

Эффективность применения препарата рекомбинантного интерферона альфа-2b для профилактики острых респираторных инфекций у детей младшего дошкольного возраста

С. А. ДРАКИНА, Н. К. ПЕРЕВОЩИКОВА, И. А. СЕЛИВЕРСТОВ

Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Кемерово, РФ

Острые респираторные инфекции (ОРИ) — самые распространенные заболевания детей, основными причинами которых являются возрастные особенности иммунного реагирования, усугубляемые неблагоприятными перинатальными факторами, аллергией и повышенными контактами с потенциальными возбудителями (начало посещения детских дошкольных учреждений и др.). Цель: оценка эффективности применения препарата рекомбинантного интерферона α -2b для снижения заболеваемости ОРИ у детей дошкольного возраста.

На протяжении одного года под наблюдением находилось 50 детей (средний возраст $29,2 \pm 0,97$ мес.), посещающих ДОУ №252 г. Кемерово. У 25 детей основной группы для профилактики ОРИ в предэпидемический период использовали интраназально препарат рекомбинантного интерферона α -2b — мазь ВИФЕРОН® по 2500 МЕ 2 раза в день в течение 14 дней, в последующие 4 недели — по 2500 МЕ 2 раза в день 3 раза в неделю.

Результаты: На фоне использования рекомбинантного интерферона α -2b у детей основной группы отмечалось статистически значимое уменьшение частоты заболеваемости ОРИ, пневмонией, отитом, исчезновение патологических симптомов в носоглотке. Регистрировалось увеличение уровня противовирусных цитокинов (IFN- α , $p = 0,0088$, IFN- γ , $p = 0,0014$) и снижение концентрации провоспалительных (IL-1 β , $p = 0,0072$). В 2 раза уменьшилось носительство *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Candida albicans*. Снижение титра антител к *Str. pyogenes* ($p = 0,0251$), *Str. pneumoniae* ($p = 0,0491$), *Branchamella catarrhalis* ($p = 0,0369$), *Haemophilus influenzae* ($p = 0,0251$) свидетельствует об уменьшении сенсибилизации организма ребенка к микробным антигенам.

Ключевые слова: дети, адаптация, острые респираторные инфекции, цитокины, рекомбинантный интерферон альфа-2b, ВИФЕРОН®

The effectiveness of the use of the drug recombinant interferon alfa-2b for the prevention of acute respiratory infections in preschool children

S. A. Drakina, N. K. Perevoschikova, I. A. Seliverstov

Kemerovo state medical University of the Ministry of health of Russia, Kemerovo, Russia

Acute respiratory infections (ARI) are the most common diseases of children, the main reasons for which are the age-related characteristics of the immune response, exacerbated by adverse perinatal factors, allergies, and increased contact with potential pathogens (the beginning of visits to preschool institutions, etc.).

Objective: to evaluate the effectiveness of the use of the drug recombinant interferon α -2b to reduce the incidence of acute respiratory infections in preschool children.

Throughout the year, there were 50 children under observation (average age 29.2 ± 0.97 months) attending preschool institutions. Recombinant interferon α -2b ointment — VIFERON® 2500 IU 2 times a day for 14 days, in the next 4 weeks — 2500 IU 2 times a day 3 times a week was used for 25 children of the main group for the prevention of ARI in the pre-epidemic period.

Results: The use of recombinant interferon α -2b in children of the main group showed a statistically significant decrease in the incidence of ARI, pneumonia, otitis, and the disappearance of pathological symptoms in the nasopharynx. An increase in the level of antiviral cytokines (IFN- α , $p = 0.0088$, IFN- γ , $p = 0.0014$) and a decrease in the concentration of pro-inflammatory (IL-1 β , $p = 0.0072$) were recorded. Carriage of *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Candida albicans* decreased by 2 times. Decrease in titer of antibodies to *Str. pyogenes* ($p = 0.0251$), *Str. pneumoniae* ($p = 0.0491$), *Branchamella catarrhalis* ($p = 0.0369$), *Haemophilus influenzae* ($p = 0.0251$) indicates a decrease in the sensitization of the child's organism to microbial antigens.

Keywords: children, adaptation, acute respiratory infections, cytokines, recombinant interferon alfa-2b, VIFERON®

Для цитирования: С.А. Дракина, Н.К. Перевощикова, И.А. Селиверстов. Эффективность применения препарата рекомбинантного интерферона альфа-2b для профилактики острых респираторных инфекций у детей младшего дошкольного возраста. Детские инфекции. 2019; 18(4):25-31 <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-4-25-31>

For citation: S.A. Drakina, N.K. Perevoschikova, I.A. Seliverstov. The effectiveness of the use of the drug recombinant interferon alfa-2b for the prevention of acute respiratory infections in preschool children. *Detskiye Infektsii=Children's Infections*. 2019; 18(4):25-31 <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-4-25-31>

Контактная информация: Дракина Светлана Альбертовна (Svetlana Drakina), к.м.н., доцент кафедры поликлинической педиатрии и профилактики детских болезней, КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия; PhD, Associate Professor, Department of polyclinic pediatrics and propaedeutics of children's diseases, Kemerovo State Medical University, Russia; sdrakina@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7680-6578>

Острые респираторные инфекции (ОРИ) занимают лидирующее место в структуре заболеваемости детей. Причины острых респираторных заболеваний можно разделить на 2 группы: 1-я, связанная с особенностями иммунного реагирования (предрасположенность к Th2 типу иммунного ответа, неблагоприятные перинатальные факторы, курение матери); 2-я группа, определяемая контактами с потенциальными возбудителями, которые в условиях сниженного иммунного реаги-

рования проявляются в виде очередного эпизода ОРИ (начало посещения детских дошкольных учреждений, неоправданно широкие контакты внутри семьи и с окружающими и др.) [1, 2].

Многочисленные исследования последних лет свидетельствуют о том, что большинство детей в течение года переносят от 3 до 5 эпизодов ОРИ, причем пик заболеваемости приходится на ранний возраст, характерной особенностью которого является переходящая функци-

ональная несостоятельность иммунной системы [3]. Современные достижения в области изучения иммунорегуляторных механизмов инфекционного процесса показали, что основную роль в активации и регуляции процессов иммунного ответа, определяющих тяжесть и длительность течения болезни, играют цитокины [4]. Регулируя иммунные и воспалительные реакции, цитокины с одной стороны выполняют защитные функции, а другой — участвуют в патогенезе различных заболеваний. Чрезмерно высокий уровень провоспалительных цитокинов и дисбаланс в цитокиновой системе указывает на возможность возникновения нежелательных иммунологических процессов, способствующих развитию оксидативного стресса, системной аутофагоцитарной патологии, ДВС-синдрома, шока, полиорганной недостаточности [5]. Цитокины осуществляют взаимосвязь между иммунной, нервной, эндокринной, кроветворной и другими системами и служат для адекватной организации и регуляции единой защитной реакции [6]. Одним из цитокинов, участвующих в воспалительной реакции, является интерлейкин-1 (ИЛ-1), входящий в группу провоспалительных цитокинов, способный стимулировать Т- и В-лимфоциты, усиливать клеточную пролиферацию, инициировать или супрессировать экспрессию определенных генов [7]. В качестве медиатора воспаления ИЛ-1 способен опосредовать развитие системного острофазного ответа. С повышенным уровнем этого цитокина в крови сопряжены лихорадка, анорексия, активация эндотелиальных клеток с повышением экспрессии на них адгезионных молекул, активация нейтрофилов, повышенный синтез острофазных белков и компонентов комплемента, синтез коллагенов и коллагеназ, активация остеобластов. Кроме того, ИЛ-1 может стимулировать собственный синтез [8].

Интерлейкин-4 блокирует продукцию провоспалительных цитокинов моноцитами и макрофагами. Основная функция ИЛ-4 — контроль пролиферации, дифференцировки и функций В-лимфоцитов. ИЛ-4 может активировать Т-лимфоциты и ингибирует натуральные киллеры. В еще большей степени проявляется его ингибирующее действие в отношении моноцитов/макрофагов, а также в угнетении антителазависимого фагоцитоза. Многие иммуномодулирующие эффекты опосредованы его влиянием на продукцию других цитокинов [9].

Важнейшими противовоспалительными цитокинами являются интерферон-гамма (IFN- γ) и интерферон альфа (IFN- α). IFN- γ продуцируется активированными Т-лимфоцитами и натуральными киллерами, являясь главным медиатором клеточного ответа в реакции гиперчувствительности замедленного типа. Продукция IFN- γ Т-лимфоцитами запускается при распознавании комплекса антигенного пептида с собственными молекулами гистосовместимости и регулируется другими цитокинами — типичным стимулятором ИЛ-2 и типичным ингибитором ИЛ-10. Уровень продукции IFN- γ при иммунном ответе в значительной степени определяется доминированием

определенной субпопуляции Т-хелперов: Th-1 или Th-2 [10]. Функция IFN- γ — активация макрофагов, их микробицидности и цитотоксичности, продукции ими цитокинов, супероксидных и нитрооксидных радикалов, простагландинов [11]. IFN- γ повышает функциональную активность цитотоксичных Т-лимфоцитов и является главным медиатором клеточного иммунитета. Высокий уровень его продукции обычно ассоциируется с эффективным иммунным ответом против внутриклеточных патогенов [12, 13].

Интерферон альфа препятствует вирусному инфицированию клеток, изменяет свойства клеточной мембраны, предотвращает адгезию и проникновение вируса внутрь клетки, инициирует синтез ряда специфических ферментов, нарушает синтез вирусной РНК и белков вируса в клетке. IFN- α стимулирует процесс презентации антигена иммунокомпетентными клетками, модулирует активность киллеров, участвующих в противовирусном иммунитете. Изменяя цитоскелет мембраны клетки, метаболизм IFN- α предотвращает пролиферацию клеток, в том числе опухолевых.

Таким образом, цитокины ответственны за все последовательные этапы развития адекватного ответа на внедрение инфекционного агента, обеспечения его локализации и последующей ликвидации, а затем восстановления поврежденной структуры тканей, где бы не развивалась воспалительная реакция.

У детей с повторными ОРВИ имеет место повышенное содержание продуктов перекисного окисления липидов, провоспалительных цитокинов, пониженный уровень лизоцима и секреторного IgA, дисбаланс субпопуляций Т-лимфоцитов, снижена способность клеток к синтезу альфа- и гамма-интерферона. Снижение интерферон-индуцирующей активности лейкоцитов наблюдается в осенне-зимний период, чем возможно и определяются сезонные подъемы респираторных заболеваний. Имеющийся интерфероновый дефицит способствует формированию рецидивирующей ЛОР-патологии у детей и хронизации воспалительных процессов не только ЛОР-органов, но и бронхолегочной системы [2].

Для повышения устойчивости детей к респираторным инфекциям в период адаптации к дошкольным образовательным учреждениям (ДОУ) в неблагоприятный эпидемиологический период рекомендуют не ограничиваться применением специфических вакцинных препаратов и использовать препараты, стимулирующие естественную резистентность организма [3, 4]. Из препаратов интерферона в детской практике наиболее широко используется интерферон альфа-2 человеческий рекомбинантный. В педиатрической практике наиболее распространен отечественный препарат ВИФЕРОН®, обладающий иммуномодулирующим и противовирусным действием.

Цель: оценка эффективности применения рекомбинантного интерферона альфа-2b для снижения заболе-

ваемости ОРВИ у организованных детей в период адаптации к ДООУ.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на базе детского образовательного учреждения №252 г. Кемерово на протяжении одного года. Под наблюдением находилось 50 детей раннего возраста, посещающих ясельную группу. Критериями включения в исследование являлись: возраст от 2 до 3 лет, отсутствие противопоказаний к назначению препарата рекомбинантного интерферона альфа-2b, наличие добровольного информированного согласия родителей. В качестве критериев исключения — наличие вакцинации против гриппа и противопоказаний для применения препарата ВИФЕРОН® (индивидуальная непереносимость компонентов препарата).

Для решения данной цели были поставлены задачи: изучить влияние рекомбинантного интерферона альфа-2b на состояние местного иммунитета верхних дыхательных путей; исследовать динамику уровня микробных антител на фоне локального применения препарата рекомбинантного интерферона альфа-2b; провести сравнительное изучение частоты заболевания ОРВИ в течение года до использования препарата и года после.

Были сформированы две группы наблюдения. Основную группу составили 25 человек (средний возраст на момент рандомизации — $28,8 \pm 0,92$ мес.), в предэпидемический период получавшие мазь ВИФЕРОН® интраназально по схеме: 2500 МЕ (1 полоска длиной 0,5 см) 2 раза в день в течение 14 дней, в последующие 4 недели — по 2500 МЕ 2 раза в день 3 раза в неделю. Группу сравнения составили 25 детей (средний возраст $29,2 \pm 0,97$ мес). Всем детям проводилось бактериологическое исследование — натошак мазок из носо- и ротоглотки.

Иммуноаллергологическое исследование назофарингеального смыва проводили с помощью иммуноферментного анализа (набор фирмы ООО «Иммунотекс», Россия, включающий 11 антигенов условно-патогенных микроорганизмов преимущественно глоточного биотопа). Инфекционная панель для определения класса сенсибилизации по IgG иммунному ответу включала антигены следующих представителей условно-патогенной микрофлоры: *Str. pyogenes*, *Str. pneumoniae*, *Str. mutans*, *St. aureus*, *St. epidermidis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae*, *Branhamella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*. Уровень сенсибилизации учитывали классами: 0 класс — антитела класса G (ATG) ниже 1,0 нг/мл, I класс — в пределах 1,0—2,5 нг/мл, II класс — 2,6—5,0 нг/мл, III класс — 5,1—10,0 нг/мл, IV класс — ATG свыше 10,0 нг/мл.

Уровень цитокинов IL-1 β , IL-4, IFN- γ и IFN- α в назофарингеальном смыве исследовали методом иммуноферментного анализа на коммерческих наборах ООО «Цитокин» (Россия). Назофарингеальный смыв получали ме-

тодом промывания носоглотки через носовые ходы 3 мл физиологического раствора.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета статистических программ Statistica 8,0 (StatSoft). Математическая обработка результатов исследований проводилась с использованием описательных статистик: вычислялась средняя арифметическая вариационного ряда (M), ошибка средней арифметической ($\pm m$), среднеквадратичное отклонение. Для определения достоверности различий качественных признаков использовался анализ таблиц сопряженностей с вычислением точного значения критерия χ^2 Пирсона и точного критерия Фишера. Выбор непараметрических методик обусловлен отсутствием нормального распределения в изучаемых выборках. Различия между средними величинами в сравниваемых группах считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Клинико-anamnestическое исследование показало, что основная группа и группа сравнения были сопоставимы по большинству анамнестических характеристик, отражающих наследственную предрасположенность к заболеваниям (здоровье и возраст родителей, течение настоящей беременности, особенности постнатального периода (кормление, вакцинацию, профилактику фоновой патологии)).

При изучении акушерско-гинекологического анамнеза было выявлено, что все дети (100%) были от неблагоприятно протекающей беременности. Так, хроническая гипоксия плода регистрировалась в 80% случаев, гестозы 1—2 половины беременности — в 68%, угроза прерывания беременности — в 48%, анемия — в 32%, маловодие и многоводие — в 16%. Носителем хронических инфекций, таких, как вирус простого герпеса, цитомегаловирус, хламидии, уреаплазмы, микоплазмы являлась каждая третья женщина (36%). Анализ анамнестических данных детей первого года жизни показал, что до 3 месяцев на грудном вскармливании находилось 88% детей, до 6 мес. — 70%, до 9 мес. — 50%, до года — 30%, грудное молоко до 2 лет получали 4% детей. Среди инфекционных заболеваний каждый второй ребенок как основной группы, так и группы сравнения на первом году жизни перенес ОРВИ 1—2 раза, 3—4 раза — 16% детей основной и 32% группы сравнения; ≥ 5 раз — 16% основной группы и 20% группы сравнения. Течение ОРВИ осложнялось отитом у каждого пятого ребенка основной группы и каждого четвертого группы сравнения. Достаточно часто встречались функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта. Каждый третий ребенок (32%) основной и каждый второй (48%) группы сравнения имели запоры. Диагноз atopического дерматита имели 36% детей из основной группы и 28% группы сравнения, у одного ребенка группы сравнения — бронхиальная астма, у одного ребенка основной группы — врожденный ихтиоз.

При распределении по группам здоровья преобладающее число детей относилось ко II группе здоровья. III группу имели 16% детей (врожденный порок сердца, киста селезенки, капиллярная гемангиома, фимоз, пупочная грыжа, ППЦНС с гидроцефальным синдромом, бронхиальная астма, врожденный ихтиоз). И только каждый третий ребенок раннего возраста был здоров (34%).

Изучение соматического статуса детей показало, что физическое развитие среди детей обеих групп было одинаковым. Каждый второй (52%) ребенок имел физическое развитие среднее гармоничное, каждый третий (30%) — дефицит массы тела, 18% детей имели низкое физическое развитие. У подавляющего большинства детей нервно-психическое развитие не соответствовало возрасту (84%), из них у 72% отмечалось нарушение речи в виде дислалии. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью отмечался у 8% детей из основной группы и у 12% — группы сравнения. Аллергические проявления на коже в виде покраснения, шелушения, зуда регистрировались у 12 (48%) детей из основной группы и у 15 (60%) группы сравнения.

При первичном осмотре оториноларингологом у всех детей отмечались признаки ранней реконвалесценции ОРВИ. У подавляющего большинства детей обеих групп наблюдалась гиперемия задней стенки глотки и дужек (84%), налет на миндалинах и языке имели 32% детей основной и 20% — контрольной группы. Гипертрофия небных миндалин I—II степени встречались у 10 (40%) детей основной группы и у 18 (72%) детей из группы сравнения. Слизисто-гнойное отделяемое из носа отмечалось у 64% детей из основной группы и у 56% детей группы сравнения.

По завершении использования интраназально мази ВИФЕРОН® среди детей основной группы отмечалось достоверное уменьшение и исчезновение патологических признаков в носоглотке относительно детей группы сравнения. Так, в 1,5 раза уменьшилось количество детей с гиперемией задней стенки глотки и дужек, в два раза — с гипертрофией небных миндалин I—II степени ($p = 0,0001$), в четыре раза уменьшилось количество детей с налетом на миндалинах и языке ($p = 0,0369$).

При изучении бактериального пейзажа верхних дыхательных путей у детей обеих групп преобладали *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Candida albicans* (10^4 – 10^5) (табл. 1).

По завершении использования мази ВИФЕРОН® бактериальная обсемененность уменьшилось в 2 раза. Если до лечения выявлялись микробные ассоциации, то по окончании интраназального применения рекомбинантного интерферона альфа-2b микробиота верхних дыхательных путей была представлена одним микроорганизмом. Учитывая, что бактериальное присутствие может быть транзитным, для выявления возможности хронизации воспалительного процесса использовали иммуноаллергическое исследование.

У всех детей обеих групп до начала исследования выявились антитела ко всем 11 антигенам условно-патогенных микроорганизмов (табл. 2).

Высокий уровень антител класса G свидетельствует о наличии хронического инфицирования, объясняющего частоту бактериальных осложнений. Среди детей основной группы после применения интерферона альфа-2b статистически значимо снизился титр антител III класса к *Streptococcus pyogenes* ($p = 0,0251$) и *Streptococcus pneumoniae* ($p = 0,0491$), титр антител II класса к *Branchamella catarrhalis* ($p = 0,0369$), титр антител I класса к *Haemophilus influenzae* ($p = 0,0251$). Данные условно-патогенные микроорганизмы являются основными возбудителями пневмонии и отита, что объясняет высокий процент наличия данной патологии в обеих группах.

Положительные изменения коснулись и цитокиновой системы (табл. 3).

По завершении использования интраназально мази ВИФЕРОН® среди детей основной группы статистически значимо увеличился уровень противовоспалительных цитокинов, обладающих выраженным противовирусным эффектом — IFN- α ($p = 0,0088$) и IFN- γ ($p = 0,0014$), тогда как среди детей группы сравнения данные показатели остались неизменными. Статистически значимо снизилась концентрация провоспалительных цитокинов (IL-1 β , $p = 0,0072$).

При сравнении заболеваемости ОРВИ у детей в течение одного года до и года после профилактического использования мази ВИФЕРОН® снизилось количество детей, болеющих 3–4 раза и статистически достоверно уменьшилось число болеющих ≥ 5 раз (с 28% до 4%, $p = 0,0244$). В группе сравнения число детей, болеющих 3–4 и ≥ 5 раз, осталось неизменным и статистически значимо отличалось от детей основной группы ($p = 0,0311$, $p = 0,0116$). При заболевании ОРВИ симптомы общей интоксикации среди детей основной группы были выражены незначительно, сон и аппетит не страдали. Со стороны верхних дыхательных путей отмечались легкие катаральные явления в виде гиперемии ротоглотки и слизистого отделяемого из носа, сохраняющиеся 4–6 дней. В то время, как среди детей группы сравнения отмечалась большая выраженность симптомов интоксикации, температура достигала фебрильных цифр. Регистрировались жалобы на недомогание, пониженный аппетит, сохранявшиеся до 7 дней. Со стороны верхних дыхательных путей катаральные явления (гиперемия ротоглотки, зернистость задней стенки глотки, слизисто-гнойное отделяемое из носа) были выражены значительно и сохранялись 8–10 дней. Среди детей группы сравнения 5 детей были госпитализированы в стационар, из них 2 ребенка в отделение реанимации по поводу стеноза гортани II степени на фоне острого ларинготрахеита. В 1,5 раза меньше была продолжительность заболевания у детей основной группы по сравнению с группой сравнения ($8,22 \pm 0,86$ дней в ос-

Таблица 1. Бактериальное исследование верхних дыхательных путей (%)
Table 1. Bacterial examination of the upper respiratory tract (%)

| | | Основная (n = 25) | | Группа сравнения (n = 25) | | Р парные |
|--|-----|-------------------|-----------|---------------------------|-----------|---------------|
| | | До (1) | После (2) | До (3) | После (4) | |
| <i>St. aureus</i> | Зев | 14 | 7 | 10 | 11 | P1-2 = 0,0449 |
| | Нос | 9 | 2 | 7 | 8 | P1-2 = 0,0187 |
| <i>Str. mutans</i> | Зев | 1 | 1 | 1 | 2 | |
| | Нос | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| <i>E. coli</i> | Зев | 1 | 0 | 2 | 1 | |
| | Нос | 0 | 0 | 3 | 4 | |
| <i>St. epidermidis</i> | Зев | 1 | 1 | 3 | 4 | |
| | Нос | 8 | 2 | 7 | 7 | P1-2 = 0,0369 |
| <i>Str. haemolyticus</i> | Зев | 5 | 6 | 5 | 5 | |
| | Нос | 3 | 3 | 5 | 3 | |
| <i>Candida albicans</i> | Зев | 15 | 7 | 11 | 11 | P1-2 = 0,0227 |
| | Нос | 0 | 0 | 1 | 2 | |
| <i>Str. anginosus</i> | Зев | 0 | 0 | 3 | 2 | |
| | Нос | 0 | 0 | 1 | 1 | |
| <i>Str. mitis</i> | Зев | 1 | 1 | 2 | 1 | |
| | Нос | 1 | 1 | 2 | 1 | |
| <i>Str. salivarius</i> | Зев | 0 | 0 | 2 | 2 | |
| | Нос | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| <i>Str. viridans</i> | Зев | 0 | 0 | 1 | 2 | |
| | Нос | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| <i>Neisseria sicca</i> | Зев | 3 | 2 | 1 | 1 | |
| | Нос | 2 | 0 | 1 | 1 | |
| <i>Str. oralis</i> | Зев | 3 | 7 | 3 | 5 | |
| | Нос | 1 | 0 | 1 | 1 | |
| <i>Carynebac. pseudodiphtheriticum</i> | Зев | 1 | 1 | 1 | 1 | |
| | Нос | 1 | 1 | 1 | 1 | |
| <i>Carynebac. xerosis</i> | Зев | 1 | 0 | 0 | 0 | |
| | Нос | 0 | 0 | 1 | 1 | |

новой группе против $14,08 \pm 1,05$ в группе сравнения, $p = 0,0462$). Среди детей основной группы случаев пневмонии не было отмечено ($p = 0,0111$), тогда как каждый пятый ребенок группы сравнения ее перенес ($p = 0,0048$). Одним из частых осложнений являлись отиты, которые статистически достоверно чаще регист-

ровались среди детей, не получавших интерферона альфа-2b (1 (4%) против 8 (32%), $p = 0,0016$).

Таким образом, использование мази ВИФЕРОН® в период адаптации к ДООУ приводит к значительному снижению заболеваемости у наиболее восприимчивых к инфекции детей ясельного возраста.

Таблица 2. Уровень антител к представителям условно-патогенной микрофлоры (%)
Table 2. The level of antibodies to representatives of opportunistic microflora (%)

| Возбудители | | Основная (n = 25) | | Группа сравнения (n = 25) | | Р парные |
|-----------------------------------|-----|-------------------|-----------|---------------------------|-----------|---------------|
| | | До (2) | После (4) | До (1) | После (3) | |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> | I | 20 (80%) | 23 (92%) | 22 (88%) | 25 (100%) | |
| | II | 0 | 2 (8%) | 2 (8%) | 0 | |
| | III | 5 (20%) | 0 | 1 (4%) | 0 | P2–4 = 0,0251 |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | I | 15 (60%) | 18 (72%) | 18 (72%) | 23 (92%) | |
| | II | 4 (16%) | 6 (24%) | 4 (16%) | 1 (4%) | P3–4 = 0,0491 |
| | III | 6 (24%) | 1 (4%) | 3 (12%) | 1 (4%) | P2–4 = 0,0491 |
| <i>Streptococcus mutans</i> | I | 23 (92%) | 21 (84%) | 21 (84%) | 23 (92%) | |
| | II | 2 (8%) | 3 (12%) | 2 (8%) | 2 (8%) | |
| | III | 0 | 1 (4%) | 2 (8%) | 0 | |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | I | 24 (96%) | 23 (92%) | 23 (92%) | 25 (100%) | |
| | II | 1 (4%) | 2 (8%) | 2 (8%) | 0 | |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i> | I | 22 (88%) | 20 (80%) | 23 (92%) | 21 (84%) | |
| | II | 3 (12%) | 5 (20%) | 2 (8%) | 4 (16%) | |
| <i>Escherichia coli</i> | I | 25 (100%) | 22 (88%) | 23 (92%) | 21 (84%) | |
| | II | 0 | 3 (12%) | 2 (8%) | 4 (16%) | |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | I | 24 (96%) | 25 (100%) | 24 (96%) | 24 (96%) | |
| | II | 1 (4%) | 0 | 1 (4%) | 1 (4%) | |
| <i>Proteus vulgaris</i> | I | 23 (92%) | 22 (88%) | 24 (96%) | 25 (100%) | |
| | II | 2 (8%) | 3 (12%) | 0 | 0 | |
| | III | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | IV | 0 | 0 | 1 (4%) | 0 | |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | I | 24 (96%) | 22 (88%) | 23 (92%) | 23 (92%) | |
| | II | 1 (4%) | 3 (12%) | 1 (4%) | 2 (8%) | |
| | III | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | IV | 0 | 0 | 1 (4%) | 0 | |
| <i>Branchamella catarrhalis</i> | I | 15 (60%) | 22 (88%) | 16 (64%) | 17 (68%) | |
| | II | 8 (32%) | 2 (8%) | 4 (16%) | 4 (16%) | P2–4 = 0,0369 |
| | III | 2 (8%) | 1 (4%) | 5 (20%) | 4 (16%) | |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | I | 25 (100%) | 20 (80%) | 21 (84%) | 22 (88%) | P2–4 = 0,0251 |
| | II | 0 | 5 (20%) | 1 (4%) | 3 (12%) | |
| | III | 0 | 0 | 2 (8%) | 0 | |
| | IV | 0 | 0 | 1 (4%) | 0 | |

Выводы:

1. На фоне использования мази ВИФЕРОН® улучшается состояние местного иммунитета, о чем свидетельствует повышение противовирусных цитокинов — IFN-α и IFN-γ и снижение провоспалительных — ИЛ-1β.

2. Изучение концентрации микробных антител в динамике позволяет контролировать уровень сенсибилизации к микроорганизмам и своевременно профилактировать бактериальные осложнения при ОРВИ.

Таблица 3. Динамика уровня цитокинов на фоне приема рекомбинантного интерферона альфа-2b ($M \pm m$)
Table 3. Dynamics of cytokines in patients receiving recombinant interferon alfa-2b ($M \pm m$)

| | Норма (пг/мл) | Основная группа (n = 25) | | Группа сравнения (n = 25) | | Р парные |
|---------------|---------------|--------------------------|-------------------|---------------------------|-------------------|---------------|
| | | До исслед. (1) | После исслед. (2) | До исслед. (3) | После исслед. (4) | |
| IFN- α | 0–5 | 4,09 \pm 0,44 | 9,89 \pm 1,52 | 6,15 \pm 1,26 | 6,67 \pm 0,77 | P1–2 = 0,0088 |
| IFN- γ | до 2 | 2,97 \pm 0,12 | 6,62 \pm 0,11 | 4,06 \pm 0,13 | 4,26 \pm 0,06 | P1–2 = 0,0014 |
| IL-1 β | 5–260 | 29,21 \pm 4,54 | 15,15 \pm 2,29 | 25,97 \pm 3,12 | 25,92 \pm 4,16 | P1–2 = 0,0072 |
| IL-4 | 0–10 | 6,66 \pm 0,74 | 5,35 \pm 1,09 | 6,2 \pm 0,97 | 5,93 \pm 0,46 | |

3. Наиболее простым и физиологичным методом у детей раннего возраста является интраназальное применение мази.

Литература/References:

1. Намазова Л.С., Ботвиньева В.В., Торшхоева Р.М., Тагизаде Т.Г., Таранушенко Т.Е. Инфекции у часто болеющих детей, проживающих в мегаполисах. *Детские инфекции*. 2007; 6(2):49–52. Namazova L.S., Botvineva V.V., Torshkoeva R.M., Tagizade T.G., Taranushenko T.E. Infections in frequently ill children living in Metropolitan areas. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2007; 6(2):49–52. (In Russ.)
2. Мигачева Н.Б., Каганова Т.И., Аронова А.В. Особенности течения острых респираторных инфекций у детей с аллергическими болезнями: проблемы ведения пациентов и пути их решения. *Вопросы современной педиатрии*. 2013; 12(2): 78–84. Migacheva N. B., Kaganova T. I., Aronova A. V. Features of acute respiratory infections in children with allergic diseases: problems of patient management and their solutions. *Voprosy Sovremennoy Peditrii*. 2013; 12(2):78–84. (In Russ.)
3. Карпова Н.И., Малезжик Л.П. Цитокиновый профиль и фагоцитоз у детей часто болеющих острыми респираторными вирусными инфекциями. *Вестник современной клинической медицины*. 2010; 3(1):85. Karpova N.I., Malezhik L.P. Cytokine profile and phagocytosis in children frequently ill with acute respiratory viral infections. *Bulletin of Modern Clinical Medicine*. 2010; 3(1):85. (In Russ.)
4. Карпова Н.И., Малезжик Л.П. Состояние системы иммунитета у детей, с острыми респираторными вирусными инфекциями. *Тюменский медицинский журнал*. 2011; 2:33–34. Karpova N.I., Malezhik L.P. state of the immune system in children with acute respiratory viral infections. *Tyumen Medical Journal*. 2011; 2:33–34. (In Russ.)
5. Молочный В.П., Новик Е.С., Обухова Г.Т. Цитокиновый статус ликвора у детей с менингококковым и энтеровирусным менингитом. *Детские инфекции*. 2007; 6(2):10–12. Molochny V.P., Novik E.S., Obukhova G.T. Cytokine profile of cerebrospinal fluid in children with enteroviral and meningococcal meningitis. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2007; 6(2):10–12. (In Russ.)
6. Кетлинский С.А., Ищенко А.П. Цитокины и их антагонисты теория и практика. *Иммунология*. 1999; 1(3–4):16. Kellinskiy S.A., Ishchenko A.P. Cytokines and their antagonists theory and practice. *Immunology*. 1999; 1(3–4):16. (In Russ.)
7. Павлышин Г.А., Слободян А.И. Состояние иммунной системы с артериальной гипертензией. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2013; 1: 56–59. Pavlyshyn G.A., Slobodyan A.I. The immune system with arterial hypertension. *Zhurnal Grodnenskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta*. 2013; 1:56–59. (In Russ.)
8. Ивашкин В.Т., Шульпенкова Ю.О., Лукина Е.А. Классические провоспалительные цитокины и их биологические эффекты при

заболеваниях печени. *Молекулярная медицина*. 2003; 3:34–43.

Ivashkin V.T., Shulpenkova Yu.O., Lukina E.A. Classical pro-inflammatory cytokines and their biological effects in liver disease. *Molecular Medicine*. 2003; 3:34–43. (In Russ.)

9. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб: «Фантазия», 2008:549. Kellinskiy S.A., Simbirtsev A.S. Cytokines. SPb: «Fantasy», 2008:549. (In Russ.)
10. Ешмолов С.Н., Ситников И.Г., Мельникова И.М. Цитокины ФНО- α , ИФН- γ , ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-8 и их роль в иммунном ответе при инфекционном поражении ЦНС у детей. *Детские инфекции*. 2018; 17(1):17–22. Eshmolov S.N., Sitnikov I.G., Melnikova I.M. The role of cytokines TNF- α , IFN- γ , IL-1, IL-4, IL-8 in the immune response in infectious lesions of CNS in children. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2018; 17(1):17–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2018-17-1-17-22>
11. Бабик Р.К., Никушкина К.В., Бабик Т.М. Оценка уровня цитокинов у детей с манифестными и латентными внутриутробными герпетическими инфекциями. *Цитокины и воспаление*. 2014; 13(1):34–36. Babik R.K., Nikushkina K.V., Babik T.M. Assessment of cytokine levels in children with manifest and latent intrauterine herpetic infections. *Cytokines and Inflammation*. 2014; 13(1):34–36. (In Russ.)
12. Бацкалевич Н.А., Вереvщиков В.К., Лагерев Ю.Г. Оценка иммунитета и иммунотропной терапии энтеровирусных менингитов. *Инфекционные болезни*. 2009; 7(3):30–34. Batskalevich N.A., Verevshchikov V.K., Lagereva Yu.G. Evaluation of immunity and immune therapy intraurethral meningitis. *Infectious Diseases*. 2009; 7(3):30–34. (In Russ.)
13. Козлов В.А. Некоторые аспекты проблемы цитокинов. *Цитокины и воспаление*. 2002; 1(1):5–8. Kozlov V. A. Some aspects of the problem of Cytokines. *Cytokines and Inflammation*. 2002; 1(1):5–8. (In Russ.)

Информация о соавторах:

Перевозчикова Нина Константиновна (Nina Perevoschikova), д.м.н., проф., зав. каф. поликлинической педиатрии и пропедевтики детских болезней, КемГМУ МЗ РФ, Кемерово, Россия; MD, Professor, Kemerovo State Medical University, Russia; nkp42@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4844-2898>

Селиверстов Илья Александрович (Ilya Seliverstov), ассистент кафедры поликлинической педиатрии и пропедевтики детских болезней, КемГМУ МЗ РФ, Кемерово, Россия; assistant, Kemerovo State Medical University, Russia; ilia_seliverstov92@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3969-894X>

Статья поступила 28.10.2019

Конфликт интересов: Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.
 Conflict of interest: The authors confirmed the absence conflict of interest, financial support, which should be reported.