
Статтю надано ПП «Капітал»**