

**ФБУН ЦЕНТРАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ИНСТИТУТ ЭПИДЕМИОЛОГИИ РОСПОТРЕБНАДЗОРА**

На правах рукописи

ТУРАПОВА АЛЕКСАНДРА НИКОЛАЕВНА

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ  
И ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ  
РЕСПИРАТОРНЫМИ ВИРУСНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ**

3.1.22 – инфекционные болезни

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

д.м.н. Понежева Ж.Б.

Москва – 2022

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	15
1.1 Особенности современного течения ОРВИ .....	15
1.2. Роль цитокинов в патогенезе ОРВИ .....	21
1.3 Актуальные подходы к профилактике и лечению ОРВИ.....	26
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	34
2.1. Объект и дизайн исследования .....	34
2.2. Клинико-эпидемиологические и лабораторно-инструментальные методы исследования .....	39
2.3. Статистические методы .....	44
ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП НАБЛЮДЕНИЯ .....	46
3.1 Клинико-лабораторная характеристика ОРВИ в зависимости от этиологии.....	46
3.2 Показатели иммунного статуса и интерфероновой системы у больных ОРВИ.....	53
3.3 Состояние иммунного статуса и интерфероновой системы у условно здоровых лиц, формирующих организованные коллективы.....	58
ГЛАВА 4. ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ И ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ ЛЕЧЕНИЯ ОРВИ.....	62
4.1. Оценка динамики клинико-лабораторных параметров в зависимости от вида терапии ОРВИ .....	62
4.2 Сравнительный анализ состояния цитокиновой системы у больных неосложненными формами ОРВИ в зависимости от вида терапии .....	70
4.3 Динамика показателей иммунного статуса у больных ОРВИ.....	90
ГЛАВА 5. ОБОСНОВАНИЕ И РАЗРАБОТКА АЛГОРИТМА ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ ОРВИ В ОРГАНИЗОВАННЫХ КОЛЛЕКТИВАХ....	93

5.1. Терапевтическая и интерферонмодулирующая эффективность комбинации ректальной и топической форм ИФН- $\alpha 2b$ с антиоксидантами в лечении неосложненных форм ОРВИ .....	93
5.2 Разработка алгоритма тактики ведения ОРВИ в организованных коллективах.....	99
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	103
ВЫВОДЫ.....	111
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	113
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	113
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	114
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ .....	115

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность проблемы

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) лидируют в структуре инфекционной патологии. Ущерб от острых респираторных инфекций в 2018 году составил более 518 млрд рублей, а в 2020 году более 607 млрд рублей [12, 13]. Среднеголетняя заболеваемость ОРВИ за период с 2011–2019 гг. составила 20813 на 100 тыс. населения, а в 2020 году отмечен подъем численности ОРВИ – 22710,99 на 100 тыс. населения. Благодаря прививочной кампании увеличен охват населения профилактическими прививками против гриппа, и в преддверии эпидемического сезона 2020–2021 гг. против гриппа было привито около 85,59 млн. человек (59% от численности населения страны). Заболеваемость гриппом в 2020 г. составила 35,07 на 100 тыс. населения, что ниже среднего многолетнего показателя 2010-2019 гг. (52,55 на 100 тысяч населения) [12, 13].

ОРВИ обычно регистрируются в виде единичных случаев заболевания, вспышек, эпидемий и пандемий, характеризуются неспецифичностью клинической симптоматики [44, 72, 81]. Одним из механизмов защитной реакции организма при вирусной инфекции респираторного тракта является активация цитокиновой системы, необходимая для борьбы с внедрившимся в организм вирусом. Известно, что от уровня продукции цитокинов зависит частота заболеваемости и особенности течения ОРВИ [72, 79].

В воинских коллективах, отличающихся высоким эпидемиологическим риском развития респираторных инфекций, вопросы профилактики ОРВИ стоят особенно остро. Специфическая иммунопрофилактика разработана только для гриппа и COVID-19. Эпидемиологическая эффективность неспецифической иммунопрофилактики ОРВИ при применении топической формы рекомбинант-

ного ИФН- $\alpha$ -2b в организованных воинских коллективах подтверждена в различных исследованиях [49, 51].

Для эффективного лечения гриппа необходим ранний старт этиотропной терапии [35, 36, 55]. В настоящее время для лечения ОРВИ успешно используются препараты прямого действия (ингибиторы нейраминидазы, ингибиторы эндонуклеазы, производные азолоазинов, производные индола) и препараты опосредованного действия (ингибиторы NP-белка, интерфероны, индукторы интерферонов, антитела к гамма-интерферону).

Выбор препаратов для настоящего исследования был основан на их доказанной или предполагаемой способности переключать баланс преобладающего иммунного ответа с T2 на T1. Рекомбинантный ИФН- $\alpha$ -2b с антиоксидантами в топической и ректальной формах привлек внимание не только как важнейший фактор врожденного противовирусного иммунитета, но и как молекула, потенцирующая выработку ИФН- $\gamma$  - ключевого медиатора T1-иммунных реакций и стимулятора клеточной противовирусной защиты, подавляющая продукцию T2-цитокинов [66, 72]. Однако, нет исследований по сравнительному анализу клинической и иммунологической эффективности имеющихся в арсенале противовирусных препаратов, применяемых для лечения ОРВИ и гриппа; не изучено влияние на показатели выработки и рецепции ИФН I и III типов широко используемых препаратов с иммуноопосредованным и противовирусным действием, зарегистрированных на территории РФ.

В условиях формирования организованных коллективов и определенной скученности контингента передача вирусной инфекции воздушно-капельным и контактно-бытовым путем в разы повышает эпидемический порог заболеваемости. Кроме того, высокий уровень стресса и нагрузок нарушает механизмы адаптации и вызывает дисбаланс иммунного регулирования гомеостаза организма.

Изучение иммунореактивности организма, определение группы риска и критериев дезадаптации иммунного ответа, а также оптимизация профилактики и лечения ОРВИ в группах с высоким эпидемическим потенциалом, приобрета-

ет важное медико-социальное, а в организованных воинских коллективах — и стратегическое значение.

### **Степень разработанности темы исследования**

Клинические и эпидемиологические особенности гриппа и осложненных форм ОРВИ подробно описаны в многочисленных работах [48, 58, 61, 79]. Было установлено, что каждый представитель из группы ОРВИ имеет свои клинико-иммунологические особенности взаимодействия вируса с иммунной системой человека. Отличительной особенностью аденовирусной инфекции (АДВИ) является повышенная концентрация ИЛ-8 в разгаре заболевания по отношению ОРВИ другой этиологии. Так же установлено, что маркером благоприятного исхода неосложненных форм ОРВИ является повышенная концентрация ИЛ-17 в течение всего периода заболевания [79]. Особенности течения и критерии прогноза гриппа хорошо изучены. В то же время не найдено научных исследований, посвященных определению особенностей течения ОРВИ в организованных коллективах. Данных по изучению состояния иммунной системы и особенностей локального и системного иммунитета при ОРВИ у лиц из организованных воинских коллективов в доступной литературе не найдено.

В ранее проведенных исследованиях доказано некоторое снижение иммунной реактивности у лиц в организованных коллективах [54]. Выявлено, что применение рекомбинантного ИФН- $\alpha$ -2b как неспецифической иммунопрофилактики в организованных коллективах позволяет снизить уровень заболеваемости ОРВИ [1, 49]. При этом в исследованиях, показано, что в структуре общей заболеваемости среди военнослужащих респираторные инфекции составляют до 50%, а тяжелые формы или осложнения наблюдаются в 5-11% случаев [44, 45, 79].

Изучены основные механизмы действия интерферонов в зависимости от его вида и установлено, что ИФН I и III типов играют главную регулирующую

роль в противовирусном иммунном ответе [24, 97, 116]. Однако комплексной оценки клинико-лабораторных данных с анализом состояния местного и системного иммунитета у больных ОРВИ из организованных воинских коллективов в зависимости от методов лечения нет. Не проводилась оценка клинической и иммунологической эффективности комбинированной схемы терапии рекомбинантным ИФН- $\alpha$ -2b для противовирусной терапии ОРВИ у взрослых в условиях организованных коллективов. Именно у этой когорты больных ОРВИ требуется госпитализация по эпидемиологическим показаниям (организованные коллективы). Также необходимо уточнить клинические и некоторые иммунологические параметры при ОРВИ для снижения экономических затрат за счет уменьшения уровня развития осложнений и сокращения численности больных респираторными инфекциями, а также для совершенствования лечебной тактики и профилактических мероприятий в эпидемический сезон у взрослых с ОРВИ.

Таким образом, значимость и актуальность острых вирусных инфекций респираторного тракта послужили основанием для проведения данного исследования.

### **Цель исследования**

оптимизация терапии острых респираторных вирусных инфекций на основании изучения клинико-иммунологических особенностей и сравнительной оценки терапевтической эффективности различных противовирусных препаратов.

### **Задачи исследования**

1. Изучить этиологическую структуру и клинико-лабораторные особенности острых респираторных вирусных инфекций в организованных воинских коллективах.
2. Определить состояние иммунного статуса и интерфероновой системы при неосложненном течении ОРВИ у лиц в организованных воинских коллективах и установить критерии дезадаптации иммунного ответа.
3. Провести сравнительный анализ клинической и иммуномодулирующей эффективности различных схем терапии ОРВИ и выявить закономерности иммунного реагирования.
4. Разработать и научно обосновать алгоритм тактики ведения больных ОРВИ в эпидемический сезон в организованных коллективах.

### **Научная новизна исследования**

На основании использования комплекса современных молекулярно-генетических методов показана частота и этиологическая структура ОРВИ в организованных воинских коллективах.

Расширены представления об особенностях клинического течения вирусной респираторной инфекции в зависимости от этиологии в отдельных возрастных группах, формирующих временные организованные воинские коллективы.

В ходе комплексного обследования представлены ранее неизвестные данные о состоянии локального и системного иммунитета у условно здоровых лиц в организованных воинских коллективах, характеризующиеся недостаточностью иммунного ответа, выраженность которой нарастает у больных ОРВИ.

Впервые определены критерии дезадаптации иммунного ответа у лиц, формирующих временные организованные воинские коллективы, позволившие определить оптимальную тактику терапии.

Впервые на основании проведенного сравнительного анализа клинической и иммуномодулирующей эффективности различных схем терапии препаратами с иммуноопосредованным противовирусным действием, определена динамика показателей интерферонового статуса при неосложненных формах ОРВИ.

Подтверждена гипотеза разнонаправленного иммуномодулирующего эффекта комбинации ректальной и интраназальной форм рекомбинантного ИФН- $\alpha$ -2b при терапии ОРВИ в зависимости от исходного состояния интерфероновой системы: либо восполняет недостаточность интерферонового ответа, либо подавляет избыточную продукцию интерферонов.

Научно обоснованы алгоритм лечения ОРВИ и тактика проведения неспецифической профилактики контактных в организованных коллективах в эпидемический сезон.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Внедрение комплексного подхода к диагностике ОРВИ с применением современных молекулярно-генетических методов в рутинную клиническую практику медицинских организаций значительно повысит эффективность своевременной этиологической верификации и адекватной этиотропной терапии.

Полученные новые сведения дополняют знания об иммунном ответе и о роли интерфероновой системы при острых вирусных инфекциях респираторного тракта у больных из организованных коллективов.

На основании комплексной оценки клинических, иммунологических параметров в зависимости от схем терапии разработан и предложен алгоритм тактики ведения ОРВИ, что позволит оптимизировать лечебные и профилактические мероприятия в организованных коллективах в эпидемический сезон.

## **Методология и методы исследования**

Методологической основой диссертации послужили работы исследователей в области инфекционной патологии, эпидемиологии и статистики. Учитывая поставленную цель исследования, методология написания диссертационной работы основана на системном подходе и включает следующие методы исследования: наблюдение, описание, измерение в сочетании с теоретическим анализом, обобщение. В рандомизированном открытом сравнительном в параллельных группах исследовании участники распределены путем случайной выборки. Дизайн исследования предусматривает использование клинических, лабораторных, аналитических и статистических методов. Используются методы описательной, сравнительной непараметрической и многофакторной статистики с определением выраженности взаимосвязей изучаемых факторов. Полученные данные обобщены, проанализированы, систематизированы и изложены в главах собственных исследований. По результатам работы сформулированы выводы и практические рекомендации, обозначены перспективы дальнейшей разработки темы.

## **Положения, выносимые на защиту**

1. Этиология ОРВИ у госпитализированных пациентов из организованных воинских коллективов верифицирована в 62,1% случаев, в этиологической структуре расшифрованных ОРВИ доля гриппа составила 39,3%, аденовирусов – 35,6%, а риновирусов – 14,3%. Степень выраженности основных клинических симптомов (лихорадки, головной боли, заложенности носа, сухого кашля) зависит от этиологии вирусной инфекции респираторного тракта.
2. В группе условно здоровых лиц в первые 3 месяца формирования организованных воинских коллективов выявлены дезадаптационные наруше-

ния в иммунном статусе в 34% случаев, а угнетение интерфероновой системы - в 100% случаев.

3. У всех больных ОРВИ определяются иммунологические нарушения: повышение уровней CD16+, CD118+, CD119+ на фоне снижения количества CD3+, CD4+, CD19+, что соответствует компенсаторному механизму восстановления недостаточности противовирусного иммунного ответа путем повышения функциональной активности естественных киллеров и увеличения количества Т-хелперов, экспрессирующих рецепторы к ИФН- $\alpha$ , - $\gamma$ .

4. Длительность клинических проявлений ОРВИ коррелирует с исходным состоянием интерфероновой системы и зависит от схемы лечения. У всех больных ОРВИ выявлено угнетение интерферонового статуса различной степени выраженности и показана значимость исходного уровня индуцированного ИФН- $\alpha$ , что определяет иммуномодулирующий эффект терапии.

5. Интерферонмодулирующий эффект комбинированной схемы терапии рекомбинантным ИФН- $\alpha$ -2b сопровождается разнонаправленными изменениями выработки индуцированного ИФН- $\alpha$  в зависимости от исходного состояния интерферонового статуса пациента в остром периоде болезни и выражается в стимуляции недостаточности или снижении избыточной продукции индуцированного ИФН- $\alpha$  в периоде ранней реконвалесценции.

6. Научно обоснована терапевтическая и иммуномодулирующая эффективность комбинированной схемы лечения ОРВИ рекомбинантным ИФН- $\alpha$ -2b (интраназальный гель + суппозитории). Предложен алгоритм терапии больных ОРВИ и профилактики контактных лиц в организованных коллективах в эпидемический сезон.

## **Внедрение результатов работы в практику**

Результаты исследования используются в практической работе клинического отдела инфекционной патологии, а также внедрены в работу врачей консультационного центра ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора и в программу образовательного центра для обучения клинических ординаторов, аспирантов и врачей.

## **Личное участие соискателя**

На всех этапах исследования участие автора выразилось в создании дизайна исследования, проведения анкетирования, определении групп наблюдения с учетом всех критериев включения и невключения. Автором лично осуществлены курация пациентов с ОРВИ за весь период наблюдения, сбор материалов для лабораторного исследования, создана база данных. С её участием проведены статический анализ и оценка полученных результатов, определены научная и клиническая значимость результатов диссертационного исследования, оформлена работа, проведён анализ и интерпретация данных, сформулированы выводы и практические рекомендации.

## **Степень достоверности и апробация результатов**

Сформулированные автором в диссертационной работе научные положения и практические рекомендации основаны на исследовании достаточного объёма клинико-лабораторного материала. В работе использованы современные методы исследования, которые соответствуют поставленным цели и задачам. Выводы обоснованы и сформулированы по итогам диссертации. Результаты исследования используются в научно-практической деятельности клиниче-

ского отдела инфекционной патологии, а также в практике врачей-инфекционистов в НККДЦ ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора и в учебном процессе для подготовки клинических ординаторов, аспирантов и врачей клинического отдела инфекционной патологии ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора.

Материалы диссертации представлены на различных конгрессах и научно-практических конференциях: научно-практическая конференция «Трудный больной в практике аллерголога-иммунолога, долгосрочная профилактика и эффективная терапия» (30 марта 2021), XIII Ежегодный Всероссийский конгресс по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского «Инфекционные болезни в современном мире: текущие и будущие угрозы» (24-26 мая 2021 года); а также представлены в материалах и сборниках научно-практических конференций в Российской Федерации: VIII – XIV Ежегодный Всероссийский Конгресс по инфекционным болезням (Москва, 2017-2022 гг.), «Молекулярная диагностика и биобезопасность-2021. COVID-19: эпидемиология, диагностика, профилактика»: сборник тезисов Онлайн-конгресса с международным участием (28-29 апреля 2021 г., Москва).

Диссертация апробирована на собрании клинического отдела инфекционной патологии 05.04.2022 г. и на заседании апробационного совета Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт Эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 12 апреля 2022 года, протокол № 45.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертационная работа соответствует шифру научной специальности: 3.1.22 – «Инфекционные болезни» как области клинической медицины, изучающей этиологию, клинико-иммунологические особенности, а также подходы к

диагностике, лечению и прогнозированию исходов инфекционных болезней у человека, в частности, острых респираторных вирусных инфекций.

### **Публикации**

Научные положения и основные результаты по теме диссертации опубликованы в 22 печатных работах, в том числе 10 в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации основных научных результатов диссертации.

### **Структура и объём диссертации**

Диссертационная работа представлена в виде рукописи, изложена на 129 страницах машинописного текста, содержит 37 таблиц, 22 рисунка. Диссертация состоит из следующих разделов: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, 3 главы с результатами собственных исследований, а также заключение, выводы, практические рекомендации. Список литературы содержит 133 источника, в том числе 83 отечественных и 40 зарубежных авторов.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Особенности современного течения ОРВИ и гриппа

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) - наиболее полиэтиологичная группа инфекционных заболеваний, характеризующаяся тропностью к респираторному тракту человека, непродолжительной лихорадкой [81]. В настоящее время ОРВИ и грипп, являются одной из значимых медико-экономических проблем и занимают лидирующую позицию в структуре инфекционной патологии в течение многих лет. По данным доклада «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году» ущерб от острых респираторных инфекций составил более 518 млрд рублей. Среднегодовое количество заболевших ОРВИ в Российской Федерации остаётся достаточно высокой, так за период с 2009–2018 гг. составила 20 907,74 на 100 тыс. населения. Снижение заболеваемости ОРВИ в 2018 году незначительное в сравнении с предыдущим годом, зарегистрировано более 30,81 млн случаев (20,99 % населения страны). Заболеваемость ОРВИ среди детского населения по многолетним наблюдениям сохраняется на уровне в 3 раза выше от общей заболеваемости населения, а максимальный уровень инфицирования приходится на возрастные группы от 1 до 2 лет и от 3 до 6 лет. Доля случаев заболеваний ОРВИ в 2018 году на детей до 17 лет составила 71,7 %. В 2018 отмечался рост заболеваемости вирусными внебольничными пневмониями – в 1,8 раза, показатель заболеваемости составил 5,93 на 100 тыс. населения. В последние годы благодаря организации целенаправленной прививочной кампании значительно увеличен охват населения профилактическими прививками против гриппа. В предэпидемический сезон в 2018г. вакцинопрофилактика гриппа выполнена около 70,9 млн человек, что составило 49 % от численности населения страны [12, 13].

Частое развитие эпидемий и пандемий объясняется этиологическим многообразием ОРВИ, высокой контагиозностью, способностью к быстрой изменчивости вирусов и формированием лекарственной устойчивости [40]. Источниками возбудителей ОРВИ являются больные люди и носители. Распространение инфекции происходит в основном за счет аэрогенного и контактного механизмов передачи. Наибольшая концентрация вирусов в верхних дыхательных путях происходит на 2-3-й день болезни. Заболеваемость ОРВИ в осенне-весенний период обусловлена ростом циркуляции различных возбудителей, часто нескольких одновременно [56].

При острых респираторных вирусных инфекциях могут развиваться осложнения и обостряться хронических заболеваний. Созданные проекты «Всемирная программа действий по эпидемиологическому надзору и борьбе с гриппом (Global Agenda on influenza surveillance and control)» и «Инициатива Глобальной стратегии по борьбе с гриппом в период 2019-2030 гг. (Global Influenza Strategy for 2019-2030)», направленные на снижение ежегодного медико-экономического ущерба, усиление эпидемиологического надзора в сфере подготовки к будущим пандемиям, профилактику снижения уровня осложнений и предупреждения смертности [9, 74].

Цикличность течения является особенностью ОРВИ и характеризуется последовательно сменяющимися периодами болезни (инкубационный, продромальный, период разгара, период раннего выздоровления и реконвалесценции) [79].

Проявления катарального синдрома обусловлены воспалительными изменениями слизистой оболочки респираторного тракта, гиперсекрецией и активацией локального иммунитета. Большая часть населения, подвергшаяся инфицированию ОРВИ наблюдают повышение температуры тела, астению, миалгию, артралгию, головные боли, что является проявлением интоксикационного синдрома в разгаре заболевания, что обусловлено высоким уровнем экзотоксинов [42, 81].

Тропных к респираторному тракту вирусов насчитывается более двухсот, и, в основном они представлены парамиксовирусами, аденовирусами, риновирусами, коронавирусами [28, 44].

В этиологической структуре тропных к респираторному тракту вирусов преобладают вирусы гриппа А и В – 35-50%, вирусы парагриппа – 10-12%, респираторно-синцитиальная инфекция – 8-10%, аденовирусы – 10-12%, коронавирусы – 3-5%, риновирусы – 5-10% [64]. По мнению Львова Н.И., в неэпидемический по гриппу период доля аденовирусов при ОРВИ составляет 51% [44]. По данным литературы хорошо представлены эпидемиологические и диагностические подходы к ОРВИ и гриппу, но недостаточно работ, посвященных изучению особенностей клинической симптоматики и дифференциальной диагностики [89, 102, 117].

Некоторые вирусы ОРВИ имеют отличия в связи с тропностью к разным отделам респираторного тракта [3]. Аденовирусы чаще поражают эпителий верхних дыхательных путей и конъюнктиву глаза, вирусы гриппа и парагриппа поражают эпителий верхних и нижних отделов респираторного тракта, риновирусы – гортани и трахеи [59]. Независимо от этиологии начало заболевания чаще острое, однако при аденовирусной инфекции наблюдается постепенное начало и волнообразное течение [47]. Ведущим клиническим синдромом при ОРВИ является катаральный, при гриппе наиболее выражен интоксикационный синдром [63]. Сочетание симптомов поражения верхних отделов респираторного и желудочно-кишечного трактов наиболее типично для аденовирусной, коронавирусной и бокавирусной инфекций [5, 78.].

По данным зарубежных авторов единого подхода к классификации ОРВИ и критериев, определяющих степень тяжести респираторной вирусной инфекции по разработано. Как правило, все острые респираторные инфекции разделяют по уровню поражения респираторного тракта: верхних (ринит, фарингит и острый ларингит) и нижних дыхательных путей (бронхит, бронхиолит, пневмония). [103]. Различные респираторные вирусы и уровень поражения респираторного тракта представлены в таблице 1.1.

Таблица 1.1. Поражение разных отделов респираторного тракта при ОРВИ

<b>Поражение респираторного тракта</b>	<b>Вирусы</b>	<b>Клиническая картина</b>
<b>Ринит</b>	Риновирусы, АДВИ	Отечность и гиперемия слизистой оболочки носа, чихание, выделение из носа серозные или слизистые
<b>Фарингит</b>	АДВИ, энтеровирусы, коронавирусы	Отечность, гиперемия и «зернистость» задней стенки глотки. Чувство першения, саднения, жжения в горле.
<b>Ларингит</b>	Парагрипп, коронавирусы	Утолщение и гиперемия голосовых связок, сужение голосовой щели за счет отека. Осиплость голоса вплоть до афонии, грубый «лающий» кашель.
<b>Трахеит</b>	Грипп, коронавирусы	Грубый, надсадный кашель, саднение и болезненные ощущения за грудиной.
<b>Бронхит</b>	Респираторно-синтициальный вирус,	Упорный кашель, вначале сухой, затем со слизистой мокротой.
<b>Пневмония</b>	Метапневмовирусы, коронавирусы, респираторно-синтициальный вирус, бокавирусы	Длительная лихорадка, одышка, малопродуктивный кашель, отсутствие хрипов.

Основными факторами роста заболеваемости ОРВИ воздушно-капельным путем в организованных воинских коллективах структурных подразделений Министерства обороны Российской Федерации, являются этапность формирования и распределения призывного контингента, высокая плотность размещения в казарменных помещениях [10, 23]. Интенсивная учебная и боевая подготовка, метеорологические условия, психоэмоциональное напряжение, изменение характера бытовых условий влияют на адаптационные механизмы призывного контингента, что может способствовать инфицированию респираторными вирусами и к тяжелому течению заболеваний [10, 60]. В этиологической структуре ОРВИ в организованных воинских коллективах преобладают аденовирусы (53,9%), доля гриппа составляет 26,6%, что обусловлено широким внедрением специфической профилактики в закрытых организованных коллективах [45]. Высокая устойчивость аденовирусов к внешней среде, вариабельность серотипов и способность к персистированию, отсутствие вакцинопрофилактики вли-

яют на значительно широкое распространение и полиморфизм клинической картины [32, 44].

На основании авторского анализа действующих клинических рекомендаций по профилактике и лечению ОРВИ и гриппа, методических рекомендаций и других источников литературы [35, 36, 46, 55, 56], предложена таблица дифференциальной диагностики часто встречающихся ОРВИ (Таблица 1.2.)

Учитывая высокую заболеваемость ОРВИ и небольшую долю типично протекающих инфекций, в диагностике и лечении принимают участие врачи различных специальностей [17, 26, 46, 53], а методы лабораторной верификации возбудителя ОРВИ, зачастую, дорогостоящие и оказываются часто ретроспективными [46, 53, 81].

Быстрыми методами верификации ОРВИ являются иммунофлюоресцентный метод, иммуноферментный анализ (ИФА). Для диагностики гриппа типа В иммунохроматографический анализ мало информативен [82]. Также в практическом здравоохранении используют различные серологические реакции, такие как реакция связывания комплимента, реакция непрямой гемагглютинации, реакцию определения антител к нейраминидазе [15]. Серологические реакции в парных сыворотках в основном используются для ретроспективной диагностики [71].

Метод полимеразной цепной реакции (ПЦР), основанный на обнаружении ДНК/РНК вируса относится к высокочувствительным и специфичным среди лабораторных методов диагностики ОРВИ, и является "золотым стандартом диагностики" [98, 108]. Биологическим материалом для данного метода исследования при поражении нижних отделов дыхательных путей служат мокрота, эндотрахеальный аспират и лаважная жидкость [83, 96].

Таблица 1.2. Дифференциально-диагностические признаки наиболее распространённых острых респираторных вирусных инфекций

<b>Признаки</b>	<b>Грипп</b>	<b>COVID-19</b>	<b>Парагрипп</b>	<b>Аденовирусная инфекция</b>	<b>РС - инфекция</b>	<b>Риновирусная инфекция</b>
<b>Возбудитель</b>	3 серотипа вирусов гриппа (А, В, С)	SARS-Cov-2	5 серотипов вирусов парагриппа	49 серотипов аденовирусов	1 серотип РС-вируса	114 серотипов риновирусов
<b>Инкубационный период (сутки)</b>	1-3	1-14	3-4	5-14	3-7	2-3
<b>Ведущий клинический синдром</b>	Интоксикационный	Дыхательная недостаточность (ДН)	Катаральный	Катаральный	ДН	Катаральный
<b>Начало заболевания</b>	Острое	Острое	Подострое	Затяжное, волнообразное	Подострое	Острое
<b>Лихорадка</b>	Высокая	Высокая	Умеренная	Высокая, длительно	Умеренная	Умеренная
<b>Катаральный синдром</b>	Умеренно выражен, присоединяется позднее	Умеренно выражен, с последующим нарастанием	Выражен с первого дня заболевания. Осиплость голоса	Ярко выражен с первого дня заболевания.	Выражен, постепенно нарастает	Выражен с первого дня заболевания.
<b>Поражение респираторного тракта</b>	Трахеит	Бронхит, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), диарея	Ларингит	Ринофарингоконъюнктивит или тонзиллит	Бронхит, бронхолит, бронхоспазм	Ринит
<b>Осложнения</b>	Острый бронхит, пневмония, обострение хронических заболеваний	Пневмония, ОРДС, полиорганное поражение, тромбоз, декомпенсация хронических заболеваний	Острый бронхит, обострение бронхиальной астмы и ХОБЛ	Ангина, отит, синусит, миокардит, обострение бронхиальной астмы и ХОБЛ	Пневмония, обострение бронхиальной астмы и ХОБЛ	Отит, синусит, возможна манифестация бронхиальной астмы, обострение ХОБЛ

## 1.2. Роль цитокинов в патогенезе ОРВИ

Начало заболевания и выраженность клинических проявлений при ОРВИ обусловлены свойствами возбудителя, массивностью инвазии и уровня продукции цитокинов, влияющих на иммунорегуляторные механизмы [28, 110]. Изучение иммунного и интерферонового статусов при ОРВИ посвящены работы Bermejo-Martin J.F., Nagau N., Климовой Ю.А. и других ученых, однако закономерности цитокинового профиля при ОРВИ в настоящее время не являются окончательно установленными [34, 86, 87].

Эпителиальные клетки, выстилающие респираторный тракт, являются первичными мишенями для респираторных вирусов, вырабатывающие при инвазии хемоаттрактанты, привлекающие альвеолярные макрофаги и моноциты. Активированные макрофаги выделяют ИЛ-12, запуская противовирусный иммунный ответ. Гиперцитокинемия клинически проявляется в виде лихорадки, гипорексии, астении. Гиперцитокинемия может приводить к "цитокиновому шторму", сопровождающийся повреждением органов и систем организма, и возможным летальным исходом [28, 115].

Активными участниками противовирусной защиты являются адаптивные гуморальные и клеточные иммунные реакции. Адаптивный ответ при контакте с вирусом развивается медленно, но при этом он весьма специфичен. При ОРВИ важное значение для защиты имеет каскад адаптивных реакций системного и локального иммунитета. Известно, что антитела к гемагглютнину обладают вируснейтрализующим действием, а антитела к нейраминидазе предотвращают выход вируса и инфицированных клеток, тормозя распространение вируса. Важной особенностью адаптивных Т-клеточных реакций, реализуемых цитотоксическими Т-лимфоцитами и Т-хелперами, является то, что они универсальны по отношению ко всем вирусам и при этом обладают видо- и типоспецифичностью. При гриппе протективное действие гуморальный ответ обес-

печивает циркулирующими иммунокомплексами, а локальный иммунитет мукозальным IgA, ответственным за защиту эпителия респираторного тракта.

Важная роль в формировании секреторных антител принадлежит миндалинам, секреторный иммуноглобулин А (sIgA) является основным носителем специфической противовирусной и антибактериальной активности большинства наружных секретов. Также важные функции выполняют IgG, определяющиеся в отделяемом дистальных участков дыхательной системы и в пищеварительном аппарате, IgM (в молозиве и кишечнике) и IgE (в отделяемом дыхательной и пищеварительной систем) [65].

По мнению большинства специалистов система иммунного реагирования на вирусную атаку запускает целый каскад цитокиноопосредованного воздействия на вирус, где ключевым цитокином противовирусной защиты являются белки-интерфероны (ИФН), открытые в 1957 г А. Айзексом и Д. Линденманном [19]. Интерфероны подразделяются на три типа в зависимости от вида рецепторов, механизмов запуска и клеток, в которых они образуются. К представителям врожденной противовирусной защиты относят ИФН I и III типов.

Интерфероны I типа (ИФН- $\alpha$ , ИФН- $\beta$ , и др.) продуцируются всеми ядерными клетками организма в ответ на инвазию вирусов и характеризуются выраженным противовирусным действием в отношении большинства вирусов и бактерий. Основными представителями ИФН I типа являются ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\beta$ , обладающие выраженным противовирусным, антипролиферативным и протективными эффектами, обеспечивающими защиту на ранних сроках заболевания. Именно этими интерферонами запускается каскад реакций противовирусного ответа, основанный на усилении экспрессии интерферон-стимулированных генов и стимуляции различных клеток системы фагоцитирующих мононуклеаров, приводящей к продукции провоспалительных цитокинов и различных хемокинов, а также влияют на продукцию антител и дифференцировку Т-хелперов (Рисунок 1.1) [19, 85, 88].

При взаимодействии интерферона с Т-лимфоцитами, экспрессирующие рецепторы к интерферонам происходит связывание белка со специфическими рецепторами к ИФН-альфа (CD118+). Внутри клетки происходит разрыв связи иммунного комплекса, и освободившийся рецептор CD118+, возвращаясь на поверхность клетки, восстанавливает свою экспрессию в течение 28-72 часов [31].

Наиболее выраженной противовирусной активностью обладает именно ИФН 1 типа, являясь самым функциональным цитокином, влияние которого распространяется на весь каскад иммунных реакций организма от усиления цитотоксичности нормальных киллеров, макрофагов, активации Т-хелперного пути иммунного ответа до повышения экспрессии молекул МНС 1 класса и подавления пролиферации Т- и В-лимфоцитов [24, 109]. Повышение концентрации ИФН 1 типа происходит уже через 20-40 минут после инфицирования, в то время как в здоровом организме «депо» интерферона вообще отсутствует [58, 100].

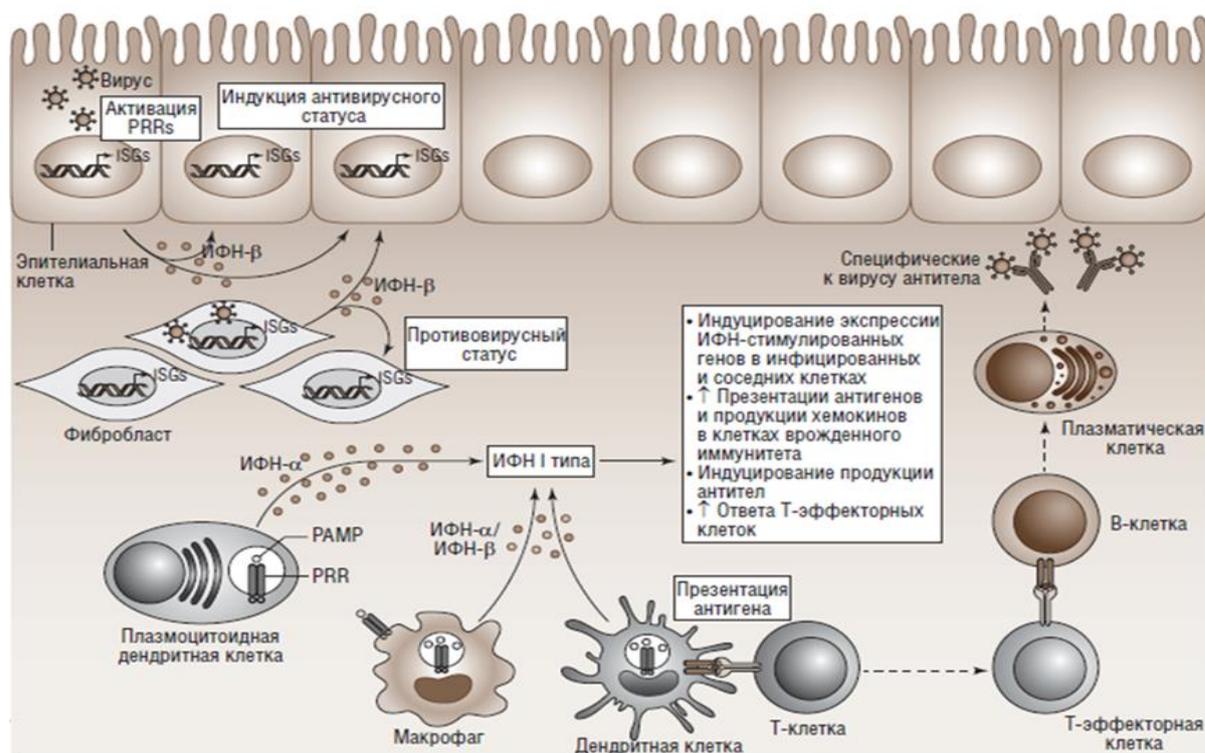


Рисунок 1.1. Механизм действия интерферонов I типа: активация врожденного и адаптивного иммунитета (Л. А. Денисов, И. В. Шолохов. Открытие интерфе-

рона и его клиническое применение/ Инфекц. бол.: новости, мнения, обучение. 2017. № 1. С. 23-31.)

Важным медиатором ответственным за дифференциацию незрелых Т-лимфоцитов и делегирующим иммунный ответ по Т-хелперному типу, является продуцируемый в основном CD3+ и CD56+, ИФН- $\gamma$  [99]. Выраженная активация против клеток, инфицированных вирусом и повышение уровня ИФН- $\gamma$  сопровождается клинически некоторым ухудшением состояния, к примеру повышение уровня ИФН- $\gamma$  в носоглоточном секрете детей раннего возраста обнаруживается при тяжёлом течении РСВИ. Также, при тяжёлом течении гриппа типа А/Н1N1 наблюдали достоверное повышение концентрации ИФН- $\gamma$  [87].

ИФН- $\gamma$  и ИФН- $\alpha$  синергичны, запускают реакции адаптивного противовирусного ответа и выступают связующим звеном между гуморальным и локальным иммунитетом.

Интерфероны III типа (ИФН- $\lambda$ ) играют существенную роль в противовирусном ответе и вырабатываются преимущественно эпителиальными клетками респираторного тракта, точка приложения их противовирусного действия – инфицированные клетки, стимуляция врожденного клеточного иммунного ответа и улучшение механизмов адаптации [75, 109]. По некоторым данным, ИФН- $\lambda$  обладает более выраженной противовирусной активностью при ОРВИ по отношению к ИФН I типа [101].

Интерлекин-8 (ИЛ-8) — это цитокин ранней фазы воспаления, продуцирующийся активированными макрофагами и нейтрофилами. Он обеспечивает адекватный врождённый иммунитет, дегрануляцию и стимуляцию лейкоцитов, усиление миграции фагоцитов в место инфицирования, стимуляцию фагоцитоза и усиления синтеза молекул адгезии [75]. По мнению исследователей повышение количества ИЛ-8 наблюдается при тяжёлых формах инфекции, так максимальные уровни описаны при сепсисе, тяжёлом течении пневмонии и ОРВИ [107].

Выявлено, что у детей раннего возраста с РСВИ определяется высокая концентрация ИЛ-8 в носоглоточном секрете и в крови, уровень которого прямо коррелирует с тяжестью заболевания [86], а при тяжёлым течении гриппа типа А/Н1N1 обнаружено значимое повышение уровня ИЛ-8 [87].

Существует ряд молекулярных механизмов, позволяющий патогену противостоят противовирусному действию ИФН, подавляя врожденные защитные механизмы. На первом этапе противовирусного ответа при гриппе неструктурный белок (NS1) блокирует активацию макрофагов и дендритных клеток, продуцирующих цитокины и активирующие различные гены интерферонов, и механизм идентификации вирусного геномного материала, подавляет сигналы транслоцирующего IRF3, угнетает экспрессию генов ИФН I типа [65]. В тоже время белок полимеразного комплекса PA вируса способен ингибировать протеинкиназу R, запускающую активацию синтеза интерферонов [97]. Респираторно-синцитиальный вирус способен подавлять продукцию интерферонов [119] и апоптоз инфицированных клеток, что является одной из причин развития инфекционного процесса [118]. Выявлены механизмы блокировки продукции ИФН I и III типа и противовирусных сигналов, вирусами парагриппа и метапневмовирусами.

Эпителий верхних отделов респираторного тракта и эпителиоциты желудочно-кишечного тракта являются входными воротами и для новой коронавирусной инфекции, ассоциированной с SARS-CoV-2. Установлено, что в процессе инфицирования SARS-CoV-2 использует рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), которые расположены практически во всех клетках - на поверхностях эпителия верхних дыхательных путей, энтероцитов тонкого кишечника, эндотелия сосудов и т.д. [90, 114, 120]

При тяжелом течении COVID-19 избыточная иммунореактивность с массивным высвобождением цитокинов является патогенетически значимым и может способствовать развитию острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [106, 111], характеризующегося «цитокиновым штормом» и полиор-

ганным поражением [106]. Нормальный иммунный ответ с адекватной продукцией интерферонов при COVID-19 определяет элиминацию вируса и оптимальную противовирусную защиту. Некоторыми исследователями отмечена взаимосвязь иммунных нарушений при новой коронавирусной инфекции с вирусной нагрузкой [84]. При COVID-19 наблюдается нарушение этапов интерферогенеза.

Другими авторами выявлено, что SARS-CoV-2 тормозит выработку собственного интерферона, снижая противовирусную активность, и «запускает» гиперактивацию макрофагов с гиперпродукцией цитокинов [105]. Доказано, что повышение экспрессии рецептора ACE2 за счет воздействия экзогенного ИФН повышает толерантность к вирусным инфекциям, в том числе и для вируса SARS-CoV-2 [91]. Использование ИФН I типа ограничивает инфицирование вирусом SARS-CoV-2: так, при обработке ИФН- $\alpha$  культуры клеток эпителия дыхательных путей человека, титр вирусной РНК снижался в 3 раза, а уровень репликации новым коронавирусом уменьшался на 90%. Обнаружено, что ИФН I типа стимулирует экспрессию рецептора ACE2 в первичных эпителиальных клетках слизистой носовой полости человека. Применение экзогенного ИФН- $\alpha$  привело к более значительному повышению регуляции ACE2 по всем тестируемым дозам относительно всех других цитокинов. Таким образом, повышение экспрессии ACE2 за счет воздействия ИФН повышает толерантность к вирусным инфекциям, в том числе и для вируса SARS-CoV-2 [91].

Учитывая вышеизложенное необходимо поиск новых методов лечения, позволяющих обойти эти механизмы респираторных вирусов, в частности изучение терапевтического и профилактического эффектов своевременного введения экзогенного интерферонов.

### 1.3 Актуальные подходы к профилактике и лечению ОРВИ

В настоящее время специфическая профилактика существует для гриппа и COVID-19. В России зарегистрирован ряд вакцин для иммунопрофилактики от гриппа («Гриппол», «Инфлювир», «МикроФлю», «Совигрипп», «Ультрикс» (Россия), «Флюарикс» (Бельгия), «Инфлювак» (Нидерланды)) и от COVID-19 («Спутник V» и «Спутник Лайт», «ЭпиВакКорона», «КовиВак»). В отношении других ОРВИ, число которых постоянно растет, специфическая профилактика отсутствует.

На необходимость поиска и применения препаратов для профилактики ОРВИ, способных воздействовать на врождённые механизмы противовирусной защиты, указывает отсутствие возможности эффективно контролировать сезонную заболеваемость ОРВИ и наличие большого числа сочетанных инфекций.

На территории РФ для неспецифической профилактики широко используют противовирусные препараты, такие как ингибиторы слияния фузии, ИФН- $\alpha$ -2b человеческий рекомбинантный, индукторы интерферонов. Более полный список препаратов и схемы профилактики представлены в таблице 1.3.

Лечение пациентов с неосложненными формами ОРВИ чаще всего проводится в амбулаторных условиях, за исключением лиц, подлежащих госпитализации по эпидемиологическим показаниям. К группе риска по осложненному течению гриппа (ВОЗ) относятся беременные женщины, лица с хроническими патологиями сердечно-сосудистой системы, легких, почек, печени, эндокринологическими нарушениями, неврологическими состояниями, гемоглобинопатиями и иммунодепрессией, и лица в возрасте 65 лет и старше. Для наиболее эффективного лечения ОРВИ необходимо начинать старт терапии как можно раньше с применением противовирусных, иммуноопосредованного действия препаратов, средств симптоматической терапии, в комплексе с физиотерапевтическими методами, санацией верхних дыхательных путей, регулярным проветриванием помещений и гигиеническими мероприятиями.

Таблица 1.3. Лекарственные средства для профилактики взрослого населения

Группа препаратов	Название препарата	Схема профилактики
Ингибитор слияния (фузии)	Умифеновир	200 мг 1 раз в сутки в течение 10-14 дней
Рекомбинантный интерферон- $\alpha$ -2b	Виферон	интраназально полоска геля длиной 0,5 см в каждый носовой ход 3 раза в сутки в течение 4 недель
	Генферон Лайт	интраназально по одной дозе в каждый носовой ход 2 раза в сутки 5-7 дней
	Гриппферон	по 3 дозы 2 раза в сутки на протяжении контакта с больным
Интерферон- $\gamma$	Ингарон	интраназально 2-3 капли в каждый носовой ход через день за 30 минут до завтрака в течение 10 дней
Индукторы интерферонов	Кагоцел	2 дня по 24 мг в сутки, через 5 дней повторить курс
	Тилорон (Амиксин, Лавомакс)	По 0,125 г 1 раз в 5-7 дней. Курс 6 таблеток
	Циклоферон	600 мг в 1, 2, 4, 6, 8 сутки, далее ещё 5 раз с интервалом 72 часа
Ингибитор NP-белка	Ингавирин	90 мг в сутки в течение 7 дней после контакта с больным ОРВИ

В России из препаратов прямого противовирусного действия применяют производные адамантанов (амантадин и римантадин), ингибиторы нейраминидазы (Озельтамивир, Занамивир) и ингибиторы эндонуклеазы (Балоксавира марбоксил). В настоящее время считается, что вирусы гриппа А обладают 100% резистентностью к препаратам адамантанового ряда [41].

Для практического здравоохранения остается актуальной проблемой поиск противовирусных препаратов широкого спектра, учитывая активную циркуляцию вирусов ОРВИ в эпидемический сезон.

Препараты, разрешенные к применению в терапии ОРВИ согласно клиническим рекомендациям «Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) у взрослых, 2021 год» представлены в таблице 1.4.

В последние годы для лечения ОРВИ также применяются препараты, направленные на повышение иммунной реактивности и резистентности орга-

низма, улучшая на локальный иммунитет: бактериальные лизаты, рибосомальные иммуномодуляторы, препараты мембранных фракций и их синтетические аналоги основных бактерий, вызывающих респираторные инфекции [30].

Таблица 1.4 Основные препараты в терапии ОРВИ

Группа препаратов	Препараты	Терапевтическая схема
Производные индола	Умифеновир	200 мг 4 раза в сутки перорально, курс 5 дней
	Энисамия йодид	500 мг 3 раза в сутки перорально, курс 5–7 дней
Индукторы интерферонов	Кагоцел	24 мг 3 раза в сутки в первые 2 дня, в последующие 2 дня по 12 мг 3 раза в сутки
	Тилорон	По 0,125 г в первые 2 дня, затем по 0,125 г, через 48 часов. Курс 10 таблеток
	Меглюмина акридонацетат	600 мг через каждые 48 часов, курс 5 дней приёма
Ингибитор NP-белка	Имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты	90 мг в сутки 5-7 дней
Интерфероны	ИФН- $\alpha$ -2b + антиоксиданты (Виферон)	интраназально полоска геля длиной 0,5 см. в каждый носовой ход 3 раза в день, в течение 5 дней
	ИФН- $\gamma$ (Ингарон)	Интраназально по 2 капли в каждый носовой ход 5 раз в сутки (разовая доза – 4000 МЕ) в течение 5–7 дней
Антитела к гамма-интерферону, CD4+ и гистамину	Антитела к гамма-интерферону афинно очищенные	Первые 2 часа по 1 таблетке каждые 30 минут (всего 5 таблеток), далее в течение первых суток ещё 3 приёма через равные промежутки времени. Со вторых суток по 1 таблетке 3 раза в день, до полного выздоровления
Производные азолоазиноз	Рнамиловир	250 мг 3 раза в сутки в течение 5 дней

С учетом клинических рекомендаций [35, 36] по профилактике и лечению ОРВИ и гриппа, для нашего исследования препаратами выбора явились уми-

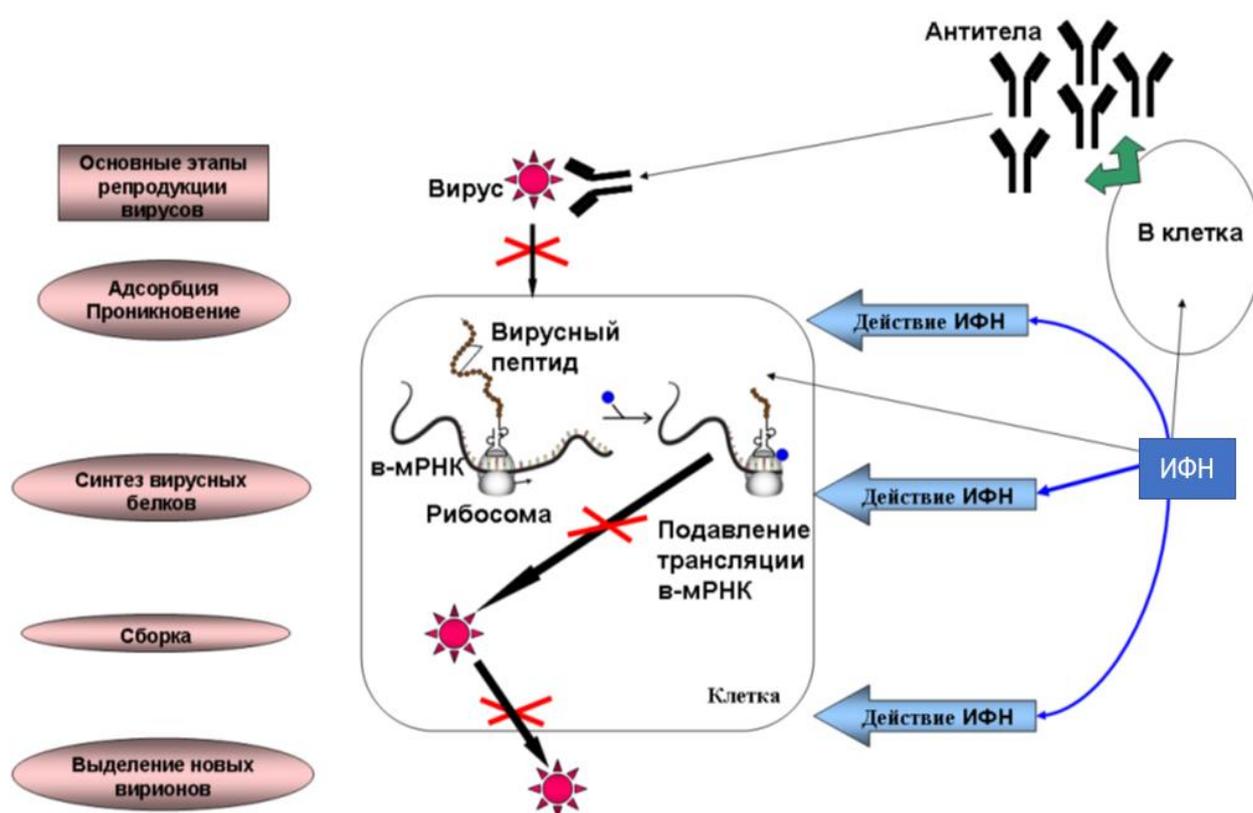
феновир и рекомбинантный ИФН- $\alpha$ -2b, учитывая полиэтиологичность группы заболеваний.

Для лечения гриппа и других ОРВИ у взрослых в России широкое распространение получил препарат умифеновир, разрешённый приказом Минздрава СССР № 229 от 23 марта 1988 г. Промышленное производство умифеновира на территории РФ осуществляется ОАО «Фармстандарт», регистрационное удостоверение ЛП – 003900/07 от 19.11.07. Эффективность умифеновира, обусловленная вирусоспецифическим действием, доказана неоднократно в экспериментальных и клинических исследованиях [43].

Также в течение многих лет широко для лечения и профилактики ОРВИ используются различные интерфероны, индукторы интерферона. В 1989 г. был создан рекомбинантный ИФН- $\alpha$ -2b с антиоксидантами - препарат разработан в НИИ эпидемиологии и микробиологии им Н.Ф.Гамалеи (патент №2024253) применяют в виде ректальных свечей (регистрационный номер 000017/01-2000г) и гели- интраназальной формы (регистрационный номер 001142/02). Эффективность и безопасность лекарственного препарата «Виферон» подтверждены российскими клиническими исследованиями, проводившимися на научно-практических базах: ГБУЗ ДГКБ №9 им. Г.Н.Сперанского ДЗМ; НИИ педиатрии ЦКБ РАН; ГБУЗ ИКБ № 1 ДЗМ, ГБУЗ ДГКБ № 13 им. Н.Ф. Филатова ДЗМ. Препарат широко и эффективно используется в клинической практике РФ и разрешен для применения в терапии ОРВИ во всех возрастных группах и беременным, а с 2013 года Министерство обороны для профилактики и терапии ОРВИ выделяет на закупку препаратов интерферона и индукторов ИФН до 1,5 млн. рублей («Известия» от 07.08.2013г.).

Применение рекомбинантного ИФН- $\alpha$ -2b с антиоксидантами в форме геля воздействует на соответствующие рецепторы эпителиальных клеток (Рисунок 1.2) и обеспечивает препятствие вторичного инфицирования, образуя защитную пленку [1, 11].

Доказана терапевтическая эффективность применения ИФН I типа в условиях пандемии. Рекомбинантный ИФН- $\alpha$ -2b обладает доказанной противовирусной активностью в отношении COVID-19 [25]. По мнению зарубежных авторов, высокие дозы рекомбинантного ИФН- $\alpha$ -2b демонстрируют высокую противовирусную активность в отношении SARS-CoV-2. Для полного ингибирования развития вирусной инфекции необходимы концентрации ИФН- $\alpha$ -2b в культуральной жидкости не менее 50 МЕ/мл, что соответствует концентрации в сыворотке крови 200-300 МЕ/мл [104, 113, 122, 123].



Исаков В.А. Доклад «Современные возможности использования интерферонов и их индукторов в терапии вирусных инфекций», СПб, 2017

Рисунок 1.2. Мишени действия интерферонов в цикле репродукции вирусов

Применение комбинированной схемы (топическая и ректальная формы) ИФН- $\alpha$ -2b с антиоксидантами в ранее проведенных исследованиях выявило тенденцию к ускорению регрессии лихорадки и интоксикационного синдрома, а также более эффективно предотвращает повторные госпитализации с ОРВИ в течение трехмесячного наблюдения [1, 27].

Для неспецифической профилактики во время пандемии актуально использование препаратов рекомбинантного ИФН- $\alpha$ -2b. По мнению ученых, топические формы препаратов могут быть использованы в клинической практике для проведения неспецифической профилактики ОРВИ в неблагополучных эпидемиологических очагах [29, 49, 51]. Эффективность применения рекомбинантного ИФН- $\alpha$ -2b для первичной неспецифической профилактики ОРВИ и COVID-19 была неоднократно доказана при проведении ряда исследований. Малиновская В.В. и соавторы доказали высокую эпидемиологическую значимость применения рекомбинантного ИФН- $\alpha$ -2b в закрытых организованных коллективах в период пандемии COVID-19 [51].

В условиях пандемии COVID-19 нами была подтверждена профилактическая эффективность рекомбинантного ИФН- $\alpha$ -2b. Под наблюдением в течение 1 месяца было 109 медицинских работников с различными схемами профилактического курса, выбранного самими медицинскими работниками. Проводился еженедельный ПЦР-анализ на SARS-CoV-2 в мазках их носо/ротоглотки у всех в группе наблюдения. В группах с профилактическим курсом рекомбинантного ИФН- $\alpha$ -2b в комбинированных схемах (гель+суппозитории) выявлено 5,3% медицинских работников, инфицированных SARS-CoV-2, которые нарушали режима профилактического курса. Среди получавших профилактический курс топической формой ИФН- $\alpha$ -2b было 20% заболевших медицинских работников. Профилактический эффект отмечен в группе медиков, получающих комбинированную схему рекомбинантного ИФН- $\alpha$ -2b с применением суппозиторий по 1 000 000 ЕД в день в рабочие смены. К концу профилактического курса инфицировано 4,5% сотрудников с бессимптомным течением инфекции. Максимально выраженный профилактический эффект был достигнут в группе, получающих комбинированную схему рекомбинантным ИФН- $\alpha$ -2b с включением суппозиторий в дозировке 3 000 000 ЕД в дни дежурств, где не было выявлено фактов инфицирования медиков (Таблица 1.5).

У медработников без профилактического курса COVID-19 подтвержден у 32,4% в группе наблюдения (Таблица 1.5). У всех медицинских сотрудников из этой группы выявлена вирусная пневмония различной степени поражения по данным компьютерной томографии (КТ): у 5 пациентов – до 25% поражения легочной ткани, у 3 – выявлено поражение 25-50%, у 2 медработников – 50-75% и у одного больного поражение легких более 75%, бессимптомного течения болезни не наблюдалось

Таблица 1.5. Количество заболевших медицинских работников и сроки инфицирования вирусом SARS-CoV-2 в периоде наблюдения

Период наблюдения	Число заболевших медицинских работников в группах наблюдения				Общее количество заболевших
	Группа 1 (n=15)	Группа 2 (n=15)	Группа 3 (n=15)	Группа без профилактического курса (n=34)	
1 неделя	2	-	-	2	4
2 неделя	1	-	-	2	3
3 неделя	-	-	-	4	4
4 неделя	-	1	-	3	4
Всего	3	1	-	11	15

Высокий порог заболеваемости, частое развитие осложнений и неблагоприятных исходов, трудность дифференциальной диагностики обуславливают поиск подходов к профилактике и лечению больных ОРВИ.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 1.1. Объект и дизайн исследования

Диссертация была выполнена на базе клинического отдела инфекционной патологии ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора в рамках НИР на 2016-2020 гг. по теме «Острые и хронические инфекции у детей и взрослых: клиничко-иммунологические и патогенетические особенности, оптимизация методов диагностики, профилактики и лечения». Исследования проводили после одобрения локального этического комитета (№ протокола 79 от 15.12.2017г.) при полном соответствии с требованиями Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000 г.) и биомедицинской этики согласно Женевской конвенции о правах человека (1997 г.). Протокол работы согласован и одобрен в локальном этическом комитете госпиталя, согласован в МУ МО и подписан начальником главного медицинского управления Министерством Обороны РФ.

Под наблюдением находились больные ОРВИ из организованных воинских коллективов, госпитализированные по эпидемиологическим показаниям в 1-2 сутки заболевания в инфекционные отделения Федерального Государственного Казенного Учреждения «1586 Военный Клинический Госпиталь» Министерства Обороны Российской Федерации. Все пациенты с неосложненными формами ОРВИ лица мужского пола в возрасте от 18 до 25 лет, у которых было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании в 1 день госпитализации.

Пациенты в исследование были включены с учетом разработанных нами критериев включения, исключения и не включения.

#### ***Критерии включения в исследование:***

- пациенты с симптомами ОРВИ в возрасте от 18 до 25 лет;

- наличие добровольно подписанного информированного согласия на участие в исследовании;
- госпитализация и начало лечения не позднее 48 часов от появления первых симптомов болезни;
- отсутствие хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, аутоиммунных заболеваний, требующих постоянного приема лекарственных препаратов.

***Критерии невключения пациентов в исследование:***

- возраст старше 25 лет;
- наличие осложнений острой респираторной инфекции на момент скрининга;
- начало лечения позднее 48 часов от проявления ОРВИ
- прием противовирусных или иммуномодулирующих препаратов менее чем за 1 месяц до начала исследования;
- использование препаратов крови, цитокинов, иммуноглобулинов за 3 месяца до начала исследования;
- повышенная чувствительность к компонентам препаратов.

***Критерии исключения из исследования:***

- аллергическая реакция на препараты;
- нарушение схемы и кратности приема препарата;
- отказ пациента от продолжения участия в исследовании.

Дизайн исследования представлен на рисунке 2.1.

На 1 этапе среди госпитализированных по эпидемиологическим показаниям пациентов легкой и средней степени тяжести ОРВИ в инфекционные отделения проводилось экспресс-анкетирование (Таблица 2.1) и выявление больных, соответствующих всем критериям включения и невключения.

После получения добровольно подписанного информированного согласия всем пациентам основной группы наблюдения было проведено комплексное обследование, которое включало клинический анализ крови, общий анализ мочи, оценка цитокиновой системы, состояние клеточного и гуморального иммунитета, верификация возбудителя ОРВИ, флюорография органов грудной клетки и электрокардиография.



Рисунок 2.1. Дизайн исследования

В условиях формирования организованных коллективов совместное проживание приводит к постоянному заносу возбудителей аэрогенным механизмом передачи инфекции [93]. Интенсивная физическая нагрузка, психоэмоциональное перенапряжение, изменение условий проживания и характера питания вызывают нарушения иммунного регулирования гомеостаза организма, что

способствует нарушению механизмов адаптации, снижению резистентности к респираторным инфекциям и ведет к повышению эпидемического порога заболеваемости в организованных коллективах.

Учитывая имеющиеся данные клинических исследований в среде организованных воинских коллективов [1, 49, 50, 51, 60], на 1 этапе также проводилось анкетирование условно здоровых, формирующих временные организованные коллективы (n=322) для выбора группы условно здоровых и корректного анализа лабораторных показателей у больных ОРВИ.

После анкетирования 322 военнослужащих срочной службы в возрасте от 18 до 25 лет, средний возраст  $20,4 \pm 0,5$ , в группу условно здоровых были включены лица с отсутствием клинических проявлений респираторных и герпетических инфекций в течение 6 месяцев, хронических заболеваний, отягощенного аллергоанамнеза, а также приемом каких-либо лекарственных средств в течение последних 3 месяцев до участия в анкетировании.

Для наиболее быстрого определения соответствия критериям включения в исследование больных ОРВИ из организованных воинских коллективов была разработана экспресс-анкета, представленная в таблице 2.1.

На 2 этапе госпитализированные пациенты из основной группы (n=90) были рандомизированы в 3 сопоставимые группы по 30 человек методом случайной выборки и проведена оценка клинической эффективности различных схем терапии. Препаратами выбора были умифеновир и рекомбинантный человеческий ИФН- $\alpha$ -2bc антиоксидантами (Виферон) в различных формах, обладающие противовирусным эффектом для широкого круга возбудителей ОРВИ.

Таблица 2.1. Экспресс-анкета

Ф.И.О.:			
Дата рождения/полных лет:	Рост:		Вес:
Когда проводилась вакцинация от гриппа?			
Проводилась ли профилактика ОРВИ за последние 3 месяца?			
Когда последний раз болели ОРВИ?			
Как часто болеете простудными заболеваниями?			
Как часто бывает герпес («простуда на губах»)?			
Есть ли наличие хронических заболеваний?			
Принимаете ли какие-нибудь лекарственные средства постоянно?			
Были ли у вас реакции при употреблении орехов, морепродуктов, различных фруктов (или любых других пищевых продуктов)?			
Была ли в жизни аллергическая реакция при использовании лекарственных препаратов?			
О настоящем заболевании:			
Когда появилось повышение температуры?			
Когда Вы почувствовали слабость, недомогание?			
Когда появились насморк и/или заложенность носа?			
Когда появились боль и/или першение в горле?			
Получали ли Вы лечение до госпитализации? Если да, то какое?			

В группе 1 (n=30) пациенты в составе комплексного лечения получали комбинацию рекомбинантного человеческого ИФН- $\alpha$ -2b (Виферон) в виде суппозиторий (ректально) и геля (интраназально): свечи по 1млн. ЕД 2 раза в сутки и интраназальный гель 36000 МЕ по 0,5 см в каждый носовой ход 3 раза в сутки в течение 5 дней.

Группа 2 (n=30) после рандомизации получала рекомбинантный человеческий ИФН- $\alpha$ -2bс антиоксидантами (Виферон) только в ректальных суппозиториях по 1млн. ЕД 2 раза в сутки в течение 5 дней.

В группе 3 (n=30) больным ОРВИ был назначен умифеновир по 200 мг 4 раза в сутки в течение 5 дней.

По показаниям пациенты с ОРВИ, кроме противовирусной терапии, получали десенсибилизирующую и дезинтоксикационную терапию.

В течение 3 месяцев после выписки пациентов проводился сбор информации по количеству повторно госпитализированных в инфекционные отделения с диагнозом ОРВИ. Для адекватной оценки динамики показателей иммунного статуса анализ субпопуляции лимфоцитов у больных ОРВИ проводился через 1 месяц после выздоровления вне зависимости от схемы лечения [33, 37].

## **2.2. Клинико-эпидемиологические и лабораторно-инструментальные методы исследования**

Комплексное обследование, назначенное всем пациентам с ОРВИ, включало в себя: сбор анамнеза болезни, объективный осмотр, лабораторные исследования (клинический анализ крови, общий анализ мочи, верификация возбудителя методом ПЦР-анализа, исследование иммунного статуса и интерфероновой системы), инструментальные методы исследований (флюорография органов грудной клетки, рентгенография придаточных пазух носа, ЭКГ). Объем проведенных лабораторных исследований и методы представлены в таблице 2.2.

Таблица 2.2. Методы и объём проведенных исследований

Направление исследования	Методы исследования (единицы измерения)	Объем работ
Работа с медицинской документацией	Анкетирование и заполнение опросника	798 человек
	История болезни (форма 003/у)	90
	Индивидуальная карта больного	90
Общие лабораторные исследования	Клинический анализ крови и в динамике (СФЭК-1)	120/190 чел./проб
	Клинический анализ мочи в динамике	90 / 160 чел./проб
Идентификация возбудителя	ПЦР на определение РНК/ДНК возбудителей ОРВИ «АмплиСенс ОРВИ-скрин-FL»	300/590 чел./проб
Иммунный статус	Определение содержания сывороточного ИЛ-8 (НПО «Протеиновый контур», пг/мл)	116/ 182 чел./проб 30 условно здоровых
	Исследование интерферонового статуса (сывороточный, индуцированный, спонтанный ИНФ $\alpha$ , сывороточный, индуцированный, спонтанный ИНФ- $\gamma$ , пг/мл) «Bender MedSystems GmbH» (Австрия) с автоматической обработкой на микропланшетном ридере Anthos 2020 («Anthos Labtec Instruments GmbH», Австрия).	119/ 208 чел./проб 30 условно здоровых
	Определение субпопуляций Т и В-лимфоцитов: CD3+, CD4+, CD8+, CD4/ CD8, CD16+, CD56+, CD19+, CD118+, CD119+ Проточная цитофлуориметрия на цитометре EPICS XL (BeckmanCoulter)	75/101 чел./проб
	IgA, IgM, IgG («Rayto Life and Analytical Sciences Co., Ltd.», КНР; г/л)	60/ 129 чел./проб
Местный иммунитет	Исследование секреторного ИЛ-8 (НПО «Протеиновый контур», пг/мл)	116/ 202 чел./проб
	Исследование секреторного Ig A (НПО «Протеиновый контур», пг/мл)	99/ 168 чел./проб
Статистическая обработка материала	Математическая обработка методами описательной, параметрической и непараметрической статистики с использованием программы MSExcel и коэффициента непараметрической корреляции Спирмена.	Все показатели

Забор крови для исследования и мазок из носо- и ротоглотки у больных ОРВИ проводились в остром периоде заболевания в день госпитализации до начала лечения, и согласно критериям включения, обязательно за 48 часов от начала заболевания, а также в периоде ранней реконвалесценции второй раз

для контроля динамики показателей на 6-7 день болезни. Период реконвалесценции соответствовал выписке наблюдаемого больного из стационара. Забор крови проводили в утренние часы натощак из кубитальной вены в количестве 10 мл и помещали в вакуумные пробирки VACUTANER.

**Клиническое наблюдение:** Все пациенты находились под наблюдением в период всей госпитализации. Ежедневно оценивались наличие лихорадки, общесоматический статус, выраженность катарального синдрома, все данные вносились в индивидуальную карту пациента. Проводилась оценка эффективности противовирусной терапии по клиническо-лабораторным параметрам в группах сравнения. Также пациенты ежедневно оценивали свои субъективные жалобы по десятибалльной шкале, отражая их в дневнике самоконтроля (Таблица 2.3.).

Таблица 2.3. Дневник самоконтроля

Симптомы	Дни наблюдения/баллы									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Температура										
Слабость										
Снижение аппетита										
Заложенность носа										
Выделения из носа										
Зуд в носу										
Першение в горле										
Боль в горле										
Охриплость										
Кашель										
Чихание										
Боль в мышцах										
Головная боль										
Боль в груди										
Резь в глазах										
Сумма баллов										

Полученные данные ежедневно фиксировались в специально разработанную индивидуальную карту пациента, и заполнялась таблица мультипарамет-

рических данных. Параметрами клинического сравнения служили средние показатели регресса интоксикационного синдрома, лихорадки и катаральных проявлений.

**Стандартное лабораторное обследование.** Общий анализ крови (ОАК) исследовали с использованием счётчика функциональных элементарных компонентов СФЭК-1 по унифицированной методике. Оценивали в ОАК: уровень эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов, эозинофилов, палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов, СОЭ.

В исследовании общего анализа мочи определены: удельный вес, белок, лейкоциты, эпителий и эритроциты. Клинические исследования крови и мочи проводили на базе клинической лаборатории ФГКУ «1586 ВКГ» МО РФ.

**Методы верификации этиологии ОРВИ.** Идентификацию возбудителей респираторной инфекции проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в соскобе из носо- и ротоглотки пациентов, с использованием диагностических тест-систем «АмплиСенс ОРВИ-скрин-FL» (Россия) на базе ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора (исполнитель – руководитель референс-центра ЦНИИЭ по мониторингу ОРВИ и гриппа к.б.н. Яцышина С.Б.)

**Исследование интерфероновой статуса** с оценкой уровней индуцированных ИФН-альфа и гамма, сывороточных и спонтанных интерферонов проводили в лаборатории онтогенеза и коррекции системы интерферона ФНИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи РАМН (зав. лабораторией профессор Малиновская В. В.). Методом ИФА определяли ИФН-альфа и гамма в сыворотке крови, для исследований кровь забиралась из кубитальной вены в объеме не менее 3 мл в центрифужную пробирку с гепарином. Постановка теста на интерфероновый статус производилась в день забора крови.

Для определения степень угнетения интерфероновой системы и концентрации сывороточной, спонтанной и индуцированной продукции ИФН- $\alpha$ , - $\gamma$  клетками крови использовали метод Григорян С.С. «Оценка интерфероновой статуса людей по пробам цельной крови». По методике в одну лунку вносили

100 мкл вируса NDV (вирус болезни Ньюкасла) для индукции ИФН- $\alpha$ , а в другую для индукции ИФН- $\gamma$ - ФГА (10 мкг/мл); для контроля - клетки в третьей лунке дополнительно не стимулировались. Планшеты закрывались стерильной крышкой и инкубировались 24 часа при 37°C в атмосфере 5% CO<sub>2</sub>. Супернатанты аккуратно отбирались из лунок планшетов после 24-х часовой инкубации, затем аликвотировались и замораживались при -20 °C для дальнейшего хранения, а в последствии определялись концентрации ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$  в сыворотки крови методом ИФА [18]. Методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью стандартных тест-систем фирмы «Bender MedSystems GmbH (Австрия) и с автоматической обработкой на микропланшетном ридере Anthos 2020 («Anthos Labtec Instruments GmbH», Австрия) определяли уровни ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$ . Порог чувствительности тест-систем составлял 2,0-5,0 пг/мл.

**Исследование иммунного статуса.** Образцы крови для исследования иммунного статуса с оценкой субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови отбирались утром, кровь забиралась из кубитальной вены в объеме не менее 4 мл в вакуумную пробирку VACUTANER с антикоагулянтом К<sub>3</sub>ЭДТА. Исследование субпопуляций лимфоцитов в иммунном статусе проводилось методом проточной цитометрии, с использованием цитометра EPICS XL (BeckmanCoulter). Наряду со стандартной панелью определения относительного и абсолютного количества CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, CD56<sup>+</sup>, были разработаны дополнительные панели для определения количества лимфоцитов, несущих на своей поверхности маркеры CD118<sup>+</sup> и CD119<sup>+</sup>, а также CD4<sup>+</sup>CD119<sup>+</sup>. (Исполнитель Хохлова О.Н. – к.м.н., старший научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии ФБУН ЦНИИЭ).

**Исследование уровня сывороточных IgA, IgM, IgG** проводили на полуавтоматическом анализаторе, предназначенном для иммунотурбидиметрического анализа и оснащенного проточной кюветой. Фирма-производитель «Rayto Life and Analytical Sciences Co., Ltd.», КНР. Принцип работы анализаторов “Vitalon 400” основан на фотометрическом методе измерения. Анализаторы

выполняют измерения оптической плотности проб после инкубации диагностических реагентов с образцами сыворотки крови.

*Исследование уровня секреторных ИЛ-8, IgA, сывороточный ИЛ-8* определялось в биологических средах методом иммуноферментного анализа (ИФА) при помощи НПО «Протеиновый контур». Тест-системы основаны на «сэндвич»-методе твердофазного ИФА с применением моноклональных антител к двум различным эпитопам цитокина [73].

Методика взятия мазка из носо- и ротоглотки с использованием одноразового зонда фирменной системы «Ева»: мазок забирался тампоном зонда вращательными движениями с поверхности миндалин и задней стенки ротоглотки. После забора мазка зонд помещался в эппендорф с физиологическим раствором и перемешивался, после чего проводилось отжатие и удаление зонда из эппендорфа.

### 2.3 Статистические методы

Все полученные данные при лабораторных и клинических исследованиях отражались в индивидуальных картах пациентов, а также в таблицах в формате Microsoft Office Excel 2016 (MSExcel), которые использовались в дальнейшем для статической обработки. Для наглядного графического представления результатов исследований и адекватного статистического анализа применяли программу MSExcel из пакета программ Office 2016. Статистический анализ проводили в соответствии с методиками, применяемыми в медико-биологической статистике [14]. Достоверными статистически считались различия при величине  $p < 0,05$ , при  $p < 0,01$  значения оценивали как высоко достоверными, а недостоверными – параметры  $p > 0,05$ .

Для оценки динамики параметров (физикальные данные пациентов, результаты параклинических исследований) использовали критерий Уилкоксона

(количественные признаки). Множественные межгрупповые сравнения проводились с использованием критерия Крускала-Уоллиса (критерий H); при обнаружении различия нескольких выборок дополнительно применялся критерий Данна (критерий Q).

Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

## ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП НАБЛЮДЕНИЯ

### 3.1 Клинико-лабораторная характеристика ОРВИ в зависимости от этиологии

Основная группа наблюдения состояла из 90 больных ОРВИ мужского пола в возрасте от 18 до 25 лет, средний возраст составил  $20,5 \pm 0,3$  лет. Все пациенты в основной группе были госпитализированы по эпидемиологическим показаниям в первые 1-2 сутки от начала заболевания, согласно критериям включения, с легкими и средними формами ОРВИ. Общая продолжительность госпитализации составляла в среднем 5-6 дней.

Клинические проявления респираторной инфекции представлены в рисунке 3.1.

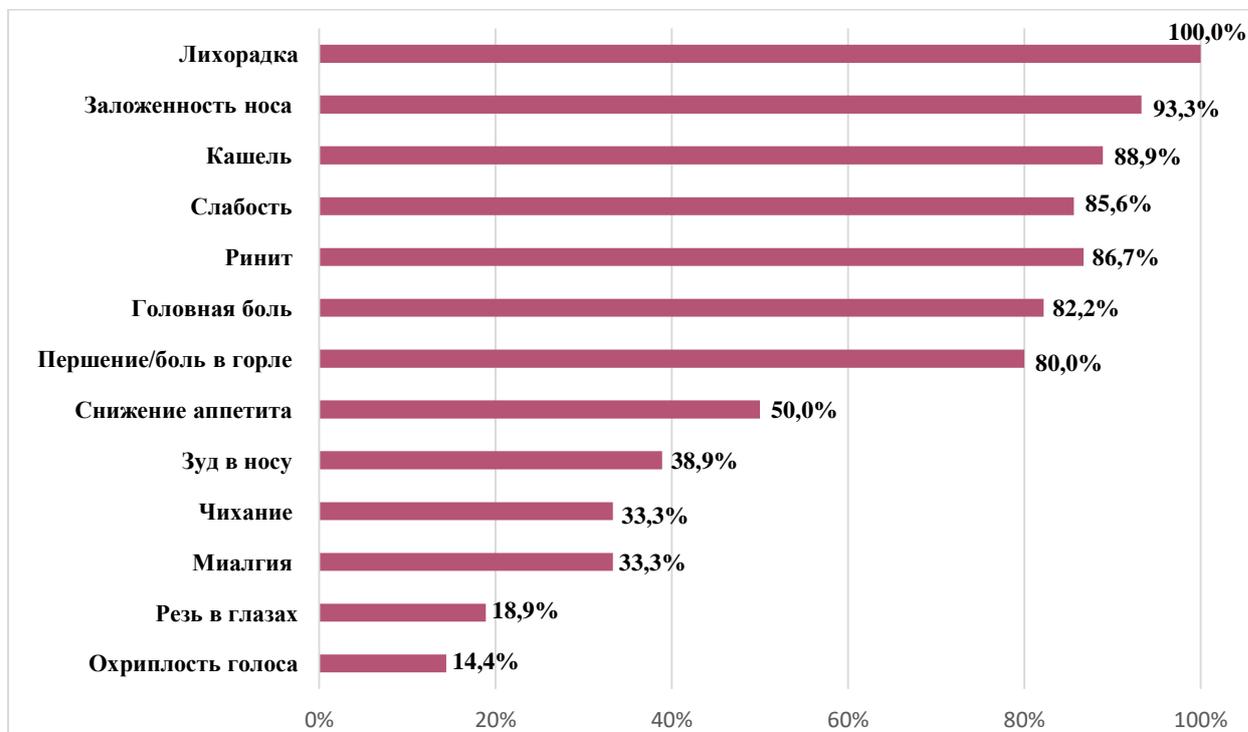


Рисунок 3.1. Основные клинические признаки при поступлении пациентов с ОРВИ

У всех пациентов при поступлении зарегистрировано повышение температуры тела: у 51 больного (57,1%) температура тела повысилась до 38<sup>0</sup>С, у 39 пациентов (42,9%) лихорадка выше 38<sup>0</sup>С. Ведущими клиническими признаками ОРВИ являлись: явления интоксикационного синдрома (слабость отмечалась у 77 (85,6%) пациентов, головная боль в 74 (82,2%) случаях), катаральные воспалительные явления верхних дыхательных путей (заложенность носа и явления ринита - у 84 (93,3%) и 84 (93,3%) больных соответственно, першение/боль в горле у 72 (80 %) пациентов), 80 (88,9%) заболевших отмечали наличие сухого кашля.

Этиология ОРВИ была расшифрована у 56 человек (62,1%). У 34 (37,9%) больных возбудитель ОРВИ не удалось определить. Подробная этиологическая структура верифицированных вирусных респираторных инфекций у госпитализированных больных отражена на рисунке 3.2.

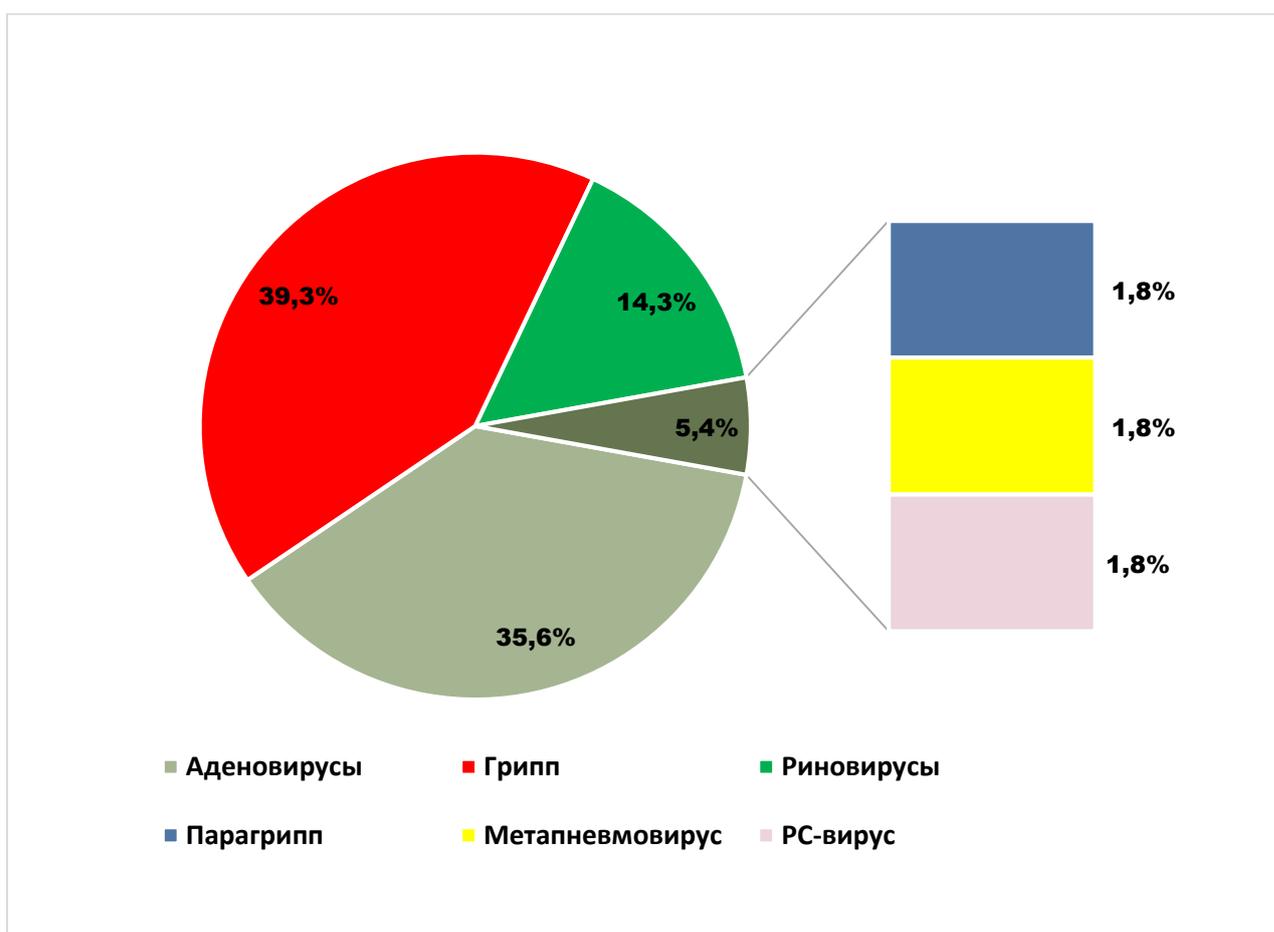


Рисунок 3.2. Этиологическая структура ОРВИ у госпитализированных больных

Лидирующую позицию среди идентифицированных занимал грипп - 39,3% случаев (грипп типа А выявлен в 13 (23,2%) случаях, грипп типа В у 9 (16,1%) пациентов). Аденовирусная инфекция выявлена у 20 (35,6%), риновирусная обнаружена у 8 (14,3%) человек. ПЦР-методом выявлены метапневмовирус, респираторно-синцитиальный вирус и вирус парагриппа - по одному пациенту. ОРВИ сочетанной этиологии обнаружено у 3 пациентов: метапневмовирус и аденовирусная инфекция (1,8%), аденовирусная и риновирусная инфекция (1,8%), аденовирусная инфекция и грипп типа В (1,8%).

В основной группе наблюдения специфическая профилактика от гриппа в преддверии эпидемического сезона была выполнена трети (34,4%) больным ОРВИ, и них гриппом типа А заболело трое (9,7%) человек, грипп типа В идентифицирован у 5 (16,1%) пациентов, один из которых переносил сочетанную инфекцию (грипп типа В и аденовирусную инфекцию). Этиологическая структура ОРВИ среди вакцинированных больных, госпитализированных в стационар по эпидемиологическим показаниям отображена на рисунке 3.3.

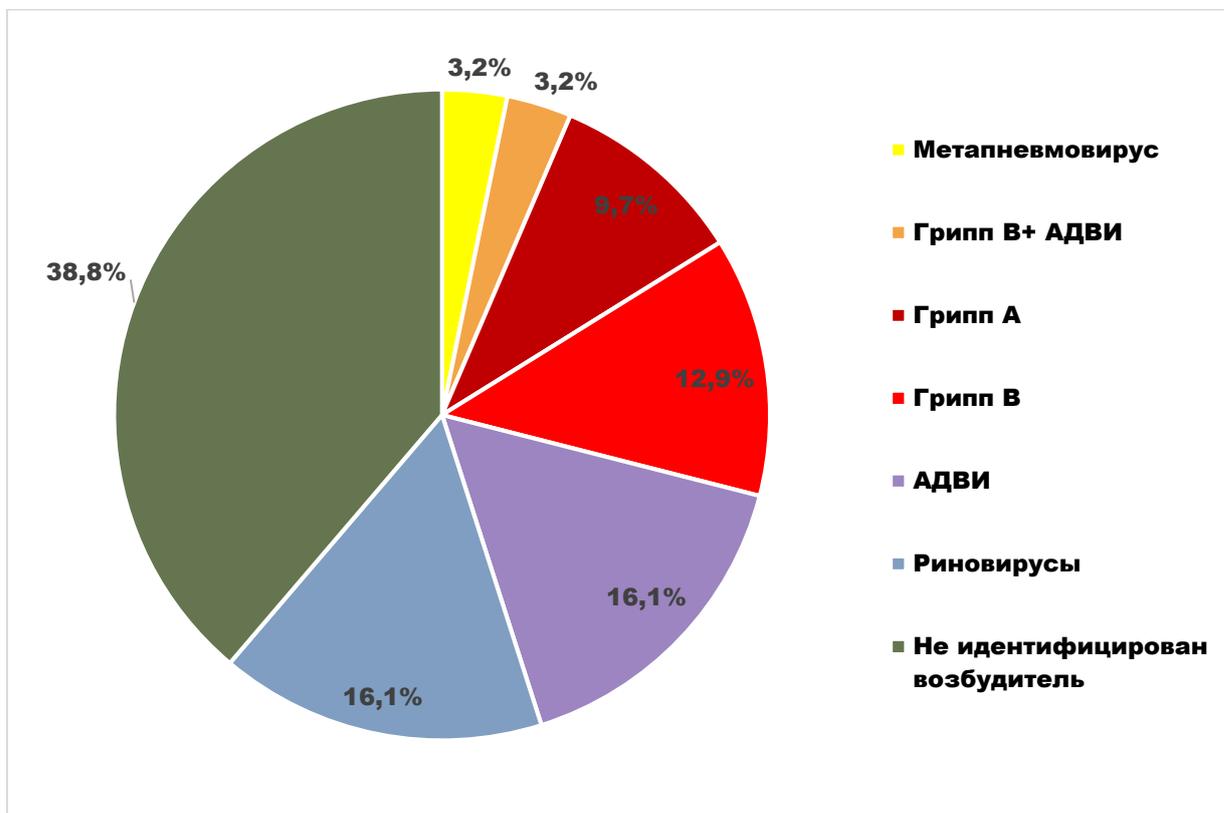


Рисунок 3.3. Этиологическая структура ОРВИ среди вакцинированных

Наличие осложненного течения гриппа не зарегистрировано в группе наблюдения (n=90). Аденовирусная и риновирусная инфекции выявлены по 5 (16,1%) случаев каждой, у одного пациента (3,2%) обнаружен метапневмовирус. У 12 вакцинированных (38,8%) вирус идентифицировать не удалось.

Анализ клинических проявлений в зависимости от этиологии ОРВИ в основной группе наблюдения, учитывая частоту выявления в нашем исследовании, представлен в Таблице 3.1.

Таблица 3.1. Краткая клиническая характеристика больных гриппом и другими ОРВИ

Показатель	Общее число пациентов с гриппом, n = 22 (абс. /%)	Общее число пациентов с АДВИ, n = 20 (абс. /%)	Общее число не верифицированных ОРВИ, n = 34 (абс. /%)	Достоверность (p)
Лихорадка <38	10 (45,4%)	17 (85%)	18 (52,9%)	p1<0,05 p3<0,05
Лихорадка ≥ 38	12 (54,6%)	3 (15%)	16 (47,1%)	p1<0,05 p3<0,05
Слабость	19 (86,4%)	16 (80%)	32 (94,1%)	p>0,05
Снижение аппетита	15 (68,2%)	13 (65%)	19 (55,9%)	p>0,05
Заложенность носа	22 (100%)	17 (85%)	32 (94,1%)	p>0,05
Ринит	20 (90,9%)	18 (90%)	28 (82,3%)	p>0,05
Зуд в носу	10 (45,5%)	8 (40%)	13 (38,2%)	p>0,05
Першение/боль в горле	18 (90%)	18 (90%)	28 (82,3%)	p>0,05
Охриплость голоса	5 (25%)	1 (5%)	5 (14,7%)	p1<0,05 p3<0,05
Кашель	21 (95,5%)	17 (85%)	29 (85,3%)	p>0,05
Чихание	10 (45,5%)	5 (25%)	10 (29,4%)	p1<0,05
Миалгия	9(40,9%)	9 (45%)	9 (26,5%)	p3<0,05
Головная боль	20 (90,9%)	19 (95%)	25 (73,5%)	p3<0,05
Резь в глазах	9 (40,9%)	3 (15%)	3 (8,8%)	p1<0,05 p2<0,05 p3<0,05
Примечание: p<0,05– достоверность различий между показателями p1 – между гриппом и АДВИ p2 – между гриппом и ОРВИ н/э p3 – между АДВИ и ОРВИ н\э				

У пациентов с гриппом отмечается выраженный интоксикационным синдром, характеризующийся повышением температуры в 100% случаев, головной болью (90,9%), астенией (86,4%), снижением аппетита (68,2%). Частыми жалобами были заложенность носа (100%), сухой кашель (95,5%), ринит (90,9%), першение/боль в горле (90%).

Аденовирусная инфекция характеризовалась головной болью у 95% пациентов, выраженной болью в горле и явлениями ринита в 90% случаев, 85% больных отмечали повышение температуры тела до 38<sup>0</sup>С, заложенность носа, сухой кашель, слабость и снижение аппетита наблюдалась в 80% и 65% случаев соответственно.

На рисунке 3.4 отображена частота регистрации симптомов при гриппе и аденовирусной инфекции как наиболее часто регистрируемых в нашем исследовании.

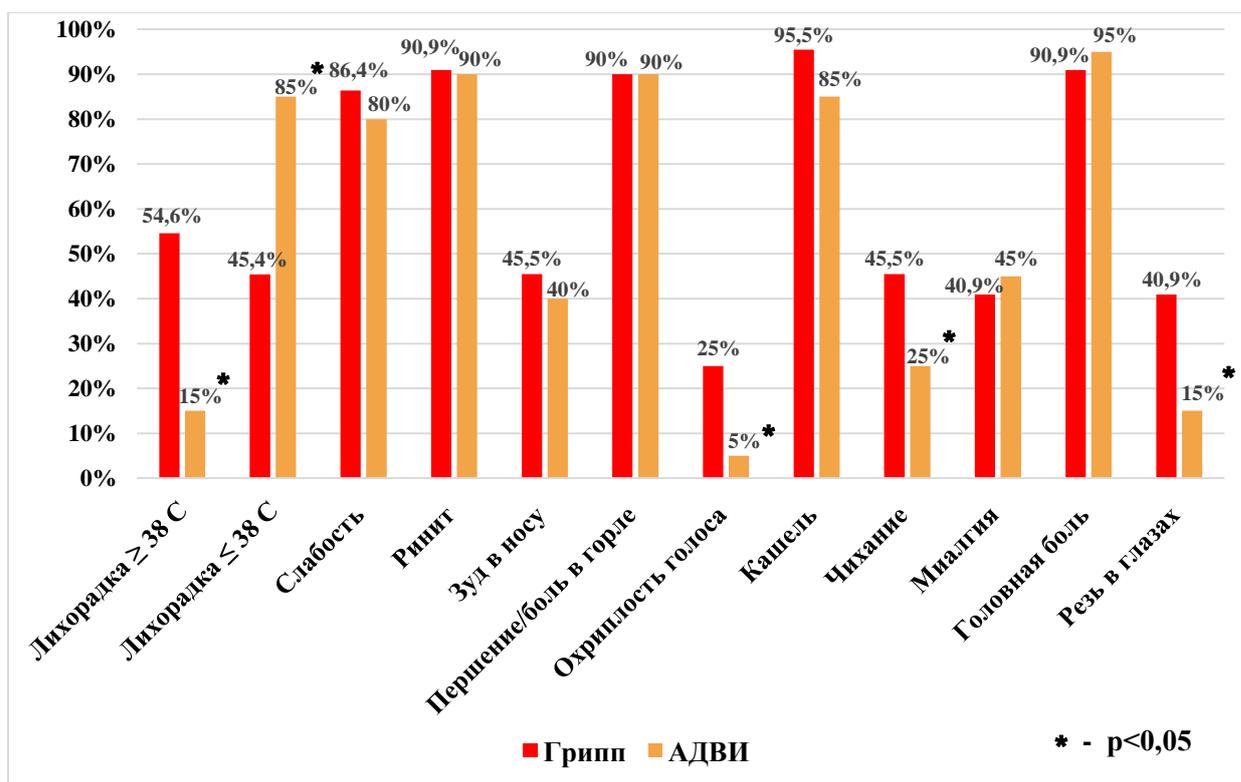


Рисунок 3.4. Частота регистрации симптомов в основной группе наблюдения

При сравнении клинической картины пациентов из основной группы наблюдения отмечено, что течение гриппа и аденовирусной инфекции очень схожи, однако выявлены достоверные различия по ряду симптомов ( $p < 0,05$ ). Так, у пациентов с гриппом гораздо чаще регистрируются осиплость голоса и повышение температуры тела более  $38^{\circ}\text{C}$ , чихание и резь в глазах.

При изучении лабораторных особенностей установили, что у больных неосложненными формами ОРВИ отсутствовали специфические отклонения в клиническом анализе крови (Таблица 3.2). Сравнительный анализ между показателями групп наблюдения выявил достоверное ( $p < 0,05$ ) повышение уровня моноцитов в основной группе ( $11,1 \pm 1,3$ ) при нормальных значениях в группе условно здоровых ( $7,8 \pm 0,3$ ).

Таблица 3.2. Сравнение лабораторных показателей общего анализа крови в сравниваемых группах

Показатель	Группа условно здоровых (n=30)	Основная группа наблюдения (n=90)	Достоверность p
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	$7,3 \pm 0,4$	$8,3 \pm 0,6$	$p > 0,05$
Эритроциты, $10^{12} /\text{л}$	$4,8 \pm 0,1$	$4,9 \pm 0,1$	$p > 0,05$
Гемоглобин, г/л	$146,3 \pm 1,5$	$145,1 \pm 1,9$	$p > 0,05$
Тромбоциты, $10^3/\text{л}$	$227,6 \pm 13,7$	$219,9 \pm 11,8$	$p > 0,05$
Сегментоядерные (%)	$65,7 \pm 1,1$	$65,6 \pm 2,2$	$p > 0,05$
Лимфоциты крови (%)	$26,5 \pm 1,3$	$22,3 \pm 1,9$	$p > 0,05$
Моноциты крови (%)	<b><math>7,8 \pm 0,3</math></b>	<b><math>11,1 \pm 1,3</math></b>	<b><math>p &lt; 0,05</math></b>
Примечание: $p < 0,05$ – достоверность различий между показателями			

Таким образом, полученные данные соответствуют показателям острой вирусной инфекции.

Параметры клинического анализа крови в зависимости от этиологии отражены в таблице 3.3. Статистический анализ не выявил достоверных различий по основным параметрам. Исключение представляет уровень палочкоядерных нейтрофилов: в группе пациентов с аденовирусной инфекцией по отношению к группе пациентов с не идентифицированным возбудителем выявлено достоверное различие (в среднем на 4,5;  $P = 0,0108$ ). Отмечалась тенденция повышения

уровня лейкоцитов при аденовирусной ( $9,52 \pm 4,14$ ) инфекции с нейтрофильным сдвигом влево. Повышение уровня моноцитов значимо у пациентов с гриппом ( $12,57 \pm 4,96$ ).

Таблица 3.3. Показатели клинического анализа крови у пациентов в зависимости от этиологии ОРВИ

Показатель	Общее число пациентов с гриппом n = 22	Общее число пациентов с АДВИ, n = 20	Общее число пациентов с н/э ОРВИ, n = 34	Достоверность (p)
Эритроциты, $10^{12}$ /л	$4,90 \pm 0,38$	$4,63 \pm 0,37$	$4,86 \pm 0,37$	$p > 0,05$
Гемоглобин, г\л	$147,15 \pm 10,21$	$136,57 \pm 13,93$	$144,70 \pm 9,52$	$p > 0,05$
Тромбоциты, $10^3$ /л	$239,63 \pm 58,83$	$211,29 \pm 47,80$	$227,61 \pm 73,54$	$p > 0,05$
Лейкоциты, $10^9$ /л	$6,85 \pm 1,96$	$9,52 \pm 4,14$	$7,78 \pm 2,39$	$p > 0,05$
Палочкоядерные, %	$7,83 \pm 5,73$	<b><math>11,63 \pm 6,4</math></b>	<b><math>7,15 \pm 4,01</math></b>	$p = 0,0108$
Сегментоядерные, %	$53,00 \pm 13,30$	$58,44 \pm 11,57$	$56,94 \pm 12,97$	$p > 0,05$
Лимфоциты, %	$24,26 \pm 11,25$	$20,15 \pm 8,67$	$23,61 \pm 11,28$	$p > 0,05$
Моноциты, %	$12,57 \pm 4,96$	$8,96 \pm 4,11$	$10,18 \pm 4,75$	$p > 0,05$
СОЭ, мм/час	$6,65 \pm 4,80$	$6,37 \pm 3,87$	$6,30 \pm 4,75$	$p > 0,05$
Примечание: $p = 0,0108$ – достоверность различий между показателями				

Таким образом, при анализе клинической картины при ОРВИ различной этиологии выявлены, что для аденовирусной инфекции наиболее характерен субфебрилитет, при гриппе чаще наблюдаются охриплость голоса, чихание, резь в глазах. При анализе лабораторных параметров при ОРВИ различной этиологии не выявлено значимых различий. Учитывая схожесть клинической картины ОРВИ различной этиологии, до начала своевременной этиотропной эффективной терапии необходимо проводить исследование соскоба со слизистой носо- и ротоглотки для верификации возбудителя методом ПЦР.

В эпидемический сезон 2017/2018 гг. показан недостаточный охват вакцинацией от гриппа лиц, формирующих временные организованные коллективы. Так, из числа госпитализированных вакцинированы от гриппа были только 34,4%, при этом доля заболевших гриппом составила 25,8%.

### 3.2 Показатели иммунного статуса и интерфероновой системы у больных ОРВИ

Определены показатели иммунного статуса условно здоровых и больных ОРВИ из организованных воинских коллективов (CD3+, CD4+, CD8+, иммунорегуляторный индекс, CD19+, NK-клетки, NK-T-клетки, CD118+, CD119+) (Таблица 3.4). Сравнительный анализ выявил достоверные различия по показателям CD3+, CD4+, CD19+, CD16+, CD118+, CD119+ в основной группе наблюдения по отношению к группе условно здоровых.

Таблица 3.4. Сравнение показателей иммунного статуса в сравниваемых группах

Показатель	Группа условно здоровых (n=30)	Основная группа до начала лечения (n=60)	Достоверность, (p)
CD3+, %	71,00 ± 4,92	65,62 ± 7,16	<b>p &lt; 0,05</b>
CD4+, %	42,92 ± 7,24	34,61 ± 10,37	<b>p &lt; 0,01</b>
CD8+, %	25,85 ± 6,26	26,69 ± 6,66	p > 0,05
CD4+/CD8+	1,85 ± 0,97	2,03 ± 2,67	p > 0,05
CD19+, %	15,69 ± 4,63	12,74 ± 4,32	<b>p &lt; 0,05</b>
CD16+, %	10,38 ± 4,37	19,88 ± 6,80	<b>p &lt; 0,01</b>
CD56+, %	5,31 ± 3,82	6,19 ± 3,45	p > 0,05
CD118+, %	67,54 ± 5,29	85,75 ± 5,54	<b>p &lt; 0,01</b>
CD119+, %	77,15 ± 6,44	87,25 ± 9,18	<b>p &lt; 0,01</b>
Примечание: p < 0,01 и p < 0,05 – достоверность различий между показателями			

Увеличение уровня указанных субпопуляций лимфоцитов у больных ОРВИ указывает на избыточную функциональную активность Т-хелперов, нормальных киллеров при снижении уровня В-лимфоцитов. Респираторные инфекции, независимо от этиологии запускают усиление продукции интерферонов I и III типов и увеличение количества продуцирующих рецепторы CD118+, CD119+ на Т-хелперах.

Значимых различий по уровням сывороточных иммуноглобулинов в группах сравнения не выявлено, при этом сывороточный иммуноглобулин А имел тенденцию к повышению.

Анализ интерфероновой системы показал тенденцию к повышению сывороточного, спонтанного и индуцированного ИФН- $\alpha$  в основной группе наблюдения (Таблица 3.5). Отмечался повышенный уровень сывороточного и спонтанного ИФН- $\gamma$  при значимом снижении его индуцированного количества. Сравнительный анализ с показателями группы условно здоровых ( $186,4 \pm 19,7$ ) выявил достоверное различие ( $p < 0,05$ ) в интерфероновой системе только по уровню индуцированного ИФН- $\alpha$  ( $269,9 \pm 32,7$ ).

Таблица 3.5. Показатели интерфероновой системы в сравниваемых группах

Показатель	Группа условно здоровых (n=30)	Основная группа наблюдения (n=90)	Достоверность, (p)
ИФН- $\alpha$ сывороточный, пг/мл	4,1 $\pm$ 1,3	6,9 $\pm$ 2,8	p>0,05
ИФН- $\alpha$ спонтанный, пг/мл	0,3 $\pm$ 0,1	0,6 $\pm$ 0,3	p>0,05
ИФН- $\alpha$ индуцированный, пг/мл	200 $\pm$ 27,83	<b>269,9<math>\pm</math>32,7</b>	<b>p&lt;0,05</b>
ИФН- $\gamma$ сывороточный, пг/мл	0	7,2 $\pm$ 1,6	
ИФН- $\gamma$ спонтанный, пг/мл	0	10,8 $\pm$ 9,8	
ИФН- $\gamma$ индуцированный, пг/мл	189,4 $\pm$ 32,1	148,1 $\pm$ 46,0	p>0,05
Примечание: p<0,05– достоверность различий между показателями			

Данные изменения указывают на активный воспалительный процесс.

Анализ сывороточного и секреторного уровня ИЛ-8 в группах сравнения представлен в таблице 3.6.

Таблица 3.6. Сравнение показателей местного иммунитета в сравниваемых группах

Показатель	Группа условно здоровых (n=30)	Основная группа наблюдения (n=90)	Достоверность, (p)
ИЛ- 8 сывороточный, г/л	3,4 $\pm$ 0,4	6,9 $\pm$ 1,3	p<0,05
Ил-8 секреторный, г/л	22,2 $\pm$ 4,7	48,2 $\pm$ 3,3	p<0,05
Ig A секреторный, г/л	1,7 $\pm$ 0,3	2,6 $\pm$ 0,9	p>0,05
Примечание: p<0,05– достоверность различий между показателями			

Выявили достоверное повышение ( $p < 0,05$ ) концентрации как местного ( $48,2 \pm 3,3$ ), так и системного ( $6,9 \pm 1,3$ ) ИЛ-8 в основной группе наблюдения, что подтверждает процесс острого инфекционного воспаления.

Проведен сравнительный анализ цитокинового статуса у пациентов с ОРВИ в зависимости от этиологии: 20 пациентов с гриппом, 20 – с АДВИ, у пациентов с неуточненной этиологией ОРВИ – у 33 человек. Параметры иммунного статуса в зависимости от этиологии отражены в таблице 3.7. Выявили значимое превышение уровня сывороточного ИФН- $\alpha$  у больных с гриппом ( $p > 0,05$ ) по отношению и пациентов с АДВИ, и ОРВИ неуточненной этиологии.

Таблица 3.7. Показатели цитокинового статуса в зависимости от этиологии ОРВИ

Показатель	Общее число пациентов с гриппом n = 22	Общее число пациентов с АДВИ, n = 20	Общее число пациентов с н/э ОРВИ, n = 34	Достоверность (p)
ИФН- $\alpha$ сывороточный, пг/мл	$18,92 \pm 5,8$	$3,8 \pm 1,6$	$5,4 \pm 1,7$	$p < 0,05$
ИФН- $\alpha$ спонтанный, пг/мл	$0,9 \pm 0,3$	$0,2 \pm 0,1$	$0,69 \pm 0,3$	$p > 0,05$
ИФН- $\alpha$ индуцированный, пг/мл	$256,9 \pm 31,9$	$302,4 \pm 36,4$	$253,1 \pm 34,18$	$p > 0,05$
ИФН- $\gamma$ сывороточный, пг/мл	$5,5 \pm 4,4$	$19,8 \pm 10,1$	$3,85 \pm 1,85$	$p > 0,05$
ИФН- $\gamma$ спонтанный, пг/мл	$1,4 \pm 0,6$	$22 \pm 12,8$	$13,93 \pm 12,71$	$p > 0,05$
ИФН- $\gamma$ индуцированный, пг/мл	$89,4 \pm 29,7$	$105,7 \pm 51,8$	$219,2 \pm 57,3$	$p > 0,05$
ИЛ-8 сывороточный, г/л	$6,3 \pm 0,9$	$6,17 \pm 0,87$	$8,05 \pm 1,76$	$p > 0,05$
Ig A секреторный, г/л	$2,25 \pm 0,6$	$1,76 \pm 0,32$	$2,53 \pm 1,45$	$p > 0,05$
Примечание: $p < 0,05$ – достоверность различий между показателями				

Результаты корреляционного анализа взаимосвязи клинических параметров с данными лабораторных исследований, представлены в таблицах 3.8 и 3.9.

Сывороточный ИФН- $\alpha$  имеет слабые корреляции с лихорадкой  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  ( $r=0,3$ ), снижением аппетита ( $r=0,3$ ), заложенностью носа ( $r=0,23$ ), частым чихом ( $r=0,27$ ) и резью в глазах ( $r=0,27$ ).

Показатель сывороточного ИФН- $\gamma$  имеет слабую корреляцию с температурой ( $r=0,31$ ), а индуцированный ИФН- $\gamma$  имеет выраженную обратную корреляцию с ЧСС ( $r=-0,41$ ), слабые отрицательные корреляции с температурой ( $r=-0,29$ ), зудом в носу ( $r=-0,31$ ), миалгией ( $r=-0,39$ ), головной болью ( $r=-0,26$ ).

Такие клинические симптомы, как зуд слизистых ( $r=0,5$ ), выделения из носа ( $r=0,49$ ) и головная боль ( $r=0,41$ ) имеют прямую корреляцию с уровнем Т-хелперов (CD4+), а цитотоксические лимфоциты (CD8+) имеют выраженную обратную корреляцию с лихорадкой  $<38^{\circ}\text{C}$  ( $r=-0,6$ ), снижением аппетита ( $r=-0,48$ ) и миалгией ( $r=-0,62$ ).

CD56+ имеет выраженную корреляцию с систолическим ( $r=0,5$ ) и диастолическим ( $r=0,49$ ) АД, и выраженную обратную корреляцию с зудом в носу ( $r=-0,44$ ).

Таблица 3.8. Корреляционные взаимосвязи клинических симптомов с показателями интерферонового статуса

Показатель	ИФН- $\alpha$			ИФН- $\gamma$		
	Сывороточный	Спонтанный	Индукцированный	Сывороточный	Спонтанный	Индукцированный
<b>ЧСС</b>	0,03	0,07	0,04	0,00	-0,13	-0,41
<b>Частота дыхания</b>	-0,23	-0,06	0,16	-0,23	-0,11	0,05
<b>Лихорадка <math>&lt;38^{\circ}\text{C}</math></b>	0,06	0,06	0,03	0,31	0,13	-0,29
<b>Лихорадка <math>\geq 38^{\circ}\text{C}</math></b>	0,3	0,17	0,13	0,16	0,14	-0,14
<b>Слабость, вялость</b>	0,21	0,21	0,10	-0,13	-0,09	-0,19
<b>Снижение аппетита</b>	0,3	0,21	0,09	-0,05	-0,06	-0,19
<b>Заложенность носа</b>	0,23	0,12	0,07	-0,12	-0,08	-0,14
<b>Выделения из носа</b>	0,06	-0,11	0,00	-0,01	-0,01	-0,17
<b>Зуд в носу</b>	-0,01	-0,21	-0,09	-0,02	-0,09	-0,31
<b>Першение/боль в горле</b>	-0,14	-0,17	-0,14	0,05	0,12	-0,08
<b>Охриплость</b>	0,14	0,03	0,07	0,16	0,06	0,14
<b>Кашель</b>	0,07	0,08	-0,11	-0,02	0,03	-0,10
<b>Чихание</b>	0,27	-0,06	-0,08	-0,04	-0,06	-0,10
<b>Миалгия</b>	0,19	0,05	0,00	0,01	-0,19	-0,39
<b>Головная боль</b>	0,17	0,11	0,04	0,01	0,01	-0,26
<b>Боль в груди</b>	0,13	0,01	-0,05	0,00	-0,17	-0,12
<b>Резь в глазах</b>	0,27	0,15	-0,14	-0,03	-0,09	-0,15

Уровень НК-Т-клеток (CD16+CD56+) имеет выраженную положительную корреляцию с показателем артериального давлением ( $r=0,55$ ). ЧСС ( $r=0,57$ ) и отрицательную корреляцию с температурой ( $r=-0,53$ ), заложенностью носа

( $r=-0,53$ ), першением в горле ( $r=-0,66$ ), сильную обратную корреляцию с зудом в носу ( $r=-0,75$ ).

ИРИ коррелирует с температурой ( $r=0,44$ ), выделениями из носа ( $r=0,44$ ), миалгией ( $r=0,41$ ).

Значимых корреляционных взаимосвязей клинических симптомов с показателями ИЛ-8, секреторных ИЛ-8 и IgA, CD118+, CD119+, а также с сывороточными иммуноглобулинами не выявлено в ходе статистического анализа.

Таблица 3.9. Корреляционные взаимосвязи клинических симптомов с показателями иммунного статуса

Показатель	CD4+	CD8+	CD4\CD8	CD8+	НК – Т-клетки	CD56+
<b>ЧСС</b>	0,24	-0,40	0,35	0,39	-0,15	-0,17
<b>АД систолическое</b>	-0,19	0,01	-0,16	-0,55	-0,18	0,5
<b>АД диастолическое</b>	-0,37	-0,07	-0,30	-0,32	-0,17	0,49
<b>Частота дыхания</b>	0,04	0,02	-0,01	-0,03	-0,14	-0,16
<b>Лихорадка &lt;math&gt; &lt;38^0\text{C}&lt;/math&gt;</b>	0,38	-0,6	0,44	0,00	-0,53	-0,01
<b>Лихорадка <math>\geq 38^0\text{C}</math></b>	0,28	-0,23	0,17	-0,22	-0,12	0,02
<b>Слабость, вялость</b>	0,26	-0,22	0,12	0,51	-0,26	-0,14
<b>Снижение аппетита</b>	0,36	-0,48	0,32	0,25	-0,04	0,06
<b>Заложенность носа</b>	0,27	-0,12	0,40	0,04	-0,53	-0,18
<b>Выделения из носа</b>	0,49	-0,08	0,44	0,24	-0,37	-0,32
<b>Зуд в носу</b>	0,5	-0,16	0,45	0,24	-0,75	-0,44
<b>Першение/ боль в горле</b>	0,12	-0,11	0,04	0,04	-0,66	-0,31
<b>Охриплость</b>	0,17	0,18	0,15	-0,06	-0,17	-0,07
<b>Кашель</b>	0,18	0,13	0,11	0,15	-0,42	0,03
<b>Чихание</b>	0,32	-0,05	0,26	0,52	-0,32	-0,29
<b>Миалгия</b>	0,34	-0,62	0,41	0,19	-0,38	-0,18
<b>Головная боль</b>	0,41	-0,39	0,25	0,31	-0,23	-0,33
<b>Боль в груди</b>	0,00	-0,14	0,05	0,12	-0,17	-0,02
<b>Резь в глазах</b>	0,22	0,00	0,05	0,14	0,10	0,01

Таким образом, корреляционный анализ клинических и лабораторных параметров выявил выраженную взаимосвязь параметров уровня НК-Т-клеток с ЧСС и показателями артериального давления, при этом отмечается выраженная отрицательная корреляция с температурой, першением в горле, заложенностью и зудом в носу. Выраженность интоксикационного синдрома отрицательно взаимосвязана с уровнем цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+). Корреляцион-

ный анализ определил статистически значимые корреляции ИФН-статуса с лихорадкой, респираторным симптомами, интоксикацией. При этом выявлены достоверные разной направленности корреляционные взаимосвязи клинических проявлений с показателем иммунорегуляторного индекса и с уровнями ЕК, НК-Т-клеток.

### 3.3 Состояние иммунного статуса и интерфероновой системы у условно здоровых лиц, формирующих организованные коллективы

Для корректного анализа лабораторных показателей у лиц из организованных воинских коллективов после получения подписанного добровольного согласия было проанкетировано 322 условно здоровых. После обследования была сформирована группа условно здоровых ( $n=30$ ), сопоставимых по возрасту, срокам призыва и условиями проживания [52].

Средние значения показателей клинического анализа крови в группе условно здоровых отражены в таблице 3.10.

Таблица 3.10. Референсные значения показателей общего анализа крови в группе условно здоровых

Показатель	Группа условно здоровых ( $n=30$ )	Общепринятые референсные значения у взрослых	Достоверность (р)
Эритроциты, $10^{12}/л$	$4,75 \pm 0,08$	4-5,1	$p > 0,05$
Гемоглобин, г/л	$146,3 \pm 2,32$	130-160	$p > 0,05$
Гематокрит, %	$43,11 \pm 0,66$	34,3-46,6	$p > 0,05$
Тромбоциты, $10^3/л$	$227,61 \pm 20,75$	180-400	$p > 0,05$
Лейкоциты, $10^9/л$	$7,3 \pm 0,54$	4-9	$p > 0,05$
Нейтрофилы крови (%)	$65,69 \pm 1,71$	47-72	$p > 0,05$
Лимфоциты крови (%)	$26,46 \pm 1,92$	18-40	$p > 0,05$
Моноциты крови (%)	$7,85 \pm 0,41$	2-9	$p > 0,05$

Таким образом, параметры клинического анализа крови у условно здоровых не отличались от референсных значений взрослой популяции в целом.

При анализе результатов расширенного иммунологического исследования, включающее интерфероновый и иммунный статусы при отсутствии жалоб и клинических проявлений ОРВИ у условно здоровых, выявлено: нарушения интерфероновой системы, естественных киллеров (CD16<sup>+</sup>), иммунорегуляторного индекса (ИРИ) относительно референсных значений для взрослого населения. Лица, имеющие отклонение ИРИ меньше 1 (N= 1,5-2,5) в момент скрининга, были исключены из группы условно здоровых. У группы условно здоровых отмечается активация нормальных киллеров (CD16<sup>+</sup>, CD56<sup>+</sup>), так CD16<sup>+</sup> ниже референсных значений у взрослых и составляет  $10,38 \pm 1,21$ . Это относительное снижение компенсируется активацией НК – Т-клеток и Т-хелперов. Средние значения показателей иммунного статуса в группе условно здоровых отражены в таблице 3.11.

Таблица 3.11. Референсные значения показателей иммунного статуса в группе условно здоровых

Показатели	Группа условно здоровых (n=30)	Общепринятые референсные значения у взрослых	Достоверность (p)
CD3+, %	$71,00 \pm 4,92$	55-75	p> 0,05
CD4+, %	$42,92 \pm 7,24$	35-60	p> 0,05
CD8+, %	$25,85 \pm 6,26$	12-30	p> 0,05
CD4+/CD8+	$1,85 \pm 0,97$	1.5-2.6	p> 0,05
CD19+, %	$15,69 \pm 4,63$	5-15	p> 0,05
CD16+, %	$10,38 \pm 4,37$	12-25	p> 0,05
CD56+, %	$5,31 \pm 3,82$	0-5	p> 0,05
CD118+, %	$67,54 \pm 5,29$	75-80	p> 0,05
CD119+, %	$77,15 \pm 6,44$	80-85	p> 0,05
Ig M сывороточный, г/л	$0,8 \pm 0,06$	0,4-2,3	p> 0,05
Ig G сывороточный, г/л	$14,16 \pm 2,2$	7,0-16,0	p> 0,05
Ig A сывороточный, г/л	$2,3 \pm 0,11$	0,7-4,0	p> 0,05

Таким образом, отмечено снижение адаптивного иммунитета в сроки до 3 месяцев службы с тенденцией к нормализации показателей иммунитета к 6 месяцу воинской службы, что согласуется с данными других исследователей [52]. В ходе обследования выявлены нарушения в интерфероновом статусе с угнете-

нием продукции индуцированного ИФН- $\alpha$  I степени выраженности. Средние показатели индуцированного ИФН- $\alpha$  у условно здоровых ниже общепринятых референсных значений и составили в среднем 200 пг/мл ДИ [53,4; 600,5]. По результатам обследований интерферонового статуса у группы условно здоровых определены референсные значения. Средние показатели сывороточного, спонтанного, индуцированных ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$  в группе условно здоровых представлены в таблице 3.12.

Таблетка 3.12 Показатели цитокинового статуса в группе условно здоровых

Параметры		Группа условно здоровых (n=30)	Общепринятые референсные значения у взрослых	Достоверность (p)
ИФН альфа, пг/мл	сывороточный	4,15 ± 1,8	2-8	p> 0,05
	спонтанный	0,3 ± 0,2	< 2	p> 0,05
	индуцированный	200 ± 27,83	640–1280	<b>p&lt; 0,01</b>
ИФН гамма, пг/мл	сывороточный	0	0	p> 0,05
	спонтанный	0	0	p> 0,05
	индуцированный	189,41 ± 45,35	128–256	p> 0,05
ИЛ8, пг/мл	сывороточный	3,43 ± 0,5	2,5-6	p> 0,05
	секреторный	22,15 ± 6,7	< 62	p> 0,05
Ig A, г/л	секреторный	1,68 ± 0,4	0,7 – 4,0	p> 0,05

Полученные в группе условно здоровых показатели гуморального иммунитета не дают отклонения от общепринятых референсных значений, что говорит об отсутствии острой формы инфекции.

Таким образом, в основной группе наблюдения этиология ОРВИ была расшифрована у 62,1% больных, а у 34 (37,9%) возбудитель не идентифицирован. Основную долю в этиологической структуре заболеваемости занимали грипп (39,3%), аденовирусная инфекция (35,6%), риновирусы (14,3%). В основной группе наблюдения отмечено, что такие симптомы, как повышение температуры, головная боль, заложенность носа и сухой кашель присутствовали у всех пациентов, степень выраженности симптомов зависела от этиологии. Яв-

ления ринита в 100% случаев отмечали пациенты с гриппом типа В, тогда как больные риновирусной инфекцией отмечали данные симптом в 75%. Чаще всего пациенты с гриппом и риновирусной инфекцией отмечали частый чих и зуд в носу. Большинство пациентов жаловались на першение в горле, а больные с гриппом типа В и риновирусной инфекцией в 100% случаев предъявляли эти жалобы. Интоксикационный и катаральный синдромы наиболее выражены у больных с гриппом типа А и В. У больных неосложненными формами ОРВИ выявлено достоверное повышение уровня моноцитов в сравнении с группой условно здоровых, значимое повышение уровня лейкоцитов и палочкоядерных нейтрофилов у пациентов с гриппом. Анализ цитокиновой системы показал увеличение концентрации индуцированного ИФН- $\alpha$ , секреторного и сывороточного ИЛ-8 у больных ОРВИ в сравнении с группой условно здоровых, а у больных с гриппом достоверно повышен уровень сывороточного ИФН- $\alpha$  по сравнению с группой условно здоровых. Изменение вышеперечисленных параметров свидетельствует о течении острого инфекционного процесса. У группы условно здоровых выявлено снижение Т-хелперов ( $CD4^+$ ) и естественных киллеров ( $CD16^+$ ), угнетение продукции индуцированного ИФН- $\alpha$  I степени выраженности в 100% случаев в первые 3 месяца формирования организованных воинских коллективов, что говорит о нарушении механизмов адаптации, способствующих снижению резистентности организма и возможному инфицированию ОРВИ. По результатам исследования интерферонового статуса определены референсные значения для группы условно здоровых. Средние показатели индуцированного ИФН- $\alpha$  составили в среднем 200 пг/мл.

## ГЛАВА 4. ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ И ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ ЛЕЧЕНИЯ ОРВИ

### 4.1 Оценка динамики клинико-лабораторных параметров в зависимости от вида терапии ОРВИ

В зависимости от вида противовирусной терапии пациенты были случайным образом распределены в 3 группы. Группа 1 в составе комплексного лечения получала в течение 5 дней комбинацию рекомбинантного человеческого ИФН- $\alpha$ -2b в виде суппозиториев (ректально) по 1млн ЕД 2 раза и геля (интраназально) 36000 МЕ 3 раза в сутки, во 2-ой группе курсом на 5 дней назначен Виферон в суппозиториях по 1млн ЕД 2 раза в сутки, а больные в группе 3 в течение 5 дней получала умифеновир по 200 мг 4 раза в сутки.

У пациентов с неосложненными формами ОРВИ из группы 1 (n=30) до начала лечения определены наиболее частые клинические симптомы болезни, которые представлены на рисунке 4.1.

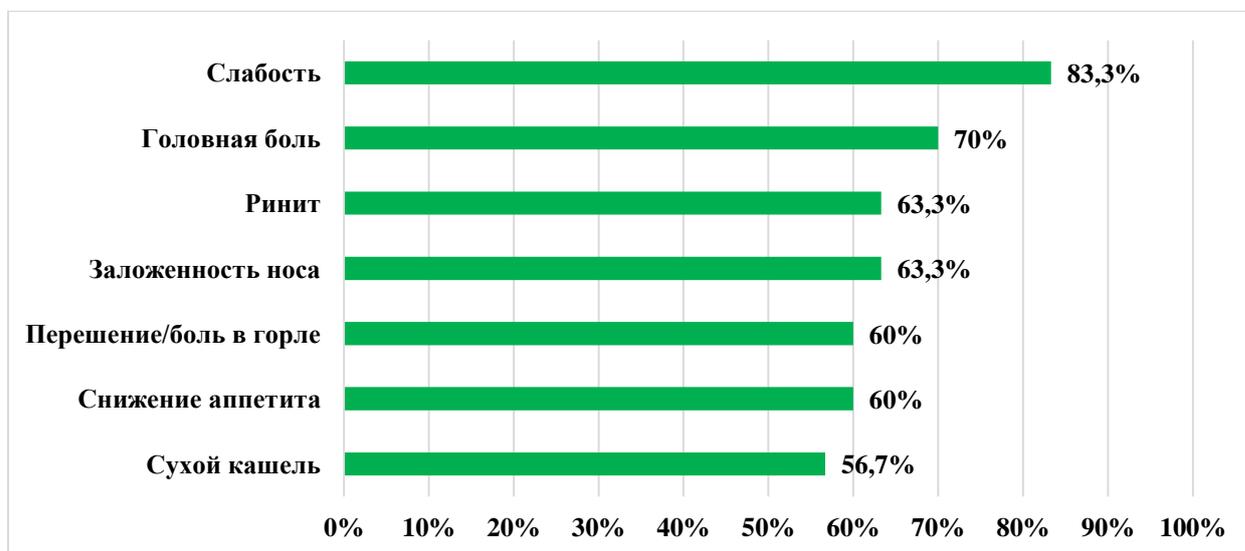


Рисунок 4.1. Основные клинические признаки при поступлении пациентов с ОРВИ в группу приема комбинированной схемы рекомбинантным ИФН- $\alpha$ -2b

В 83,3 % случаев отмечался выраженный интоксикационный синдром, частыми жалобами были слабость (83,3%), головная боль (70%), явления ринита и заложенность носа (63,3%), першение/боль в горле и снижения аппетита (60%), сухой кашель (56,7%). Сумма баллов выраженности симптомов до начала лечения по мультипараметрической таблице составила  $16,0 \pm 4,7$ .

В этиологической структуре регистрировали грипп типа А и аденовирусную инфекцию – по 6 (20%) и 5 (16,7%) пациентов соответственно, риновирус обнаружен у 3 (10%) больных, парагрипп и грипп типа В выявлены по 1 человеку (3,3%). Идентифицировать вирус не удалось в 14 (46,7%) случаев.

На момент выписки в группе 1 общий балл по дневнику самоконтроля составил  $1,7 \pm 1,5$ . Ретроспективный анализ верификации возбудителя ОРВИ в этой группе выявил элиминацию в 90% случаев. При этом элиминация вирусов гриппа после лечения произошла в 100% случаев. При этом у шести пациентов (20%) с гриппом типа А наблюдались остаточные явления по 1 баллу (заложенность носа, кашель, першение в горле), у пациента с гриппом типа В сохранялось першение в горле. При отсутствии явных клинических проявлений у пациента с парагриппом возбудитель оставался при выписке, у пациентов с аденовирусной инфекцией элиминация вируса наблюдалась в 80% случаев. У одного пациента из трех с риновирусной инфекцией не произошла элиминация, у троих (10%) оставались слабовыраженные явления заложенности носа и ринореи, першения в горле, сухого кашля. У 11 пациентов с неуточненной этиологией ОРВИ наблюдались остаточные явления серозных выделений из носа, сухого кашля, першения в горле по 1-2 балла. Эрадикация вирусов ОРВИ в этой группе достигнута на момент выписки в 27 случаях (90%).

В группе 2 (n=30) до начала терапии в 70 % случаев отмечался выраженный интоксикационный синдром, частыми жалобами (рисунок 4.2) были головная боль и заложенность носа (76,7%), явления ринита (63,3%), снижения аппетита (60%), сухой кашель (56,7%). У 63,3 % больных отмечалось повышение

температуры тела до 38<sup>0</sup>С. Сумма баллов выраженности симптомов до начала лечения по мультипараметрической таблице составила  $16,8 \pm 4,2$ .

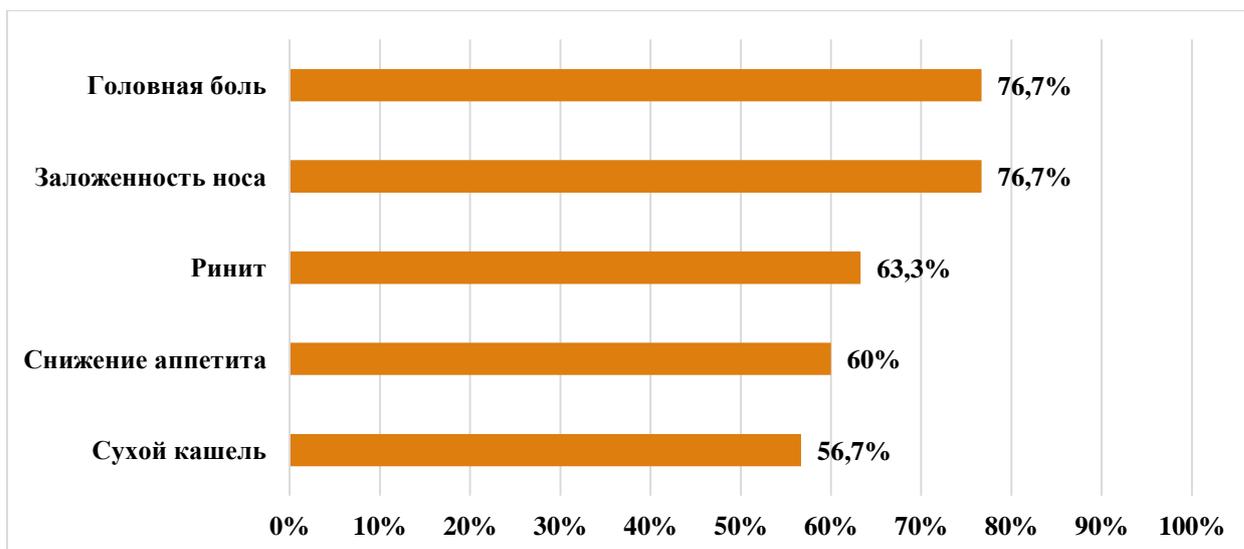


Рисунок 4.2 Основные клинические признаки при поступлении пациентов с ОРВИ в группе приема рекомбинантного ИФН- $\alpha$ -2b в суппозиториях

В этиологической структуре в группе 2 регистрировали аденовирусную инфекцию у 11 (36,7%) пациентов, грипп типа А и В выявлены у 5 (16,7%) и 3 (10%) пациентов соответственно, риновирус обнаружен у 2 (6,7%) больных, идентифицировать вирус не удалось в 7 (23,3%) случаях.

На момент выписки в группе 2 общий бал по дневнику самоконтроля составил  $1,6 \pm 1,2$ . Ретроспективный анализ повторного ПЦР-исследования из носо- и ротоглотки в период ранней реконвалесценции показал элиминацию вируса гриппа типа А и В в 100% случаев. При этом у трех (10%) пациентов с гриппом типа А наблюдались остаточные явления по 1 баллу (заложенность носа, кашель, першение в горле). При отсутствии явных клинических проявлений на момент выписки ПЦР-результат был положительным у одного из двух пациентов с риновирусной инфекцией, и у пациента с микст-инфекцией (АД-ВИ+риновирусная инфекция) на аденовирус. На момент выписки наблюдались остаточные явления в виде першения в горле и сухого кашля у 7 из 11 пациентов с аденовирусной инфекции, повторный ПЦР-анализ обнаружил отсутствие

элиминации у этих больных (7/64%). Эрадикация вирусов ОРВИ в этой группе достигнута на момент выписки у 21 пациента (70%).

Группа пациентов 3 (n=30) до начала лечения в 76,7% случаев отмечался выраженный интоксикационный синдром, частыми жалобами были слабость (83,3%), головная боль (76,7%), явления ринита и заложенность носа (70%), першение/боль в горле и снижения аппетита (63,3%), сухой кашель (60%), повышение температуры тела до 38<sup>0</sup>С (60%). Сумма баллов выраженности симптомов до начала лечения по мультипараметрической таблице составила 16,0 ± 5,0. Наиболее часто встречающиеся жалобы в этой группе представлены на рисунке 4.3.

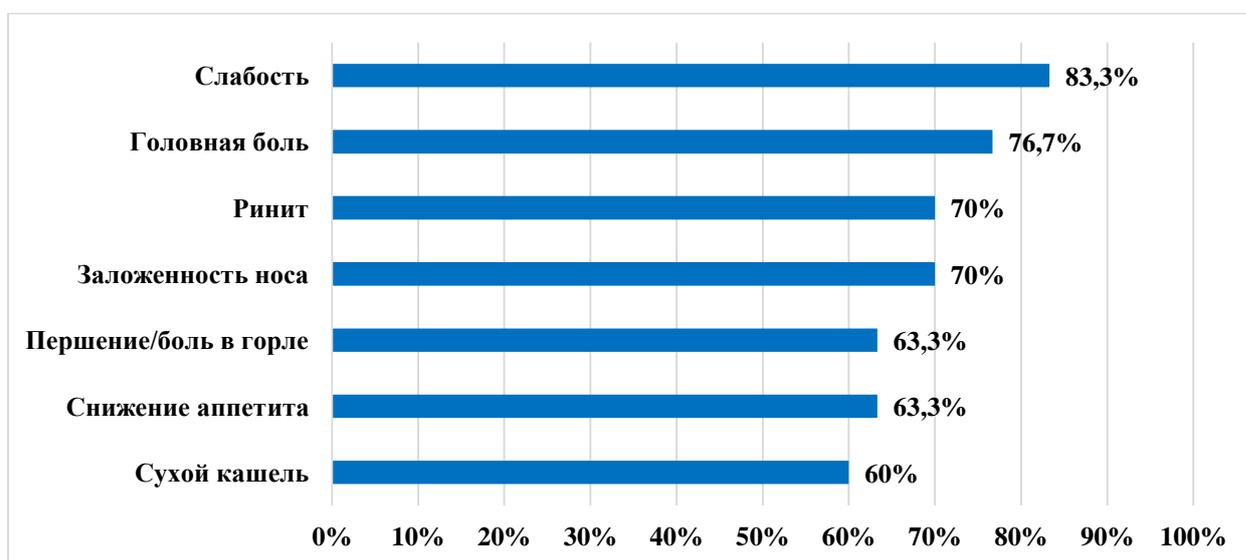


Рисунок 4.3 Основные клинические признаки при поступлении пациентов с ОРВИ в группе приема умифеновир

В этиологической структуре регистрировали грипп типа А и аденовирусную инфекцию – по 4 (13,4 %) пациентов, риновирус и грипп типа В обнаружен у 3 (10%) больных, метапневмовирус выявлен у 1 человека (3,3%). ОРВИ сочетанной этиологии обнаружено у 2 пациентов: 1 больной с АДВИ и метапневмовирусом, 1 случай АДВИ и грипп типа В. Идентифицировать вирус не удалось в 13 (43,3%) случаев.

На момент выписки в группе 3 общий бал по дневнику самоконтроля составил 1,7 ± 1,7. У всех пациентов с гриппом типа А, метапневмовирусом после

лечения вирус элиминировал, при этом у двух пациентов с гриппом типа А наблюдались остаточные явления по 1-2 балла в виде заложенности носа, сухой кашель и скудных выделений из носа. У одного пациента из трех с гриппом типа В элиминация вируса по данным ПЦР не произошла, отмечались остаточные явления в виде редкого сухого кашля. У двух (6,7%) пациентов аденовирусной инфекцией элиминация вируса не наблюдалась, при этом остаточные явления отсутствовали. У пациента с микст-инфекцией (аденовирусная инфекция + метапневмовирус) после лечения сохранялась репликация аденовируса и редкий сухой кашель. У двух пациентов с неуточненной этиологией ОРВИ наблюдались остаточные явления в виде серозных выделений и заложенности носа, першения в горле, охриплости и редкого сухого кашля по 1-2 балла. Эрадикация вирусов ОРВИ в этой группе достигнута на момент выписки в 25 случаях (83,3%).

Проведен анализ длительности симптомов в зависимости от схемы терапии (Таблица 4.1).

Таблица 4.1. Длительность симптомов у пациентов исследуемых групп в зависимости от терапии

Симптомы	Группа 1 (n=30)	Группа 2 (n=30)	Группа 3 (n=30)
Температура	2,1±0,9	2,5±1,1	2,4±1,0
Слабость, вялость	2,0±1,3	2,1±1,5	2,7±1,5
Снижение аппетита	1,0±1,0	1,6±0,2	1,7±1,4
Заложенность носа	4,0±1,0	4,2±1,0	3,3±2,0
Выделения из носа	3,8±1,6	3,2±1,0	3,0±0,4
Зуд в носу	1,2±1,3	1,3±0,3	0,7±1,1
Першение/боль в горле	3,0±1,9	3,7±1,0	2,7±1,7
Охриплость	0,4±0,7	0,4±0,6	0,7±1,0
Кашель	4,2±1,6	5,0±0,8	3,4±2,3
Головная боль	1,5±1,2	2,0±0,7	2,1±1,2
Резь в глазах	0,5±0,8	0,2±0,4	0,8±1,2
Сумма баллов МПТ до лечения	16,0 ± 4,7	16,8 ± 4,2	16,0 ± 5,0
Сумма баллов МПТ после лечения	<b>1,7± 1,5*</b>	<b>1,6 ± 1,2*</b>	<b>1,7 ± 1,7*</b>
Примечание: * - p<0,05– достоверность различий между показателями суммы баллов МПТ до и после лечения в группах наблюдения			

Во всех группах выраженность клинической картины ОРВИ до начала лечения не имела достоверных различий, что отражено в сумме баллов мультипараметрической таблицы до лечения. По длительности симптомов ОРВИ мы также не выявили достоверных различий между сравниваемыми группами. Во всех группах наблюдения отмечено значимое снижение суммы баллов по мультипараметрической таблице после лечения в сравнении с показателями до лечения ( $p < 0,05$ ) независимо от схемы лечения.

Проведен анализ клинической эффективности различных схем терапии в трех группах сравнения в зависимости от исходного уровня индуцированного ИФН-альфа более 200 и менее 200 пг/мл, представленный на рисунке 4.4.

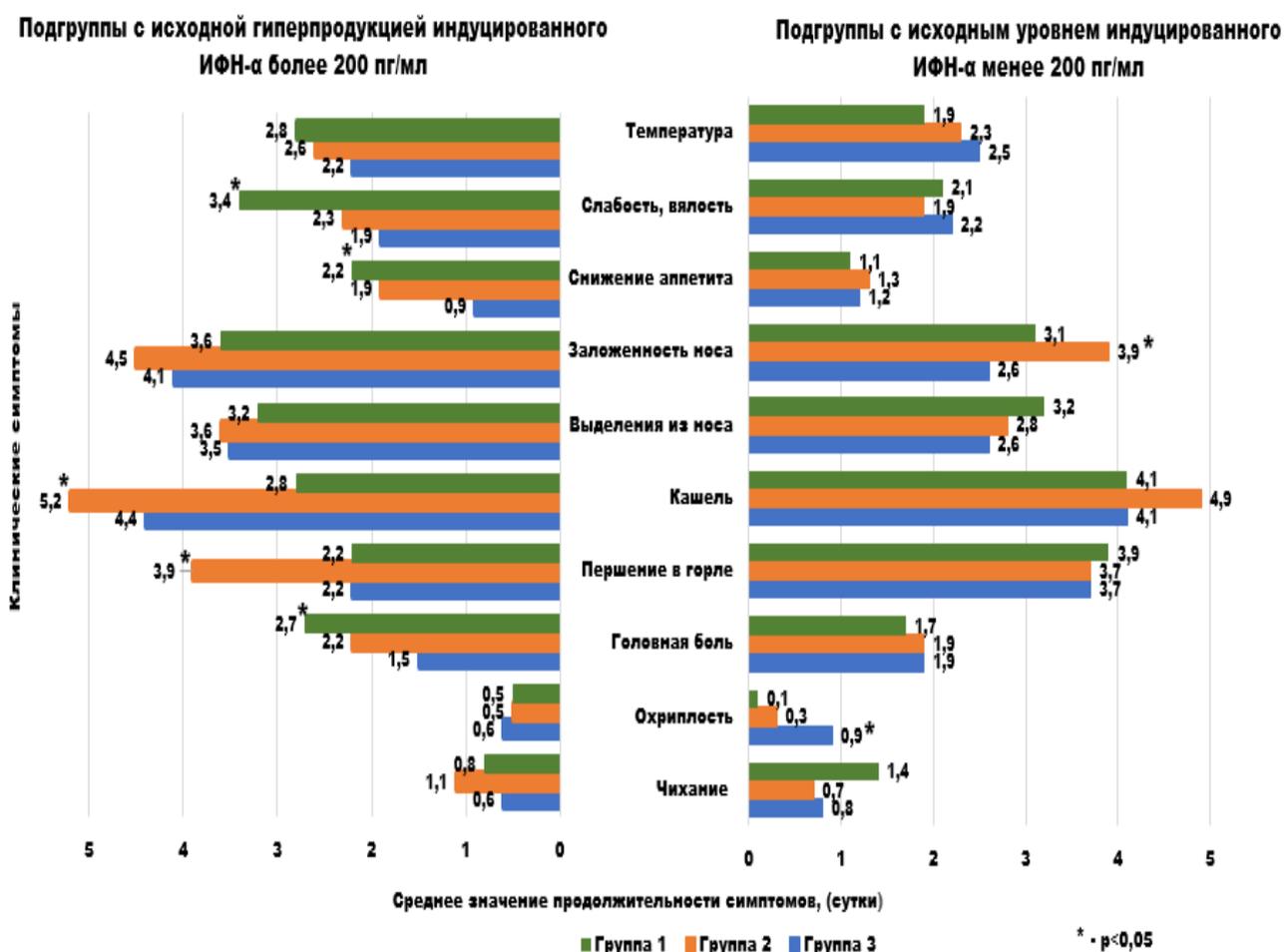


Рисунок 4.4 Длительность клинических симптомов в зависимости от схемы терапии ОРВИ в зависимости от исходного уровня индуцированного ИФН-альфа

При сравнительном анализе длительности симптомов ОРВИ в зависимости от схемы лечения выявлено, что в подгруппе с исходной гиперпродукцией индуцированного ИФН- $\alpha$  значимое сокращение длительности кашля в группе 1 по отношению к группе 2 ( $p < 0,05$ ) на фоне более длительно сохраняющихся симптомов интоксикации (слабости, снижение аппетита, головной боли) по отношению к группам 2 и 3 ( $p < 0,05$ ). У пациентов с исходной депрессией индуцированного ИФН- $\alpha$  в группе 2 более длительно сохраняется заложенность носа ( $p < 0,05$ ) и наблюдается тенденция к более длительному сохранению кашля по отношению к другим группам сравнения. В группе приема комбинированной терапии рекомбинантным ИФН- $\alpha$ -2b наблюдается наиболее значительное сокращение длительности охриплости, особенно по отношению к группе приема умифеновира ( $p < 0,05$ ).

Все пациенты были выписаны на 5-7 день госпитализации при полном клиническом выздоровлении и отсутствии осложнений. Во всех группах наблюдения, независимо от схем терапии, не наблюдалось полной эрадикации вируса в 100% случаев.

Пациенты всех групп были распределены в подгруппы в зависимости от уровня индуцированного ИФН- $\alpha$  – выше или ниже 200 пг/мл.

Параметры клинического анализа крови после лечения в зависимости от схем терапии ОРВИ в подгруппах с исходной гиперпродукцией индуцированного ИФН- $\alpha$  более 200 пг/мл представлены на рисунке 4.5. Сравнительный анализ параметров клинического анализа крови после лечения выявил значимое снижение уровня лейкоцитов в группе 2 по сравнению с группой 1 ( $p < 0,05$ ), значимое снижение уровня палочкоядерных нейтрофилов после лечения во всех группах не зависимо от схемы лечения.

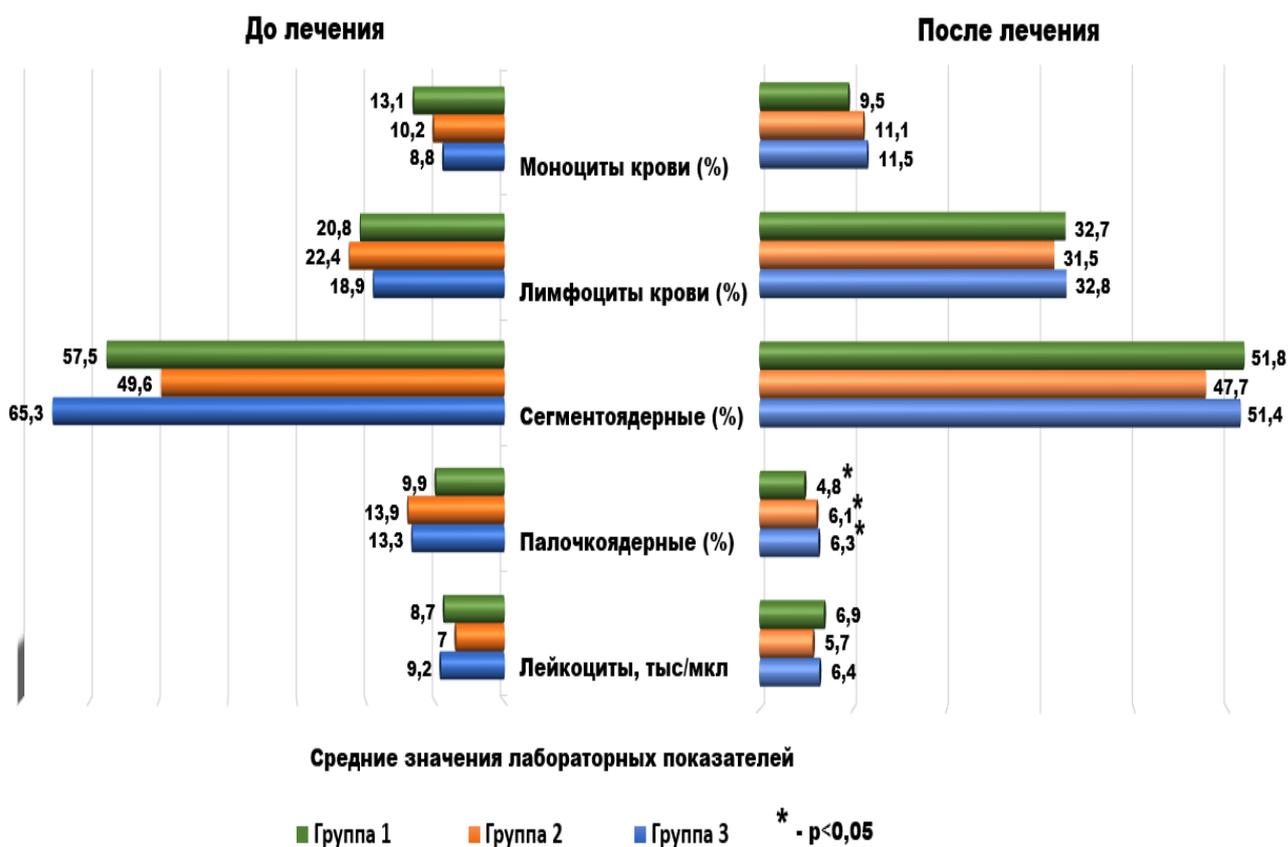


Рисунок 4.5 Основные параметры клинического анализа крови после лечения в подгруппах с исходной гиперпродукцией индуцированного ИФН- $\alpha$  более 200 пг/мл

Параметры клинического анализа крови после лечения в зависимости от схем терапии ОРВИ в подгруппах с исходным уровнем индуцированного ИФН- $\alpha$  менее 200 пг/мл представлены на рисунке 4.6.

Во всех группах в подгруппах с исходным уровнем индуцированного ИФН- $\alpha$  менее 200 пг/мл после лечения отмечается выраженное снижение уровня сегментоядерных нейтрофилов и повышенный уровень лимфоцитов, что свидетельствует о вирусной этиологии заболевания. Отмечается значительное повышения уровня моноцитов и снижение уровня палочкоядерных нейтрофилов после лечения в группе приема умифеновира.

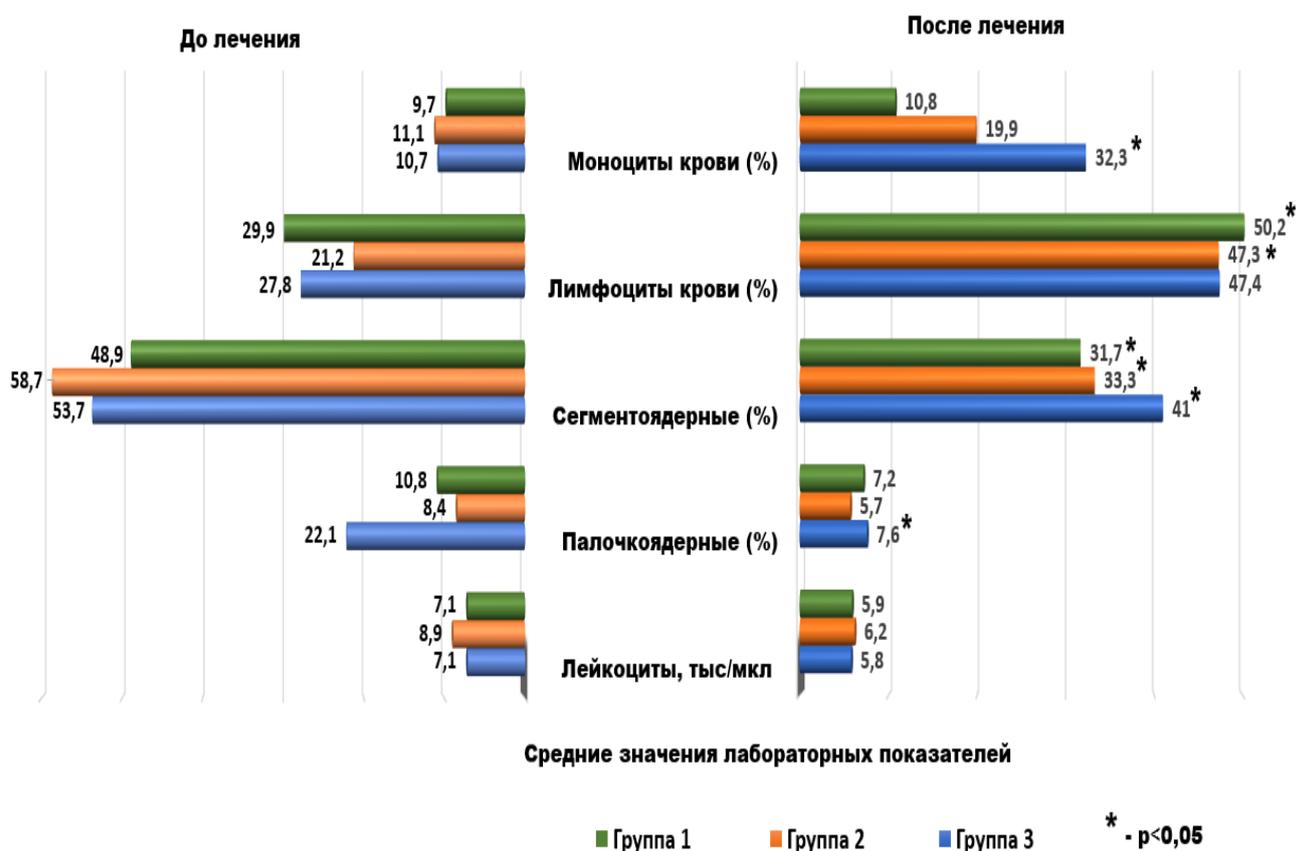


Рисунок 4.6 Основные параметры клинического анализа крови после лечения в подгруппах с исходным уровнем индуцированного ИФН- $\alpha$  менее 200 пг/мл

Таким образом, в клиническом анализе крови у пациентов с исходной гиперпродукцией индуцированного ИФН- $\alpha$  более 200 пг/мл в группе 2 отмечено наибольшее снижение уровня лейкоцитов по отношению к группе 1, у пациентов с исходным уровнем индуцированного ИФН- $\alpha$  менее 200 пг/мл - снижение уровня сегментоядерных нейтрофилов и повышенный уровень лимфоцитов у всех пациентов независимо от этиологии.

#### 4.2. Сравнительный анализ состояния цитокиновой системы у больных неосложненными формами ОРВИ в зависимости от вида терапии

Сравнительный анализ состояния цитокиновой системы в зависимости от вида противовирусной терапии проводили с учетом полученной нами условной

нормы уровня индуцированного ИФН- $\alpha$  равной 200 пг/мл (см. Глава 3) и пациенты в группах наблюдения были разделены на подгруппы по уровню индуцированного ИФН- $\alpha$  более и менее 200 пг/мл.

У пациентов группы 1 средние значения уровня ИФН- $\alpha$  составили -  $404,2 \pm 30,6$  пг/мл и  $105,6 \pm 12,8$  пг/мл соответственно, разница статистически значима ( $p < 0,01$ ). При оценке интерферонового статуса в подгруппе менее 200 пг/мл отмечается выраженная тенденция к снижению уровня сывороточного, спонтанного, индуцированного ИФН- $\gamma$  и достоверное снижение уровня сывороточного Ig A  $1,7 \pm 0,3$  ( $p < 0,05$ ). При этом не выявлено различий по уровню показателей местного и системного ИЛ-8 и секреторного Ig A (таблица 4.4).

Таблица 4.2 Показатели иммунного статуса в подгруппах, получающих комбинированную терапию рекомбинантным ИФН- $\alpha$ -2b

Показатель	Подгруппа с уровнем индуцированного ИФН- $\alpha$ > 200 пг/мл	Подгруппа с уровнем индуцированного ИФН- $\alpha$ < 200 пг/мл	Достоверность, (p)
ИФН- $\alpha$ сывороточный, пг/мл	$3,6 \pm 1,2$	$15,7 \pm 7,0$	$p > 0,05$
ИФН- $\alpha$ спонтанный, пг/мл	$0,6 \pm 0,2$	0	
ИФН- $\alpha$ индуцированный, пг/мл	<b><math>404,2 \pm 30,6</math></b>	<b><math>105,6 \pm 12,8</math></b>	<b><math>p &lt; 0,01</math></b>
ИФН- $\gamma$ сывороточный, пг/мл	$10,2 \pm 6,0$	0	
ИФН- $\gamma$ спонтанный, пг/мл	$2,2 \pm 1,3$	$0,2 \pm 0,1$	$p > 0,05$
ИФН- $\gamma$ индуцированный, пг/мл	$174,4 \pm 38,2$	$99,5 \pm 17,1$	$p > 0,05$
ИЛ-8 сывороточный, г/л	$7,0 \pm 0,9$	$10,8 \pm 3,4$	$p > 0,05$
ИЛ-8 секреторный, г/л	$54,1 \pm 14,9$	$32,5 \pm 6,8$	$p > 0,05$
Ig A секреторный, г/л	$2,9 \pm 0,9$	$1,5 \pm 0,3$	$p > 0,05$
Ig A, г/л	<b><math>2,8 \pm 0,2</math></b>	<b><math>1,7 \pm 0,3</math></b>	<b><math>p &lt; 0,05</math></b>
Ig M, г/л	$1,2 \pm 0,1$	$1,1 \pm 0,1$	$p > 0,05$
Ig G, г/л	$14,1 \pm 0,9$	$12,7 \pm 0,3$	$p > 0,05$
Примечание: $p < 0,05$ – достоверность различий между показателями			

У пациентов группы 1 в подгруппе с исходной гиперпродукцией индуцированного ИФН- $\alpha$  после лечения выявили достоверное снижение сывороточного и индуцированного ИФН- $\alpha$ . (Рисунок 4.7)

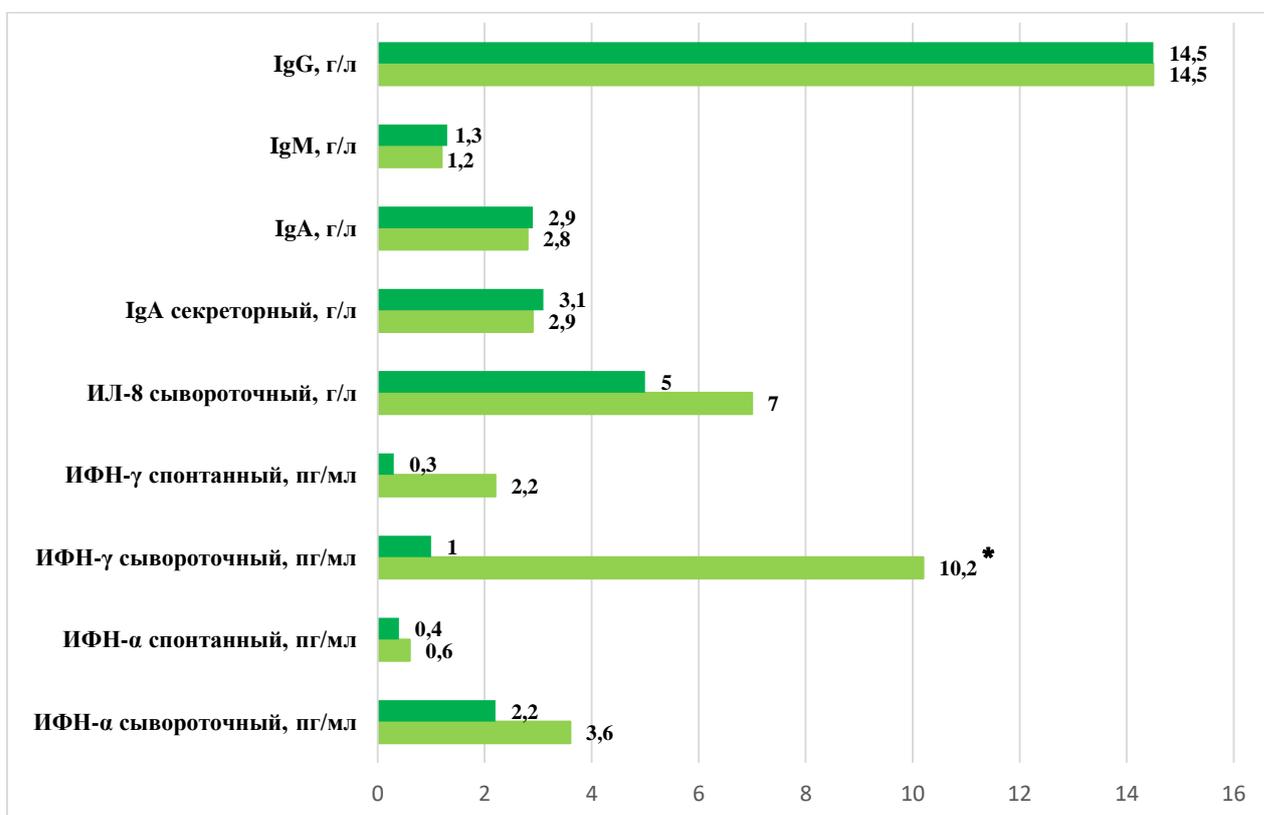
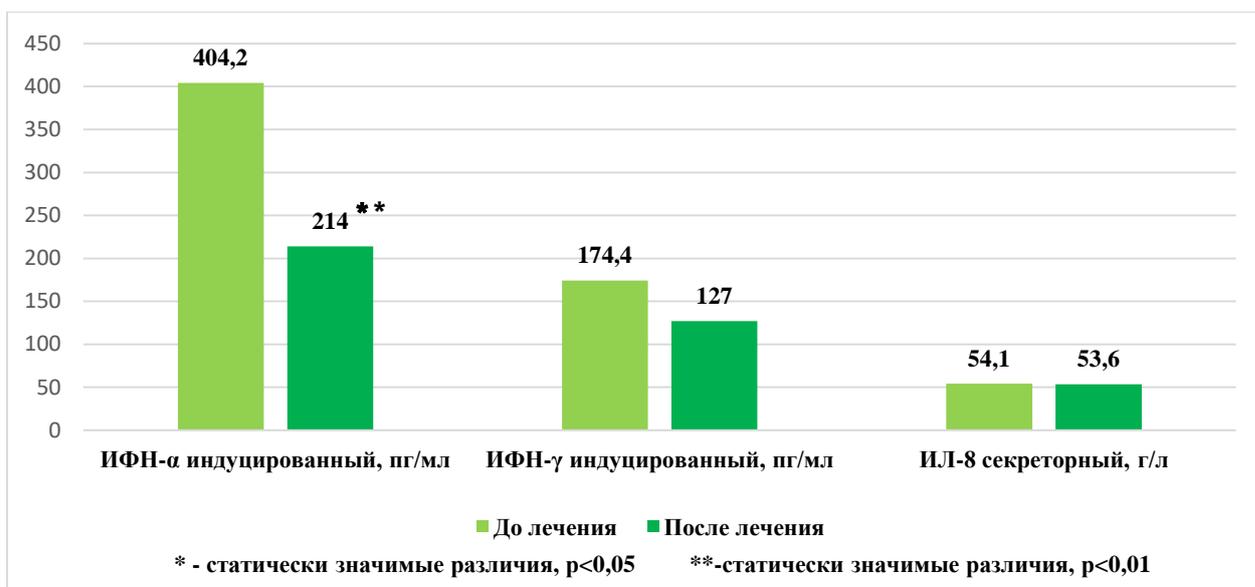


Рисунок 4.7 Показатели иммунного статуса в подгруппе с исходным уровнем индуцированного ИФН-α > 200 пг/мл

*Клинический пример №1.* Больной И., 18 лет госпитализирован на вторые сутки заболевания с жалобами на озноб, повышение температуры тела, слабость, боль в горле, заложенность носа и ринорею.

Анамнез: заболел остро 18 часов назад, когда почувствовал озноб, слабость, боль в горле, заложенность носа. Обратился в медицинский пункт – принял парацетамола 500 мг. Хронические заболевания отрицает. Аллергоанамнез не отягощен.

При поступлении: температура тела 39,1<sup>0</sup>С. Состояние средней степени тяжести. Менингеальных знаков нет. ЧСС 88 в мин. АД 110/70 мм рт.ст. Аускультативно дыхание везикулярное, ЧДД 18 в мин. Слизистая ротоглотки ярко гиперемирована, налетов нет. Живот мягкий, безболезненный, печень не увеличена, селезенка не пальпируется. Кожные покровы чистые от сыпи. Лимфатические узлы шейной группы увеличены до 1,0 см, безболезненные.

Пациенту назначена в составе комплексного лечения комбинация рекомбинантного человеческого ИФН- $\alpha$ -2b в виде суппозиторий и интраназального геля: Виферон свечи по 1млн МЕ 2 раза в сутки и гель - полоска геля, длиной 0,5 см в каждый носовой ход 3 раза в сутки в течение 5 дней.

Ежедневная оценка состояния оценивалась по оценке выраженности клинических проявлений (Таблица 4.3).

Таблица 4.3. Длительность и выраженность клинических симптомов

Симптомы	Дни наблюдения/баллы						
	1	2	3	4	5	6	7
Температура	4	1	1	0	0	0	0
Слабость	3	2	2	0	0	0	0
Снижение аппетита	1	1	0	0	0	0	0
Заложенность носа	2	2	1	1	0	0	0
Выделения из носа	2	2	2	1	1	0	0
Першение в горле	2	2	2	1	0	0	0
Кашель	1	1	1	1	0	0	0
Головная боль	1	1	1	0	0	0	0
Сумма баллов	16	12	10	4	1	0	0

Памятка по заполнению таблицы МПТ: Оценка выраженности клинических проявлений заболеваний проводится по 4-балльной системе: 0 — симптом отсутствует, 1 — легко выражен, 2 — умеренно выражен, 3 — сильно выражен. Температура тела: 0 - нормальная, 1 балл — до 37,2 °С, 2 балла — до 38°С, 3 балла — до 39°С, 4 балла — более 39,0°С.

Пациенту проведено комплексное обследование. Общий анализ крови: эритроциты  $4,9 \cdot 10^{12}/л$ , Hb – 152 г/л, тромбоциты  $339 \cdot 10^9/л$ , лейкоциты  $10,4 \cdot 10^9/л$ , СОЭ – 9 мм/час. Мазок из рото- и носоглотки методом ПЦР – обнаружен аденовирус. По данным рентгенографии органов грудной клетки патологии не выявлено. Также больному было исследовано состояние иммунного статуса и интерфероновой системы в динамике (Таблица 4.4).

Таблица 4.4. Показатели иммунного статуса и интерфероновой системы

Показатели	До лечения	После лечения
CD3+, %	75	78
CD4+, %	43	44
CD8+, %	29	33
CD4+/CD8+	1,48	1,33
CD19+, %	12	11
CD16+, %	17	24
CD56+, %	11	11
CD118+, %	89	94
CD119+, %	87	93
ИФН- $\alpha$ сывороточный, пг/мл	5,4	0
ИФН- $\alpha$ спонтанный, пг/мл	1	0
ИФН- $\alpha$ индуцированный, пг/мл	300,7	204
ИФН- $\gamma$ сывороточный, пг/мл	0	0
ИФН- $\gamma$ спонтанный, пг/мл	0	0
ИФН- $\gamma$ индуцированный, пг/мл	2	0
ИЛ-8 сывороточный, г/л	5,5	8
ИЛ-8 секреторный, г/л	96,4	15,7
Ig A секреторный, г/л	3,29	3,4
Ig A, г/л	1,73	2,14
Ig M, г/л	1,23	1,75
Ig G, г/л	10,91	12,94

Был поставлен клинический диагноз: Острая респираторная вирусная инфекция, вызванная аденовирусом, среднетяжелое течение.

К пятому дню госпитализации сохранялись остаточные явления в виде выделений из носа. В день выписки балл по мультипараметрической таблице составлял «0». По результатам мазка из носо-и ротоглотки методом ПЦР вирус элиминировал. Отмечено снижение уровня индуцированного ИФН- $\alpha$  после ле-

чения до условной нормы, секреторного ИЛ-8. Таким образом, отмечается стабилизация интерфероновой системы с модулирующим эффектом препарата в группе с гиперпродукцией индуцированного ИФН- $\alpha$ .

В подгруппе с исходно сниженной продукцией индуцированного ИФН- $\alpha$  менее 200 пг/мл происходит повышение уровня индуцированного ИФН- $\alpha$  на 54%, что составляет  $169,8 \pm 22,8$  пг/мл (см. Рисунок 4.8). В этой же группе нарастает концентрация секреторных ИЛ-8 до  $64,9 \pm 10,7$  пг/мл ( $p < 0,05$ ) и sIg A до  $5,0 \pm 1,5$  пг/мл.

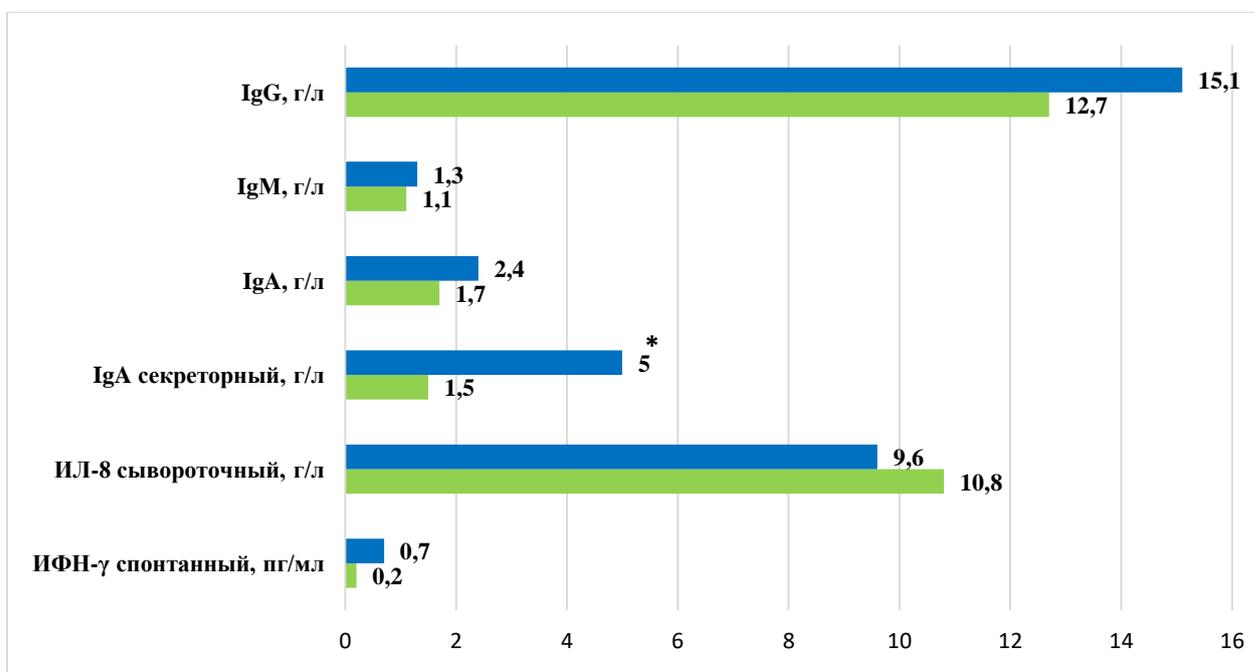
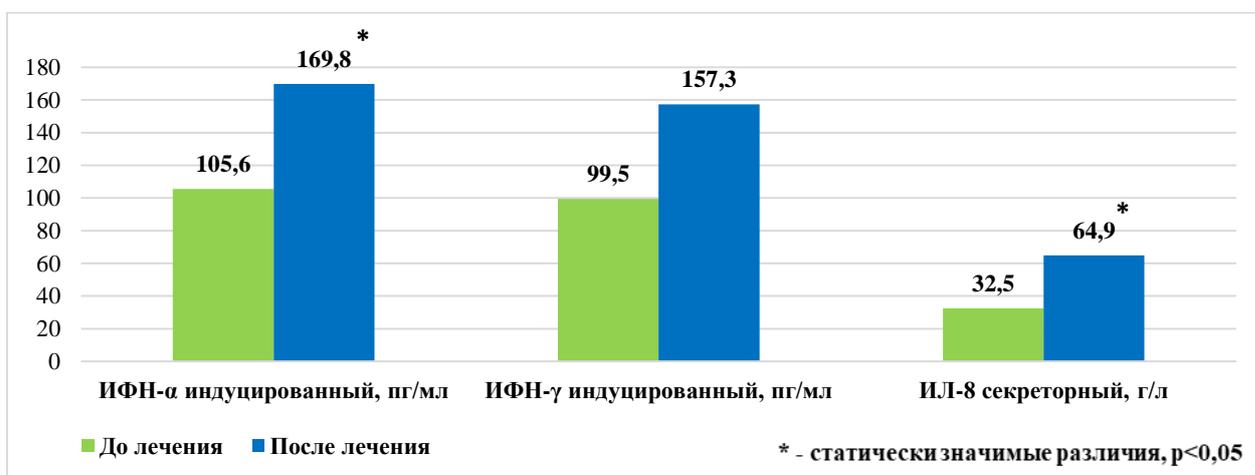


Рисунок 4.8 Показатели иммунного статуса в подгруппе с исходным уровнем индуцированного ИФН- $\alpha$

*Клинический пример №2.* Больной Р., 19 лет госпитализирован на вторые сутки с жалобами на повышение температуры тела, слабость, озноб, першение в горле.

Анамнез: заболел остро 1,5 суток назад, когда почувствовал озноб, слабость, першение в горле. Обратился в медицинский пункт – принял 500 мг парацетамола. Хронические заболевания отрицает. Аллергоанамнез не отягощен.

При поступлении: температура тела 38,3<sup>0</sup>С. Состояние средней степени тяжести. Менингеальных знаков нет. ЧСС 86 в мин. АД 110/70 мм рт.ст. Аускультативно дыхание везикулярное, ЧДД 20 в мин. Слизистая ротоглотки ярко гиперемирована, налетов нет. Живот мягкий, безболезненный, печень не увеличена, селезенка не пальпируется. Кожные покровы чистые от сыпи. Лимфатические узлы шейной группы увеличены до 0,8см, безболезненные.

Ежедневная оценка состояния оценивалась по оценке выраженности клинических проявлений (Таблица 4.5)

Таблица 4.5. Длительность и выраженность клинических симптомов

Симптомы	Дни наблюдения/баллы						
	1	2	3	4	5	6	7
Температура	3	0	0	0	0	0	0
Слабость	2	2	0	0	0	0	0
Заложенность носа	2	2	2	1	0	0	0
Выделения из носа	2	2	2	1	1	1	0
Зуд в носу	2	1	1	0	0	0	0
Першение в горле	3	2	2	1	0	0	0
Кашель	1	1	1	1	1	0	0
Чихание	1	1	0	0	0	0	0
Головная боль	2	0	0	0	0	0	0
Резь в глазах	1	1	0	0	0	0	0
Сумма баллов	19	12	8	4	2	1	0

Памятка по заполнению таблицы МПТ: Оценка выраженности клинических проявлений заболеваний проводится по 4-балльной системе: 0 — симптом отсутствует, 1 — легко выражен, 2 — умеренно выражен, 3 — сильно выражен. Температура тела: 0 - нормальная, 1 балл — до 37,2 °С, 2 балла — до 38 °С, 3 балла — до 39 °С, 4 балла — более 39,0 °С.

Пациенту назначена в составе комплексного лечения комбинация рекомбинантного человеческого ИФН- $\alpha$ -2b в виде суппозиториев и интраназального геля: Виферон свечи по 1млн. МЕ 2 раза в сутки и гель - полоска геля, длиной 0,5 см в каждый носовой ход 3 раза в сутки в течение 5 дней.

Пациенту проведено комплексное обследование. Общий анализ крови: эритроциты  $4,6 \cdot 10^{12}/л$ , Hb – 131 г/л, тромбоциты  $308 \cdot 10^9/л$ , лейкоциты  $8,5 \cdot 10^9/л$ , СОЭ – 4 мм/час. Мазок из рото- и носоглотки методом ПЦР – обнаружен аденовирус. По данным рентгенографии органов грудной клетки патологии не выявлено.

Больному был исследован развернутый иммунный статус с исследованием субпопуляции лимфоцитов периферической крови и интерфероновый статус до и после лечения. (Таблица 4.6).

Таблица 4.6. Показатели иммунного статуса и интерфероновой системы

Показатели	До лечения	После лечения
<b>CD3+, %</b>	53	58
<b>CD4+, %</b>	35	36
<b>CD8+, %</b>	14	17
<b>CD4+/CD8+</b>	2,5	2,1
<b>CD19+, %</b>	27	15
<b>CD16+, %</b>	17	24
<b>CD56+, %</b>	12	21
<b>CD118+, %</b>	81	87
<b>CD119+, %</b>	90	85
<b>ИФН-<math>\alpha</math> сывороточный, пг/мл</b>	6,8	0
<b>ИФН-<math>\alpha</math> спонтанный, пг/мл</b>	0	0
<b>ИФН-<math>\alpha</math> индуцированный, пг/мл</b>	195,6	216,2
<b>ИФН-<math>\gamma</math> сывороточный, пг/мл</b>	1,5	0
<b>ИФН-<math>\gamma</math> спонтанный, пг/мл</b>	48,3	142,2
<b>ИФН-<math>\gamma</math> индуцированный, пг/мл</b>	4,1	10
<b>ИЛ- 8 сывороточный, г/л</b>	30,4	55,9
<b>ИЛ-8 секреторный, г/л</b>	3,93	19,53
<b>Ig A секреторный, г/л</b>	0,91	1,37
<b>Ig A, г/л</b>	1,03	0,9
<b>Ig M, г/л</b>	11,24	10,51

Был поставлен клинический диагноз: Острая респираторная вирусная инфекция, вызванная аденовирусом, среднетяжелая форма.

К пятому дню госпитализации сохранялись остаточные явления сухого кашля и выделений из носа. В день выписки балл по мультипараметрической таблице составлял «0». По результатам мазка из носо-и ротоглотки методом ПЦР после лечения вирус элиминировал. Отмечено повышение уровня индуцированного ИФН- $\alpha$  после лечения до условной нормы, и индуцированного ИФН- $\gamma$ , сывороточного и секреторного ИЛ-8, секреторного Ig A. Таким образом, отмечается стабилизация интерфероновой системы с модулирующим эффектом препарата в группе с исходной депрессией индуцированного ИФН- $\alpha$ .

Переносимость терапии комбинации ректальных и интраназальных форм рекомбинантного ИФН- $\alpha$ -2b была хорошей, нежелательных и побочных реакций на препараты не было зафиксировано пациентами.

Таким образом, показан моделирующий эффект применения комбинированной схемы рекомбинантного ИФН- $\alpha$ -2b – снижение индуцированного ИФН- $\alpha$  при исходной его гиперпродукции, и повышение его уровня при изначально низких уровнях индуцированного ИФН- $\alpha$ .

В группе 2 пациенты также были распределены на подгруппы 1 и 2 в зависимости от уровня индуцированного ИФН- $\alpha$  больше и меньше 200 пг/мл. Средние значения индуцированного ИФН- $\alpha$  в подгруппах составили  $347,6 \pm 22,7$  пг/мл и  $115,2 \pm 7,9$  пг/мл соответственно ( $p < 0,01$ ).

Сравнительный анализ интерферонового статуса в этих подгруппах выявил достоверное различие по уровню индуцированного ИФН- $\gamma$  (Таблица 4.3.) В подгруппе 2 отмечается выраженная тенденция к повышению уровня сывороточного и спонтанного ИФН- $\gamma$ , а в подгруппе 1 выраженная тенденция к повышению уровня сывороточного и спонтанного ИФН- $\alpha$ , секреторного ИЛ-8.

Таблица 4.7 Показатели иммунного статуса в подгруппах, получающих рекомбинантный ИФН- $\alpha$ -2b в суппозиториях

Показатель	Подгруппа с уровнем индуцированного ИФН- $\alpha$ > 200 пг/мл	Подгруппа с уровнем индуцированного ИФН- $\alpha$ < 200 пг/мл	Достоверность, (p)
ИФН- $\alpha$ сывороточный, пг/мл	8,2 $\pm$ 2,4	4,9 $\pm$ 1,4	p>0,05
ИФН- $\alpha$ спонтанный, пг/мл	0,7 $\pm$ 0,2	0,3 $\pm$ 0,1	p>0,05
ИФН- $\alpha$ индуцированный, пг/мл	<b>347,6<math>\pm</math>22,7</b>	<b>115,2<math>\pm</math>7,9</b>	<b>p&lt;0,01</b>
ИФН- $\gamma$ сывороточный, пг/мл	3,2 $\pm$ 1,4	8,9 $\pm$ 3,7	p>0,05
ИФН- $\gamma$ спонтанный, пг/мл	1,9 $\pm$ 0,7	5,8 $\pm$ 2,2	p>0,05
ИФН- $\gamma$ индуцированный, пг/мл	<b>22,8<math>\pm</math>5,1</b>	<b>128,5<math>\pm</math>42,0</b>	<b>p&lt;0,05</b>
ИЛ-8 сывороточный, г/л	5,6 $\pm$ 0,6	7,0 $\pm$ 0,8	p>0,05
ИЛ-8 секреторный, г/л	62,1 $\pm$ 21,6	26,7 $\pm$ 6,6	p>0,05
Ig A секреторный, г/л	1,8 $\pm$ 0,3	1,6 $\pm$ 0,3	p>0,05
Ig A, г/л	2,5 $\pm$ 0,2	2,5 $\pm$ 0,1	p>0,05
Ig M, г/л	0,8 $\pm$ 0,1	1,0 $\pm$ 0,1	p>0,05
Ig G, г/л	14,2 $\pm$ 0,5	14,5 $\pm$ 0,5	p>0,05
Примечание: * p<0,01 и p<0,05– достоверность различий между показателями			

Проведен анализ состояния цитокинов и интерферонового статуса в подгруппе с исходной гиперпродукцией индуцированного ИФН- $\alpha$  (Рисунок 4.8).

При сравнительном анализе состояния интерферонового статуса до и после лечения в подгруппе выявлено достоверное снижение уровня сывороточного и индуцированного ИФН- $\alpha$  до условной нормы и составили 1,8 $\pm$ 0,5 пг/мл (p<0,05) и 229,4 $\pm$ 24,8 пг/мл (p<0,01) соответственно (Рисунок 4.9), а также значимое повышение уровней сывороточного, спонтанного и индуцированного ИФН- $\gamma$ , секреторного Ig A, сывороточного ИЛ-8.

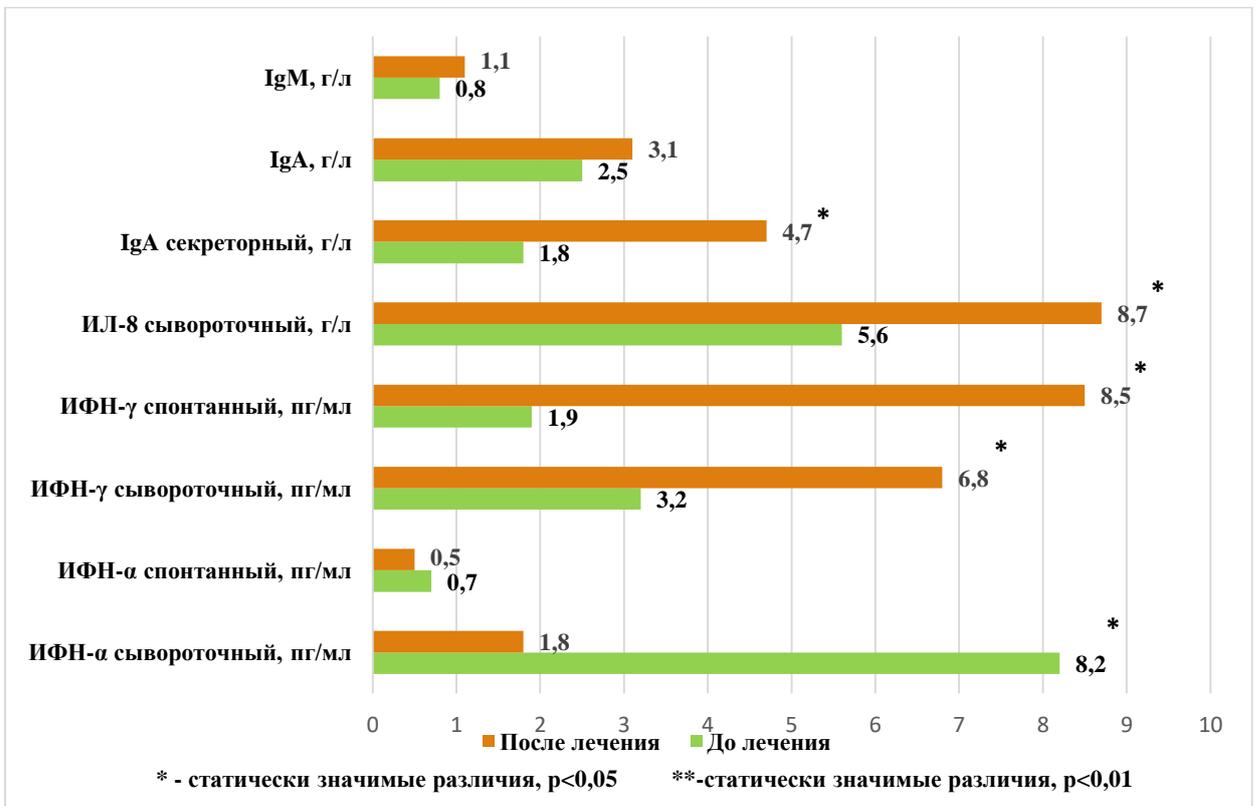
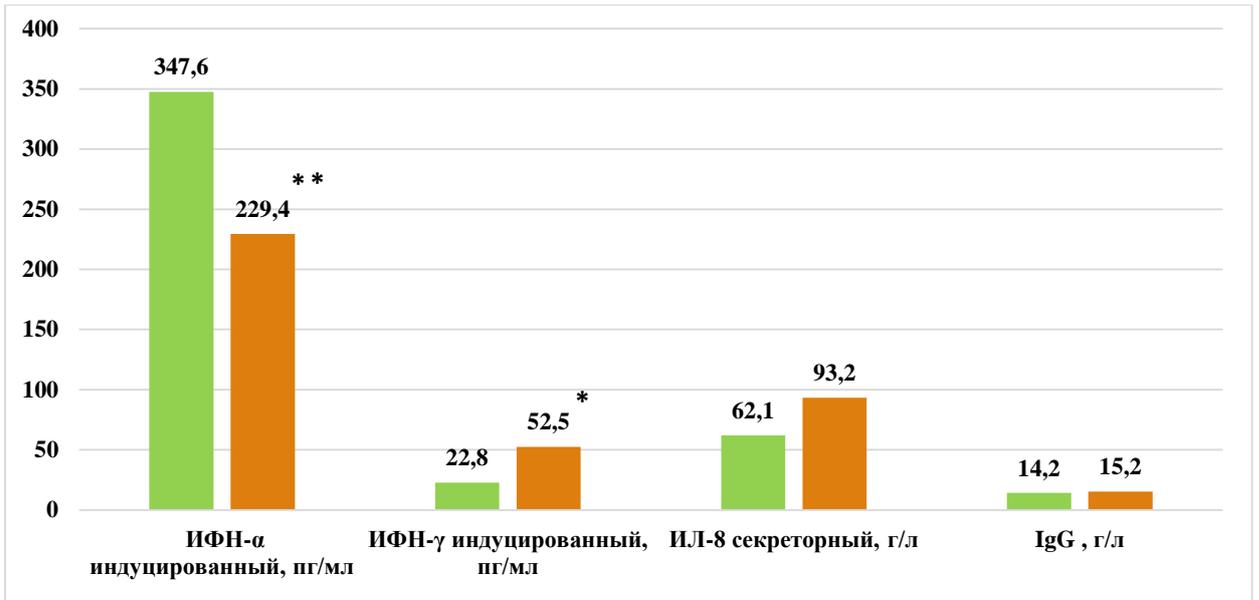


Рисунок 4.9 Показатели иммунного статуса в подгруппе 1 (ИФН-α индуцированный > 200 пг/мл)

Проведен анализ состояния цитокинов и интерферонового статуса в подгруппе с исходной гипопродукцией индуцированного ИФН-α (Рисунок 4.10).

При анализе состояния интерферонового статуса в подгруппе 2 отмечалось достоверное увеличение уровня секреторных ИЛ-8 и IgA. Средний показате-

тель индуцированного ИФН- $\alpha$  после лечения составил  $141,9 \pm 19,1$  пг/мл ( $p < 0,01$ ).

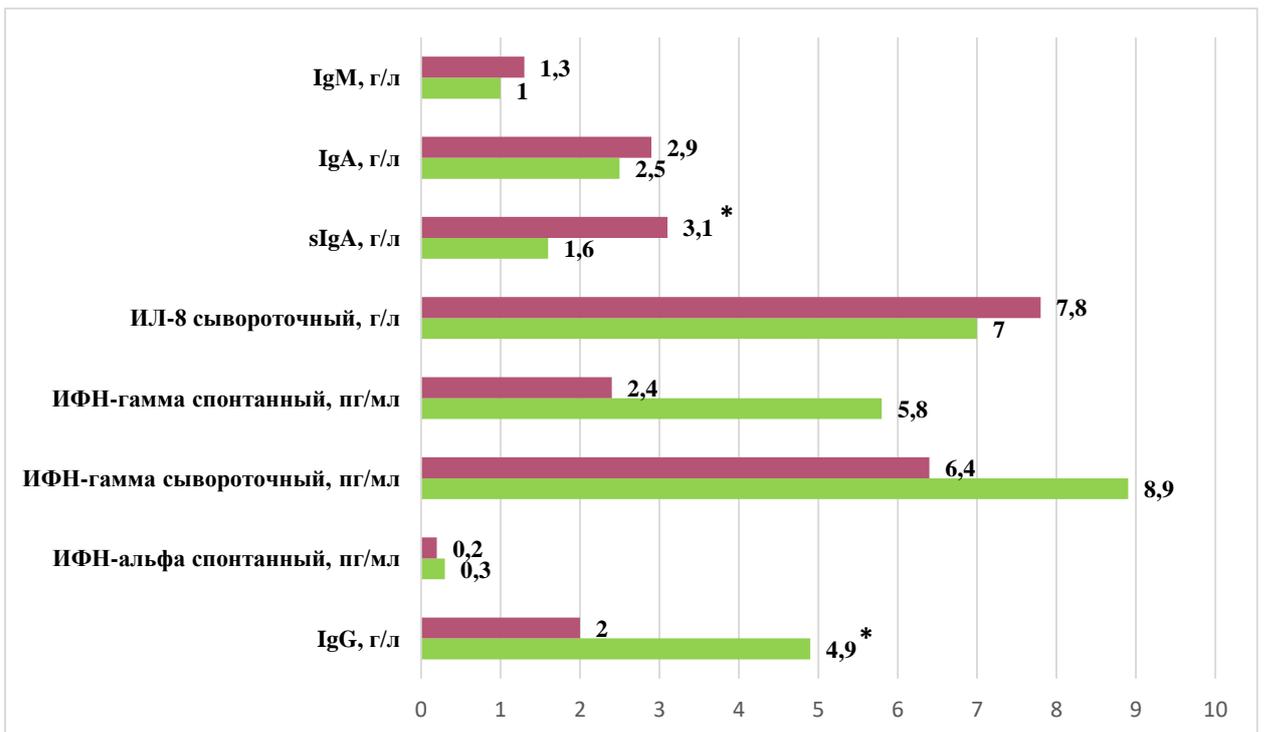
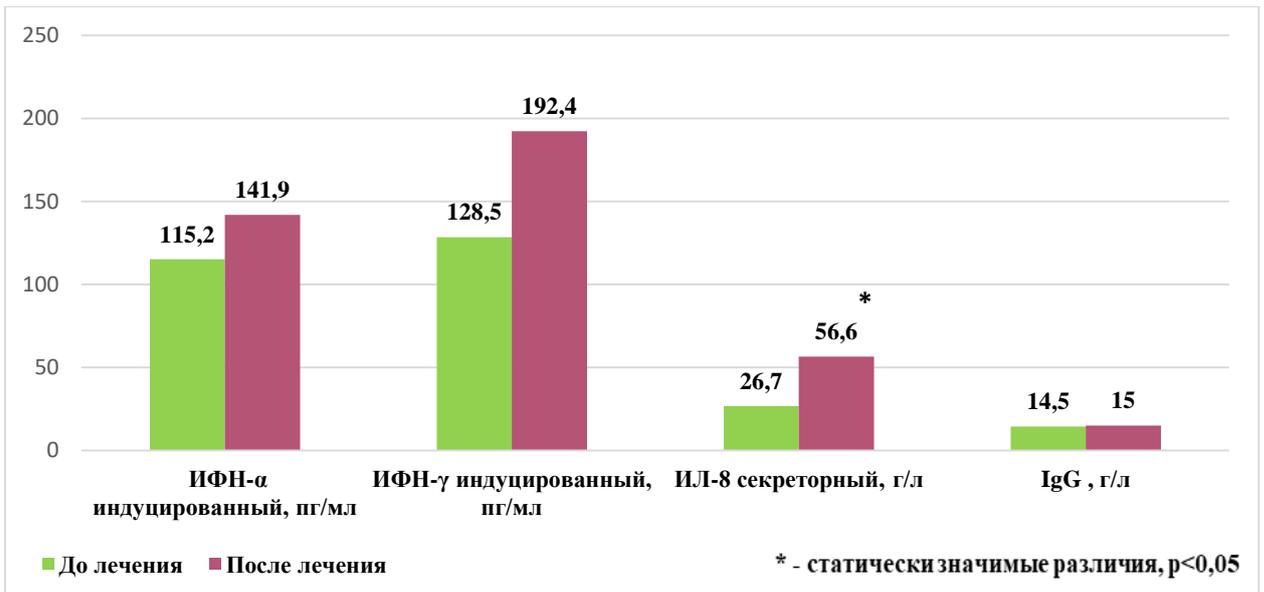


Рисунок 4.10 Показатели иммунного статуса в подгруппе 2 (ИФН- $\alpha$  индуцированный  $< 200$  пг/мл)

*Клинический пример №3.* Больной П., 22 лет госпитализирован на вторые сутки заболевания с жалобами на повышение температуры тела, слабость, озноб, першение в горле, выделения из носа, сухой редкий кашель.

Анамнез: заболел остро 16 часов назад, когда почувствовал озноб, слабость, першение в горле. Хроническое заболевание отрицает. Аллергоанамнез не отягощен.

При поступлении: температура тела 39,0°C. Состояние средней степени тяжести. Менингеальных знаков нет. ЧСС 112 в мин. АД 105/60 мм рт.ст. Аускультативно дыхание везикулярное, ЧДД 20 в мин. Слизистая ротоглотки ярко гиперемирована, налетов нет. Живот мягкий, безболезненный, печень не увеличена, селезенка не пальпируется. Кожные покровы чистые от сыпи. Лимфатические узлы шейной группы увеличены до 0,8 см, безболезненные.

Ежедневная оценка состояния оценивалась по оценке выраженности клинических проявлений (Таблица 4.8)

Таблица 4.8 Длительность и выраженность клинических симптомов

Симптомы	Дни наблюдения/баллы						
	1	2	3	4	5	6	7
Температура	3	2	2	1	0	0	0
Слабость	3	2	2	2	1	0	0
Снижение аппетита	2	2	0	0	0	0	0
Заложенность носа	3	3	2	2	1	0	0
Выделения из носа	1	1	0	0	0	0	0
Зуд в носу	0	0	0	0	0	0	0
Першение в горле	3	3	3	2	2	1	0
Охриплость	0	0	0	0	0	0	0
Кашель	2	2	1	1	1	1	1
Чихание	0	0	0	0	0	0	0
Боль в мышцах	0	0	0	0	0	0	0
Головная боль	3	2	1	1	1	0	0
Боль в груди	0	0	0	0	0	0	0
Резь в глазах	0	0	0	0	0	0	0
Сумма баллов	20	17	11	7	6	2	1

*Памятка по заполнению таблицы МПТ: Оценка выраженности клинических проявлений заболеваний проводится по 4-балльной системе: 0 — симптом отсутствует, 1 — легко выражен, 2 — умеренно выражен, 3 — сильно выражен. Температура тела: 0 - нормальная, 1 балл — до 37,2 °С, 2 балла — до 38°C, 3 балла — до 39°C, 4 балла — более 39,0°C.*

Пациенту назначен в составе комплексного лечения рекомбинантный ИФН- $\alpha$ -2b в виде суппозиториев: Виферон свечи по 1млн МЕ 2 раза в сутки в течение 5 дней.

Пациенту проведено комплексное обследование. Общий анализ крови: эритроциты  $4,8 \cdot 10^{12}/л$ , Hb – 140 г/л, тромбоциты  $301 \cdot 10^9/л$ , лейкоциты  $15,9 \cdot 10^9/л$ , СОЭ – 9 мм/час. Мазок из рото- и носоглотки методом ПЦР – обнаружен аденовирус. По данным рентгенографии органов грудной клетки патологии не выявлено. Также больному был исследован развернутый иммунный статус с исследованием субпопуляции лимфоцитов периферической крови и интерфероновый статус до и после лечения (Таблица 4.9)

Таблица 4.9 Показатели иммунного статуса и интерфероновой системы

Показатели	До лечения	После лечения
CD3+, %	70	71
CD4+, %	47	39
CD8+, %	21	30
CD4+/CD8+	2,23	1,3
CD19+, %	14	11
CD16+, %	13	17
CD56+, %	13	17
CD118+, %	87	84
CD119+, %	92	88
ИФН- $\alpha$ сывороточный, пг/мл	0	0
ИФН- $\alpha$ спонтанный, пг/мл	0	0
ИФН- $\alpha$ индуцированный, пг/мл	275	190,4
ИФН- $\gamma$ сывороточный, пг/мл	27	0
ИФН- $\gamma$ спонтанный, пг/мл	0	0
ИФН- $\gamma$ индуцированный, пг/мл	3	16
ИЛ-8 сывороточный, г/л	11,5	3,3
ИЛ-8 секреторный, г/л	37,6	0
Ig A секреторный, г/л	1,03	0
Ig A, г/л	1,83	2,01
Ig M, г/л	0,94	1,34
Ig G, г/л	12,36	12,54

Был поставлен клинический диагноз: Острая респираторная вирусная инфекция, вызванная аденовирусом, среднетяжелая форма.

К пятому дню госпитализации сохранялись остаточные явления в виде першения в горле и сухого кашля. В день выписки балл по мультипараметрической таблице составлял «0». По результатам мазка из носо-и ротоглотки методом ПЦР вирус элиминировал. Отмечено снижение уровня индуцированного ИФН- $\alpha$  практически до условной нормы, сывороточного и секреторного ИЛ-8, нарастание концентрации индуцированного ИФН- $\gamma$ .

Все пациенты хорошо перенесли данную схему лечения, зафиксированных случаев нежелательных явлений и выбывших из группы наблюдения не было.

Полученные данные подтверждают модулирующий эффект рекомбинантного ИФН- $\alpha$ -2b при применении в суппозиториях – снижение индуцированного ИФН- $\alpha$  при исходной его гиперпродукции.

Группа пациентов, получающих умифеновир так же были распределены на подгруппы 1 и 2 аналогичным образом, средние значения индуцированного ИФН- $\alpha$  составили  $394,2 \pm 17,8$  пг/мл и  $102,3 \pm 10,0$  пг/мл ( $p < 0,01$ ) соответственно (таблица 4.10).

Таблица 4.10 Показатели иммунного статуса в подгруппах, получающих умифеновир

Показатель	Подгруппа с уровнем индуцированного ИФН- $\alpha > 200$ пг/мл	Подгруппа с уровнем индуцированного ИФН- $\alpha < 200$ пг/мл	Достоверность, (p)
ИФН- $\alpha$ сывороточный, пг/мл	$5,8 \pm 2,0$	$9,5 \pm 2,48$	$p > 0,05$
ИФН- $\alpha$ спонтанный, пг/мл	$1,0 \pm 0,4$	$0,8 \pm 0,3$	$p > 0,05$
ИФН- $\alpha$ индуцированный, пг/мл	<b><math>394,2 \pm 17,8</math></b>	<b><math>102,3 \pm 10,0</math></b>	<b><math>p &lt; 0,01</math></b>
ИФН- $\gamma$ сывороточный, пг/мл	<b><math>1,3 \pm 0,7</math></b>	<b><math>22,1 \pm 8,9</math></b>	<b><math>p &lt; 0,05</math></b>
ИФН- $\gamma$ спонтанный, пг/мл	$31,3 \pm 18,9$	$23,8 \pm 13,1$	$p > 0,05$
ИФН- $\gamma$ индуцированный, пг/мл	$220,7 \pm 69,1$	$247,1 \pm 61,4$	$p > 0,05$
ИЛ-8 сывороточный, г/л	$6,6 \pm 1,0$	$6,8 \pm 0,8$	$p > 0,05$
ИЛ-8 секреторный, г/л	$60,6 \pm 13,0$	$46,2 \pm 8,3$	$p > 0,05$
Ig A секреторный, г/л	<b><math>1,3 \pm 0,2</math></b>	<b><math>8,1 \pm 2,3</math></b>	<b><math>p &lt; 0,05</math></b>
Ig A, г/л	$3,5 \pm 0,4$	$2,9 \pm 0,2$	$p > 0,05$
Ig M, г/л	$1,0 \pm 0,1$	$1,1 \pm 0,3$	$p > 0,05$
Ig G, г/л	$16,4 \pm 1,1$	$15,2 \pm 0,6$	$p > 0,05$
Примечание: * $p < 0,05$ – достоверность различий между показателями			

При оценке интерферонового статуса в группе 3 выявлены значимое увеличение уровня сывороточного Ig A и сывороточного ИФН- $\gamma$  ( $p < 0,05$ ) и тенденция к снижению уровня секреторного ИЛ-8 и спонтанного ИФН- $\gamma$  в подгруппе с исходно сниженной продукцией индуцированного ИФН- $\alpha < 200$  пг/мл. При этом не выявлено различий по уровню остальных показателей местного и системного иммунитета (таблица 4.10).

Проведен анализ состояния цитокинов и интерферонового статуса в подгруппе с исходной гиперпродукцией индуцированного ИФН- $\alpha$  (Рисунок 4.11).

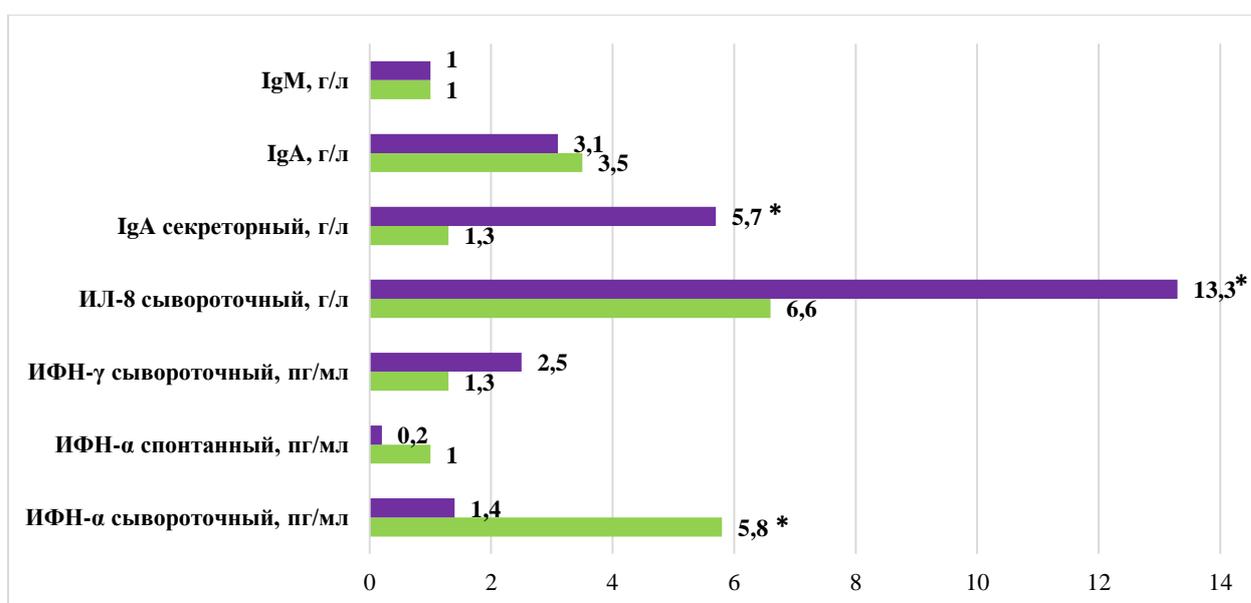
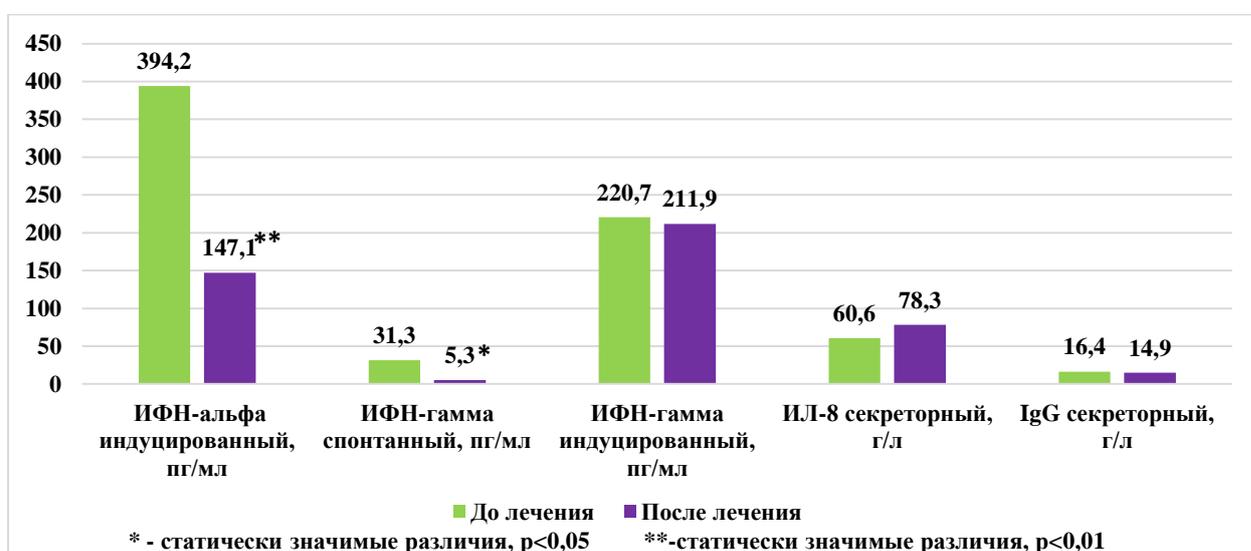


Рисунок 4.11 Показатели иммунного статуса в подгруппе 1 (ИФН- $\alpha$  индуцированный  $> 200$  пг/мл)

Сравнительный анализ состояния ИФН-статуса в третьей группе после лечения в подгруппе 1 выявил достоверное снижение уровня сывороточного ( $1,4 \pm 0,4$  пг/мл) и индуцированного ИФН- $\alpha$  ( $147,1 \pm 17,8$  пг/мл), спонтанного ИФН- $\gamma$  и повышение уровня секреторного Ig A до  $5,7 \pm 1,8$  г/л и сывороточного ИЛ-8 до  $13,3 \pm 1,9$  г/л. Отмечается тенденция к нарастанию секреторного ИЛ-8, сывороточного ИФН- $\gamma$ .

Проведен анализ состояния цитокинов и интерферонового статуса в подгруппе с исходной гипопродукцией индуцированного ИФН- $\alpha$  (Рисунок 4.12).

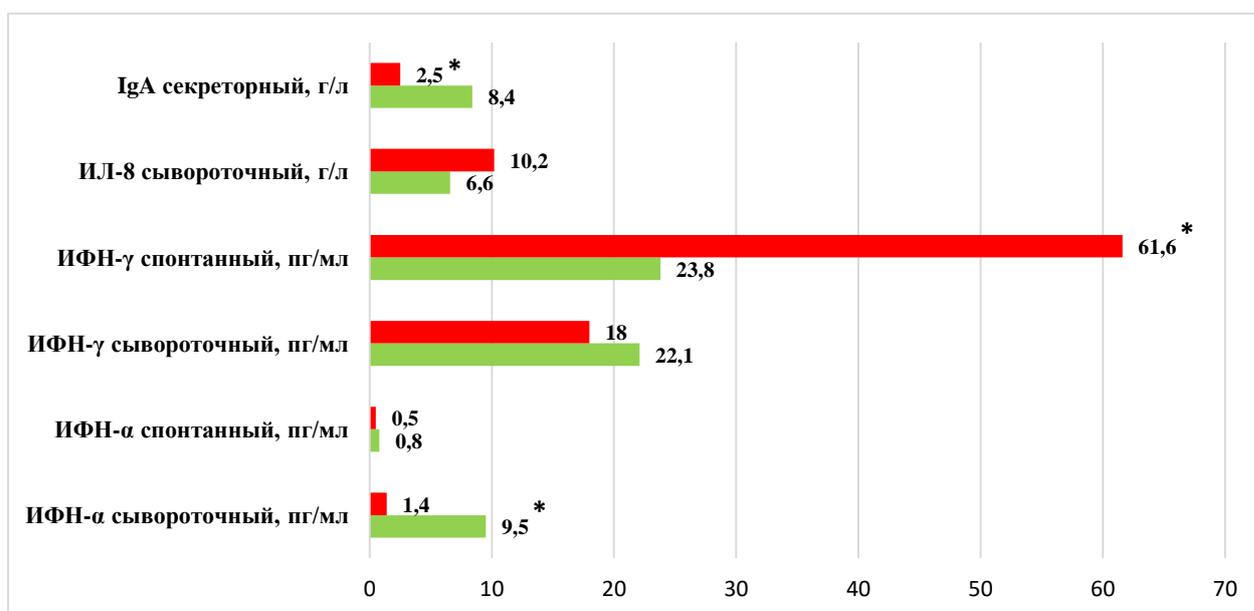
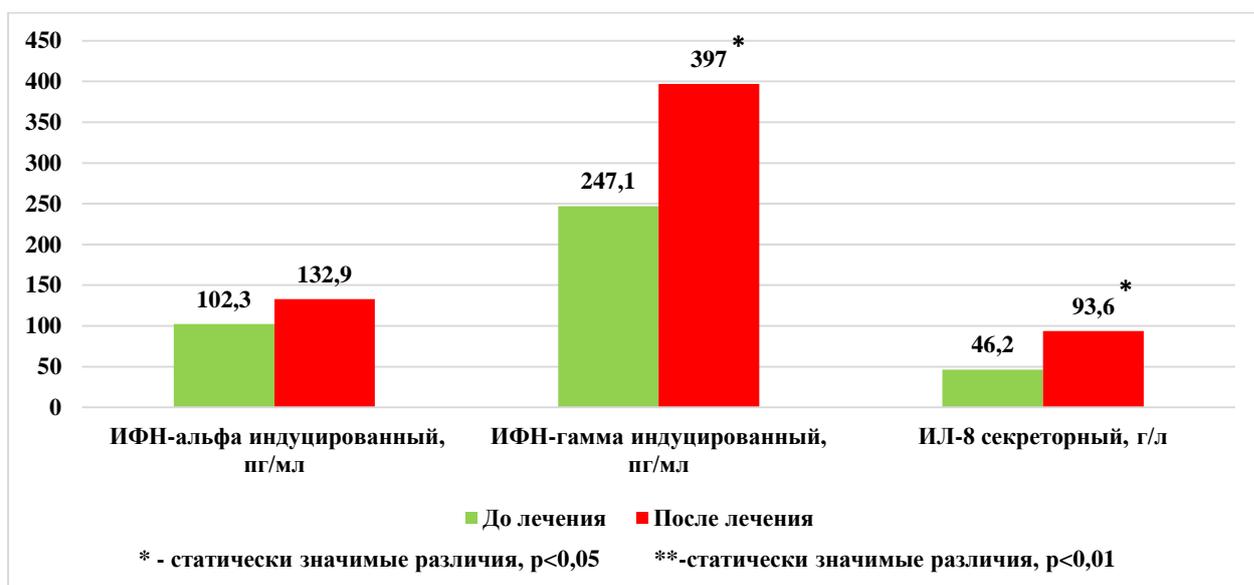


Рисунок 4.12 Показатели иммунного статуса в подгруппе 2 (ИФН- $\alpha$  индуцированный  $< 200$  пг/мл)

Анализ состояния интерфероновой системы после лечения в подгруппе с исходным до начала лечения уровнем индуцированного ИФН- $\alpha$  менее 200 пг/мл (Рисунок 4.11.) показал достоверное снижение уровня сывороточного ИФН- $\alpha$  и секреторного Ig A ( $p < 0,05$ ) и повышение уровней индуцированного и спонтанного ИФН- $\gamma$ , секреторного ИЛ-8. Отмечается тенденция к нарастанию уровня индуцированного ИФН- $\alpha$  и сывороточного ИЛ-8. Средний показатель индуцированного ИФН- $\alpha$  составил  $132,9 \pm 15,8$  пг/мл.

Все пациенты хорошо перенесли лечение. Ни одного случая нежелательных явлений не установлено. Выбывших/исключенных из исследования пациентов не было.

*Клинический пример №4.* Больной Э., 19 лет госпитализирован на вторые сутки заболевания с жалобами на общую слабость, ломоту в теле, повышение температуры тела, озноб, першение в горле, заложенность носа, редкий сухой кашель.

Анамнез: заболел остро 1,5 суток назад, когда почувствовал озноб, слабость, першение в горле. Хроническое заболевание отрицает. Аллергоанамнез не отягощен.

При поступлении: температура тела  $38,8^{\circ}\text{C}$ . Состояние средней степени тяжести. Менингеальных знаков нет. ЧСС 90 в мин. АД 110/70 мм рт.ст. Аускультативно дыхание везикулярное, ЧДД 18 в мин. Слизистая ротоглотки ярко гиперемирована, налетов нет. Живот мягкий, безболезненный, печень не увеличена, селезенка не пальпируется. Кожные покровы чистые от сыпи. Лимфатические узлы шейной группы увеличены до 0,8 см, безболезненные.

Пациенту назначен в составе комплексного лечения умифеновир по 200 мг 4 раза в сутки в течение 5 дней.

Ежедневная оценка состояния оценивалась по оценке выраженности клинических проявлений (Таблица 4.11)

Таблица 4.11 Длительность и выраженность клинических симптомов

Симптомы	Дни наблюдения/баллы						
	1	2	3	4	5	6	7
Температура	3	2	2	1	0	0	0
Слабость	3	2	2	2	1	0	0
Снижение аппетита	2	2	0	0	0	0	0
Заложенность носа	3	3	2	2	1	0	0
Выделения из носа	1	1	0	0	0	0	0
Зуд в носу	0	0	0	0	0	0	0
Першение в горле	3	3	3	2	2	1	0
Охриплость	0	0	0	0	0	0	0
Кашель	2	2	1	1	1	1	1
Чихание	0	0	0	0	0	0	0
Боль в мышцах	0	0	0	0	0	0	0
Головная боль	3	2	1	1	1	0	0
Боль в груди	0	0	0	0	0	0	0
Резь в глазах	0	0	0	0	0	0	0
Сумма баллов	20	17	11	7	6	2	1

*Памятка по заполнению таблицы МПТ: Оценка выраженности клинических проявлений заболеваний проводится по 4-балльной системе: 0 — симптом отсутствует, 1 — легко выражен, 2 — умеренно выражен, 3 — сильно выражен. Температура тела: 0 - нормальная, 1 балл — до 37,2 °С, 2 балла — до 38 °С, 3 балла — до 39 °С, 4 балла — более 39,0 °С.*

Пациенту проведено комплексное обследование. Общий анализ крови: эритроциты  $4,6 \cdot 10^{12}/л$ , Hb — 131 г/л, тромбоциты  $308 \cdot 10^9/л$ , лейкоциты  $8,5 \cdot 10^9/л$ , СОЭ — 4 мм/час. Мазок из рото- и носоглотки методом ПЦР — обнаружен аденовирус. По данным рентгенографии органов грудной клетки патологии не выявлено. Также больному был исследован развернутый иммунный статус с исследованием субпопуляции лимфоцитов периферической крови и интерфероновый статус до и после лечения (Таблица 4.12)

Был поставлен клинический диагноз: Острая респираторная вирусная инфекция, вызванная аденовирусом, среднетяжелая форма.

К пятому дню госпитализации сохранялись слабость, остаточные явления сухого кашля, заложенности носа, першения в горле, головной боли. В день выписки балл по мультипараметрической таблице составлял «1». По результа-

там мазка из рото- и носоглотки методом ПЦР элиминация аденовируса не произошла.

Таблица 4.12 Показатели иммунного статуса и интерфероновой системы

Показатели	До лечения	После лечения
CD3+, %	61	63
CD4+, %	38	36
CD8+, %	20	22
CD4+/CD8+	1,9	1,6
CD19+, %	19	17
CD16+, %	18	19
CD56+, %	17	17
CD118+, %	87	79
CD119+, %	58	80
ИФН- $\alpha$ сывороточный, пг/мл	2	3
ИФН- $\alpha$ спонтанный, пг/мл	1	1
ИФН- $\alpha$ индуцированный, пг/мл	531,4	153,2
ИФН- $\gamma$ сывороточный, пг/мл	0	0
ИФН- $\gamma$ спонтанный, пг/мл	0	0
ИФН- $\gamma$ индуцированный, пг/мл	5,4	14,3
ИЛ-8 сывороточный, г/л	3	3,7
ИЛ-8 секреторный, г/л	79,8	173,5
Ig A секреторный, г/л	2,31	1,22

У пациента отмечено выраженное снижение уровня индуцированного ИФН- $\alpha$  ниже условной нормы и нарастание концентрации индуцированного ИФН- $\gamma$  и секреторного ИЛ-8.

Таким образом, отмечена иммуномодулирующая эффективность при комбинированном применении рекомбинантного ИФН- $\alpha$ -2b. Назначение ректальных форм рекомбинантного ИФН- $\alpha$ -2b влияло только на снижение изначально повышенного уровня индуцированного ИФН- $\alpha$ . Прием умифеновира способствовал снижению индуцированного ИФН- $\alpha$  при его изначально повышенном уровне, но практически не влияло при изначально низком уровне индуцированного ИФН- $\alpha$ .

### 4.3 Динамика показателей иммунного статуса у больных ОРВИ

После выписки за всеми пациентами с ОРВИ (n=90) в течение 3 месяцев осуществлялся контроль с целью уточнения и выявления регистрации пациентов с повышением температуры тела и повторными ОРВИ. В госпитале по журналам «поступивших больных» определяли повторно госпитализированных с клиникой ОРВИ в течение 3 месяцев. Среди пациентов, получавших рекомбинантный ИФН-альфа по данным катамнеза не зарегистрированы пациенты с повышением температуры и/или повторной госпитализацией с ОРВИ. В группе пациентов, принимающих умифеновир, зарегистрирован 1 случай повторной госпитализации пациента с аденовирусной инфекцией через 8 дней после выписки.

Динамика параметров иммунного статуса после терапии определение уровня субпопуляций лимфоцитов рекомендуется не ранее чем через 1 месяц после выздоровления [30, 34]. Данные анализа иммунного статуса в динамике у военнослужащих срочной службы после терапии ОРВИ через 1 месяц после лечения представлены в Таблице 4.13. У пациентов с ОРВИ из основной группы наблюдения по сравнению с условно здоровыми выявлены достоверное снижение уровня CD3+, CD4+, CD19+ и значимое повышение уровня CD16+, CD118+, CD119+, при этом через 1 месяц после выздоровления ОРВИ у военнослужащих срочной службы отмечается тенденция к нормализации показателей иммунного статуса: CD3+, CD4+, CD118+, CD119+ при снижении уровня CD19+.

Таблица 4.13 Показатели иммунного статуса

Показатель	Группа условно здоровых (n=30)	Основная группа наблюдения до лечения (n=60)	Основная группа наблюдения через 2 месяца после лечения (n=45)	Достоверность, (p)
CD3+, %	71,00 ± 4,92	65,62 ± 7,16	71,88 ± 5,25	p < 0,05, p1 < 0,01
CD4+, %	42,92 ± 7,24	34,61 ± 10,37	40,00 ± 6,35	p < 0,01, p1 < 0,05
CD8+, %	25,85 ± 6,26	26,69 ± 6,66	28,36 ± 7,24	p > 0,05
CD4+/CD8+	1,85 ± 0,97	2,03 ± 2,67	1,53 ± 0,56	p > 0,05
CD19+, %	15,69 ± 4,63	12,74 ± 4,32	11,87 ± 2,98	p < 0,05, p2 < 0,05
CD16+, %	10,38 ± 4,37	19,88 ± 6,80	14,50 ± 4,52	p < 0,01
CD56+, %	5,31 ± 3,82	6,19 ± 3,45	4,17 ± 2,79	p > 0,05
CD118+, %	67,54 ± 5,29	85,75 ± 5,54	82,58 ± 4,83	p < 0,01, p2 < 0,01
CD119+, %	77,15 ± 6,44	87,25 ± 9,18	83,50 ± 5,70	p < 0,01, p2 < 0,05

Примечание: p < 0,05 – достоверность различий между показателями условно здоровых и больных ОРВИ до старта терапии; p1 < 0,05 – достоверность различий между показателями до и после лечения; p2 < 0,05 – достоверность различий между показателями условно здоровых и после лечения

Таким образом, ретроспективный анализ выявил, что во группе 2 было наибольшее количество пациентов с аденовирусной инфекцией, течение которой протекает наиболее сложно. Исходные цифры интерферонового статуса были хуже по уровню индуцированного ИФН-γ. На фоне проводимого лечения показателя данного параметра улучшились, но оставались ниже нормы.

В группе 1 сумма баллов выраженности симптомов до начала лечения по мультипараметрической таблице составила  $16,0 \pm 4,7$ , а на момент выписки  $1,7 \pm 1,5$  (p < 0,05). Эрадикация вирусов ОРВИ в этой группе достигнута в 27 случаях (90%). В группе 2 общий балл по дневнику самоконтроля составил до начала лечения  $16,8 \pm 4,2$ , а на момент выписки  $1,6 \pm 1,2$  (p < 0,05). Элиминация вирусов ОРВИ группе составила 70% (21 пациент). В группе 3 сумма баллов выраженности симптомов до начала лечения составила  $16,0 \pm 5,0$ , на момент выписки общий балл по дневнику самоконтроля составил  $1,7 \pm 1,7$

( $p < 0,05$ ). Эрадикация вирусов ОРВИ достигнута на момент выписки в 25 случаях (83,3%).

При назначении комбинации ректальной и интраназальной форм альфа-2b-интерферона выявлен выраженный модулирующий эффект – снижение индуцированного ИФН- $\alpha$  при исходной его гиперпродукции, и повышение его уровня при изначально низких уровнях индуцированного ИФН- $\alpha$ . В группе 2 и 3 отмечено снижение индуцированного ИФН- $\alpha$  при его изначально повышенном уровне. Все схемы терапии оказались эффективными, но комбинированная схема рекомбинантным ИФН- $\alpha$ -2b показала наилучший клинический, иммуномодулирующий и профилактический эффект.

## ГЛАВА 5. ОБОСНОВАНИЕ И РАЗРАБОТКА АЛГОРИТМА ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ ОРВИ В ОРГАНИЗОВАННЫХ ЗАКРЫТЫХ КОЛЛЕКТИВАХ

### **5.1. Терапевтическая и интерферонмодулирующая эффективность комбинации ректальной и топической форм ИФН- $\alpha$ -2b с антиоксидантами в лечении неосложненных форм ОРВИ**

В ходе оценки терапевтической эффективности различных схем лечения ОРВИ проведен анализ показателей цитокиновой системы в зависимости от исходного уровня индуцированного ИФН- $\alpha$  у больных ОРВИ из организованных коллективов.

Показатели интерфероновой системы в зависимости от схем лечения в подгруппах с исходной гиперпродукцией индуцированного ИФН- $\alpha$  более 200 пг/мл представлен на рисунке 5.1.

Все схемы лечения достоверно снижают уровень индуцированного ИФН- $\alpha$  после лечения. Сравнительный анализ показателей интерферонового статуса выявил, что применение рекомбинантного ИФН- $\alpha$ -2b с антиоксидантами в лечении ОРВИ вне зависимости от схемы применения (монотерапия или комбинация различных форм) оказывает иммуномодулирующее действие, нормализуя исходную гиперпродукцию индуцированного ИФН- $\alpha$  до референсных значений. На фоне применения умифеновира отмечено недостаточная выработка индуцированного ИФН- $\alpha$  до  $147,1 \pm 17,8$  пг/мл, что значительно ниже условной нормы (200 пг/мл).

При оценке основного активатора макрофагов уровень индуцированного ИФН- $\gamma$  в группах 1 и 2 в пределах референсных значений. В подгруппе 2 отмечается достоверное нарастание уровня ИФН- $\gamma$  после лечения в два раза (Рисунок 5.1.). Выявленные изменения в ходе исследования интерферонового статуса

в зависимости от схем лечения подтверждают выраженный интерферонмодулирующий эффект рекомбинантного человеческого ИФН- $\alpha$ -2b.

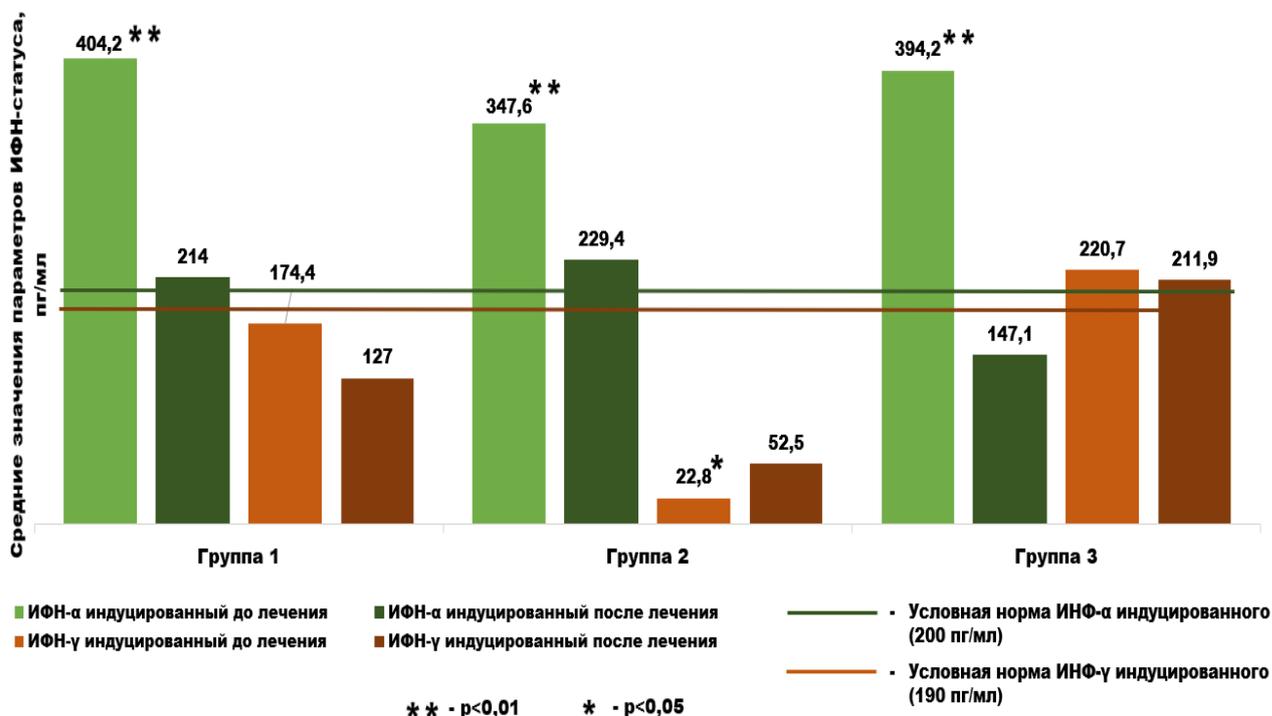


Рисунок 5.1. Показатели индуцированных ИФН- $\alpha$  и - $\gamma$  в зависимости от схем терапии в подгруппах с исходным уровнем индуц. ИФН- $\alpha \geq 200$  пг/мл

Динамика сывороточных и спонтанных ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$  в зависимости от схем терапии ОРВИ в подгруппах с исходной гиперпродукцией индуцированного ИФН- $\alpha$  более 200 пг/мл представлены в таблице 5.1. Некоторые различия в исходных параметрах сывороточного ИФН- $\alpha$  до лечения может быть обусловлены разнородностью в этиологической структуре в наблюдаемых подгруппах.

Анализ терапевтического эффекта различных схем терапии выявил наиболее стабилизирующий эффект по уровню сывороточных и спонтанных ИФН- $\alpha$  и - $\gamma$  в группе 1 при применении комбинированной терапии рекомбинантным ИФН- $\alpha$ -2b.

Таблица 5.1. Показатели сывороточных и спонтанных ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$  до и после лечения у пациентов ОРВИ с исходным уровнем индуц. ИФН- $\alpha \geq 200$  пг/мл

Показатель		ИФН- $\alpha$ сывороточный, пг/мл	ИФН- $\alpha$ спонтанный, пг/мл	ИФН- $\gamma$ сывороточный, пг/мл	ИФН- $\gamma$ спонтанный, пг/мл
Группа условно здоровых		4,15 $\pm$ 1,8	0,3 $\pm$ 0,2	0	0
Группа 1 (n=19)	До лечения	3,6 $\pm$ 1,2	0,6 $\pm$ 0,2	10,2 $\pm$ 6,0	2,2 $\pm$ 1,3
	После лечения	2,2 $\pm$ 0,9	0,4 $\pm$ 0,2	1,0 $\pm$ 0,5	0,3 $\pm$ 0,1
Группа 2 (n=14)	До лечения	8,2 $\pm$ 2,4	0,7 $\pm$ 0,2	3,2 $\pm$ 1,4	1,9 $\pm$ 0,7
	После лечения	1,8 $\pm$ 0,5	0,6 $\pm$ 0,2	6,8 $\pm$ 4,3	8,5 $\pm$ 4,5
Группа 3 (n=17)	До лечения	5,8 $\pm$ 2,0	1,0 $\pm$ 0,4	1,3 $\pm$ 0,7	31,3 $\pm$ 18,9
	После лечения	1,4 $\pm$ 0,4	0,2 $\pm$ 0,1	2,5 $\pm$ 1,9	5,3 $\pm$ 3,3

В группе 2 с использованием рекомбинантного ИФН- $\alpha$ -2b в виде суппозиторий отмечено значимое увеличение уровней сывороточных и спонтанных ИФН- $\gamma$ . Вероятно увеличение продукции противовоспалительного цитокина обусловлено преобладающим количеством в этой группе пациентов с аденовирусной инфекцией.

Показатели локального и системного иммунитета в зависимости от схем лечения в подгруппах с исходной гиперпродукцией индуцированного ИФН- $\alpha$  более 200 пг/мл представлен в таблице 5.2.

У всех больных с ОРВИ отмечается повышенная концентрация уровней секреторного и сывороточного Ig A во всех периодах заболевания независимо от схемы лечения. После лечения рекомбинантным ИФН- $\alpha$ -2b в различных схемах выявлено повышение уровне секреторного Ig A, более значимое в группе 2. В группах наблюдения отмечается сниженный уровень Ig M до и после лечения, с тенденцией к повышению его уровня в группах, получающих рекомбинантный ИФН- $\alpha$ -2b вне зависимости от схемы.

Таблица 5.2. Показатели локального и системного иммунитета в динамике у пациентов ОРВИ с исходным уровнем индуц. ИФН- $\alpha$   $\geq$ 200 пг/мл

Показатель		ИЛ-8 сыворо- точный, г/л	ИЛ-8 секретор- ный, г/л	Ig A секретор- ный, г/л	Ig A, г/л	Ig M, г/л	Ig G, г/л
Группа условно здоровых		3,43 ± 0,5	22,15 ± 6,7	1,68 ± 0,4	0,8 ± 0,06	2,3 ± 0,11	14,16 ± 2,2
Группа 1 (n=19)	До лечения	7,0±0,9	54,1±14,9	2,9±0,9	2,8±0,2	1,2±0,1	14,1±0,9
	После лечения	5,0±0,5	53,6±15,1	3,1±0,8	2,9±0,2	1,3±0,1	14,5±0,7
Группа 2 (n=14)	До лечения	5,6±0,6	62,1±21,6	1,8±0,3	2,5±0,2	0,8±0,1	14,2±0,5
	После лечения	8,7±2,2	93,2±25,2	4,7±1,1	3,1±0,2	1,1±0,1	15,2±0,5
Группа 3 (n=17)	До лечения	6,6±1,0	60,6±13,0	1,3±0,2	3,5±0,4	1,0±0,1	16,4±1,1
	После лечения	13,3±5,6	78,3±20,4	5,7±1,8	3,1±0,4	1,0±0,1	14,9±1,0

Во всех группах наблюдается повышенная концентрация сывороточного и секреторного ИЛ-8 с тенденцией к нормализации его уровня только в группе 1 при использовании комбинированной терапии рекомбинантным ИФН- $\alpha$ -2b. Нарастание уровней сывороточного и секреторного ИЛ-8 после лечение в группах 2 и 3 указывает на остаточный воспалительный процесс и нарушении в интерфероновой системе в период ранней реконвалесценции.

Проведен сравнительный анализ динамики цитокиновой системы в зависимости от схемы лечения в подгруппах с исходным уровнем индуцированного ИФН- $\alpha$  менее 200 пг/мл.

Показатели уровня индуцированных ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$  после лечения в зависимости от схем терапии ОРВИ представлены на рисунке 5.2. Сравнительный анализ показателей интерферонового статуса показал, что повышение исходно сниженного уровня индуцированного ИФН- $\alpha$  во всех группах вне зависимости от схем лечения. Наиболее выраженный модулирующий эффект отмечен в группе 1 при использовании комбинированной терапии рекомбинантным

ИФН- $\alpha$ -2b. На фоне применения умифеновира отмечена наибольшая гиперпродукция индуцированного ИФН- $\gamma$  ( $397,0 \pm 74,2$  пг/мл).

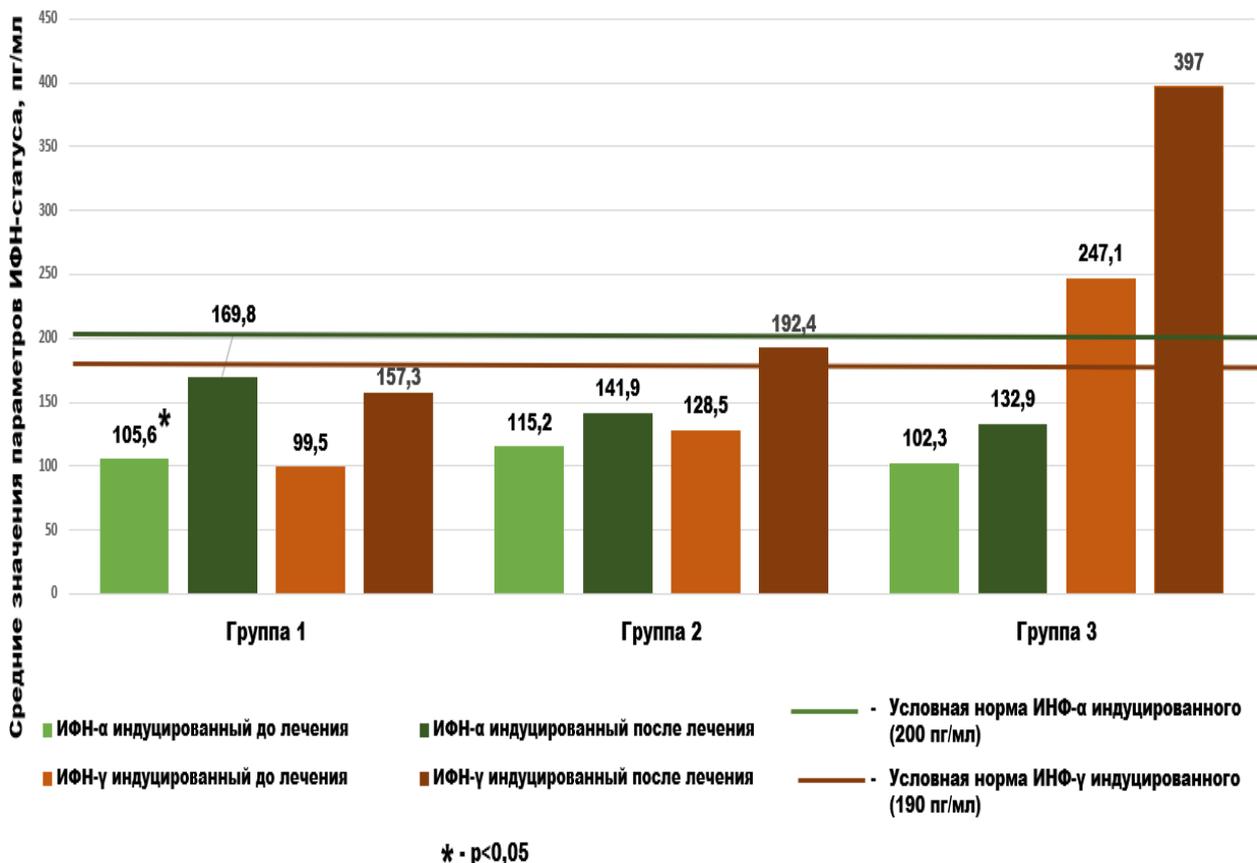


Рисунок 5.2. Показатели индуцированных ИФН- $\alpha/\gamma$  в зависимости от схем терапии в подгруппах с исходным уровнем индуц. ИФН- $\alpha \leq 200$  пг/мл

Показатели уровня сывороточных и спонтанных ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$  после лечения в зависимости от схем терапии ОРВИ представлены в таблице 5.3.

В ходе сравнительного анализа различных схем терапии больных ОРВИ определена значимая терапевтическая и интерферонмодулирующая эффективность при использовании комбинированной терапии рекомбинантным ИФН- $\alpha$ -2b, выражающаяся в нормализации интерферонового статуса не зависимо от исходного состояния угнетения интерфероновой системы. В группе 3 отмечается недостаточный интерферонмодулирующий эффект по динамике показателей сывороточного и спонтанного ИФН- $\gamma$ .

Таблица 5.3. Показатели сывороточных и спонтанных ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$  до и после лечения у пациентов ОРВИ с исходным уровнем индуц. ИФН- $\alpha$   $\leq 200$  пг/мл

Показатель		ИФН-альфа сывороточный, пг/мл	ИФН- $\alpha$ спонтанный, пг/мл	ИФН- $\gamma$ сывороточный, пг/мл	ИФН- $\gamma$ спонтанный, пг/мл
Группа условно здоровых		4,15 $\pm$ 1,8	0,3 $\pm$ 0,2	0	0
Группа 1 (n=19)	До лечения	15,7 $\pm$ 7,0	0	0	0,2 $\pm$ 0,1
	После лечения	0	0	0	0,7 $\pm$ 0,4
Группа 2 (n=14)	До лечения	4,9 $\pm$ 1,4	0,3 $\pm$ 0,1	8,9 $\pm$ 3,7	5,8 $\pm$ 2,2
	После лечения	2,0 $\pm$ 0,8	0,2 $\pm$ 0,1	6,4 $\pm$ 4,2	2,4 $\pm$ 1,1
Группа 3 (n=17)	До лечения	9,5 $\pm$ 2,8	0,8 $\pm$ 0,3	22,1 $\pm$ 8,9	23,8 $\pm$ 13,1
	После лечения	1,4 $\pm$ 0,4	0,5 $\pm$ 0,3	18,0 $\pm$ 8,8	61,6 $\pm$ 34,0

Показатели локального и системного иммунитета в зависимости от схем лечения в подгруппах с исходной гиперпродукцией индуцированного ИФН- $\alpha$  менее 200 пг/мл представлен в таблице 5.4.

Таблица 5.4 Показатели локального и системного иммунитета в динамике у пациентов ОРВИ с исходным уровнем индуц. ИФН- $\alpha$   $\leq 200$  пг/мл

Показатель	Группа условно здоровых	Группа 1 (n=19)		Группа 2 (n=14)		Группа 3 (n=17)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ИЛ-8 сывороточный, г/л	3,43 $\pm$ 0,5	10,8 $\pm$ 3,4	9,6 $\pm$ 0,8	7,0 $\pm$ 0,8	7,8 $\pm$ 0,8	6,6 $\pm$ 0,8	10,2 $\pm$ 1,8
ИЛ-8 секреторный, г/л	22,15 $\pm$ 6,7	32,5 $\pm$ 6,8	64,9 $\pm$ 10,7	26,7 $\pm$ 6,6	56,6 $\pm$ 8,8	46,2 $\pm$ 8,8	93,6 $\pm$ 31,6
Ig A секреторный, г/л	1,68 $\pm$ 0,4	1,5 $\pm$ 0,3	5,0 $\pm$ 1,5	1,6 $\pm$ 0,3	3,1 $\pm$ 0,9	8,4 $\pm$ 2,3	2,5 $\pm$ 0,6

Оценка эффективности различных схем терапии определила выраженную интерферонмодулирующую способность комбинированной терапии рекомбинантным ИФН- $\alpha$ -2b (группа 1) в подгруппе с исходным уровнем индуцированно-

го ИФН- $\alpha$  менее 200 пг/мл. Отмечена тенденция повышения уровня секреторных ИЛ-8 и Ig A в группах 1 и 2, при этом в группе 3 отмечается значимое снижение секреторного Ig A.

Таким образом, подтверждена терапевтическая и интерферонмодулирующая эффективности комбинации ректальной и интраназальной форм рекомбинантного ИФН- $\alpha$ -2b в зависимости от исходного состояния интерфероновой системы: восполняя недостаточность интерферонового ответа либо подавляя избыточную продукцию интерферонов при их исходно высоком уровне. Рекомбинантный ИФН- $\alpha$ -2b (суппозитории) и умифеновир показали менее выраженную иммуномодулирующую эффективность.

## **5.2 Разработка алгоритма тактики ведения ОРВИ в организованных коллективах (на примере военнослужащих срочной службы)**

В ходе нашего исследования доказаны клинический и иммуномодулирующий эффект комбинированной терапии рекомбинантным ИФН- $\alpha$ -2b, собственные данные и обзор клинических исследований подтвердили и профилактическую эффективность комбинации различных лекарственных форм ИФН 1 типа. Характеризуется такая схема лечения нормализацией интерферонового статуса и стабилизацией механизмов адаптации с повышением резистентности к респираторным инфекциям, что выражается в повышении концентрации секреторного и сывороточного ИЛ-8 и секреторного Ig A.

Учитывая полученные результаты собственных исследований, нами был разработан алгоритм лечения больных ОРВИ и тактики ведения контактирующих с ними лиц в условиях организованных коллективов (Рисунок 5.3) с целью совершенствования терапии и профилактических мероприятий в эпидемический сезон.

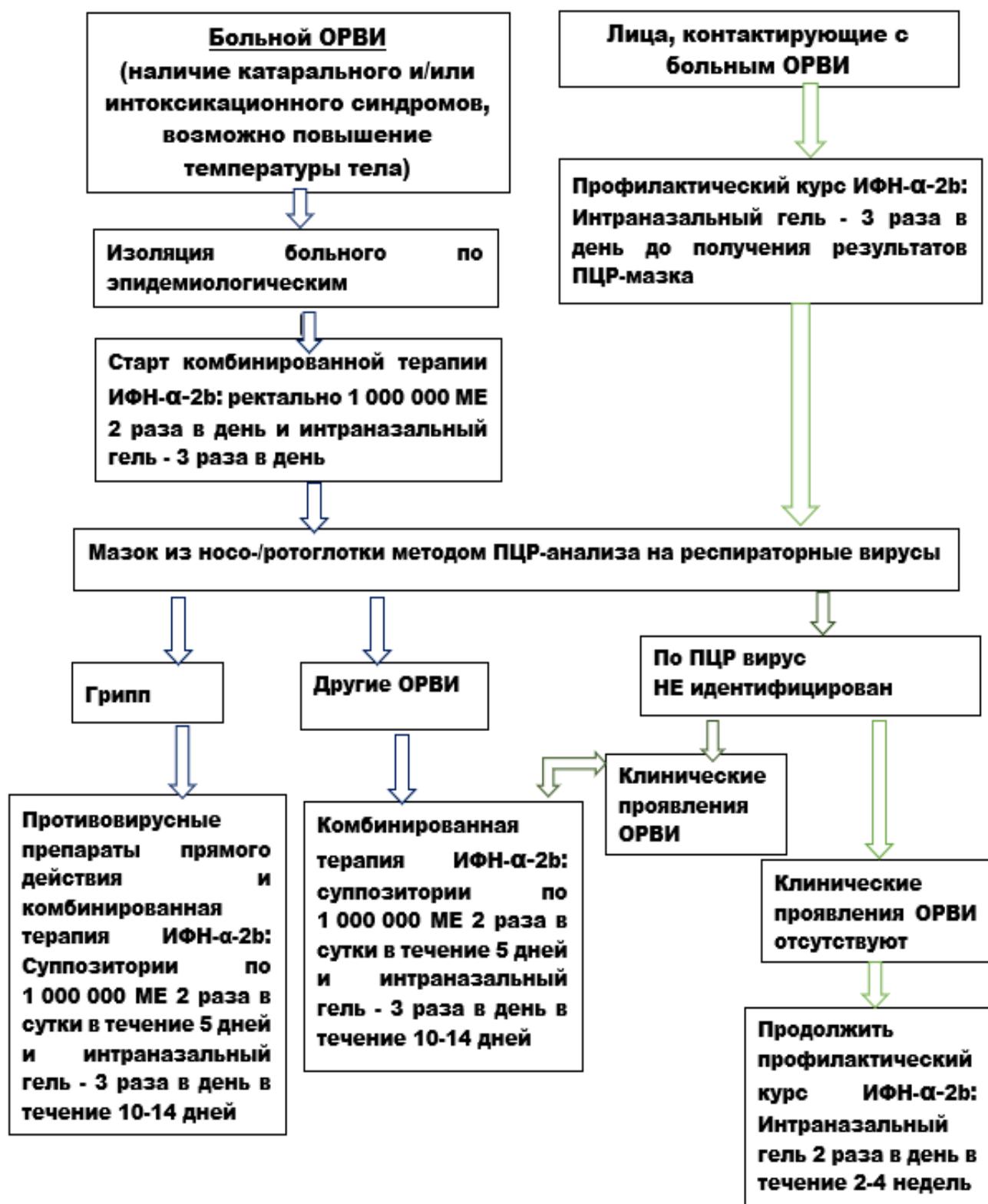


Рисунок 5.3. Алгоритм тактики ведения больных ОРВИ и контактирующих с ним лиц в условиях организованного коллектива

Согласно предложенному алгоритму, при выявлении больного с симптомами ОРВИ в условиях закрытого организованного коллектива в первую очередь необходимо изолировать его и взять мазок из носо- и ротоглотки методом ПЦР-анализа для идентификации возбудителя респираторной инфекции. Учитывая полиэтиологичность группы вирусов, тропных к респираторному тракту и необходимость наиболее раннего старта противовирусной терапии, рекомендуется до получения результатов ПЦР-мазка начать прием комбинированной терапии рекомбинатным ИФН- $\alpha$ -2b (Виферон) по схеме: ректально суппозитории 1 000 000 МЕ однократно и интраназальный гель - полоска не более 0,5 см на поверхность слизистой оболочки носа 3 раза в день.

При получении результатов мазка методом ПЦР на респираторную панель пациенты с гриппом незамедлительно начинают прием противовирусных препаратов прямого типа действия, такие как ингибиторы нейраминидазы (Озельтамивир, Занамивир) и ингибиторы эндонуклеазы (Балоксавира марбоксил), продолжая назначенную схему комбинированной терапии рекомбинантного ИФН до 5 дней с продолжением применения интраназально геля полоской не более 0,5 см на поверхность слизистой оболочки носа 2 раза в день до 10-14 дней.

Пациентам с другой этиологией ОРВИ назначается комбинация ректальной и топической форм рекомбинантного ИФН- $\alpha$ -2b (Виферон) по схеме: ректально суппозитории по 1 000 000 МЕ 2 раза в сутки в течение в течение 5 дней и интраназально гель - полоска не более 0,5 см на поверхность слизистой оболочки носа 3 раза в день в течение 10-14 дней.

Симптоматическая терапия назначается в зависимости от выраженности симптомов и направлена на предотвращение развития осложнений и восстановление нарушенных функций организма.

Всем контактирующим лицам необходимо проведение исследования мазка из носо- и ротоглотки методом ПЦР-анализа на респираторную панель, а также незамедлительный старт профилактического курса топической формой

рекомбинатного ИФН- $\alpha$ -2b (Виферон) по схеме: Интраназальный гель - полоска не более 0,5 см на поверхность слизистой оболочки носа 2 раза в день. По результатам получения ПЦР-диагностики: если вирус идентифицирован, то производится изоляция и старт лечения по алгоритму, если вирус не идентифицирован, но у контактирующего лица с больным ОРВИ так же развилась симптоматика респираторной инфекции, то следует расценивать данное лицо, как пациент с другими ОРВИ и следовать этому алгоритму лечения.

При получении отрицательного мазка из носо- и ротоглотки методом ПЦР и отсутствии каких-либо симптомов, характеризующих клиническую картину ОРВИ, следует продолжить профилактический курс рекомбинатным ИФН- $\alpha$ -2b (Виферон) по схеме: Интраназально гель - полоска не более 0,5 см на поверхность слизистой оболочки носа 2 раза в сутки в течение 2-4 недель.

Предложенный алгоритм подтвердил свою профилактическую эффективность в организованных коллективах и в условиях пандемии [49, 51, 67]

Научно обоснованный и разработанный алгоритм тактики ведения ОРВИ в организованных коллективах с целью совершенствования терапии и профилактических мероприятий в эпидемический сезон позволит снизить экономические затраты за счет сокращения численности больных респираторными инфекциями в эпидемический сезон.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ОРВИ занимают ведущее место в структуре инфекционной патологии во всем мире. Этиологическое многообразие инфекционных агентов респираторных вирусных инфекций, высокий уровень контагиозности и быстрая их изменчивость, развитие устойчивости к противовирусным лекарственным средствам и отсутствие специфической профилактики от большинства респираторных вирусных инфекций объясняют частое развитие эпидемий и пандемий острых вирусных заболеваний респираторного тракта [40].

У больных молодого возраста с ОРВИ среди вирусных возбудителей респираторного тракта самыми значимыми являются вирусы гриппа (46,4%), аденовирусы (26,3%) и риновирусы (15,4%) [20, 69, 95, 112]. В этиологической структуре ОРВИ в организованных воинских коллективах преобладают аденовирусы (53,9%), доля гриппа составляет 26,6%, что обусловлено широким внедрением специфической профилактики в закрытых организованных коллективах [44]. Важными факторами риска распространения острых вирусных инфекций респираторного тракта аэрогенным и контактно-бытовым механизмами передачи инфекции в организованных воинских коллективах, находящихся в структурах, подведомственных Министерству обороны Российской Федерации, являются формирование и «перемешивание» призывного контингента, высокая плотность размещения в казарменных помещениях и нарушение механизмов адаптации [10, 23].

Оптимизации терапии ОРВИ на основании изучения клинико-иммунологических особенностей и сравнительной оценки терапевтической эффективности различных противовирусных препаратов, которая явилась целью работы, весьма актуальна и своевременна. Для достижения цели и решения поставленных задач работа осуществлялась в несколько этапов. Выбор препаратов для настоящего исследования был основан на их доказанной клинической эффективности.

На первом этапе была определена этиологическая структура и клинико-лабораторная характеристика у больных ОРВИ из организованных воинских коллективов. Применение комплекса современных диагностических методов позволило установить этиологическую структуру в 62,1% случаев. Лидирующие позиции занимали грипп (39,3%) и аденовирус (35,6%). Были вакцинированы от гриппа 34,3% больных ОРВИ, из них гриппом типа А инфицированы 9,7%, гриппом типа В – 16,1%.

Подробно изучены и описаны клинические особенности ОРВИ в зависимости от этиологии [28,72], при этом ведущими симптомами являются лихорадка и катаральный синдром. В нашем исследовании установлено, что повышение температуры, головная боль, заложенность носа и сухой кашель наблюдались у всех больных с неосложненными формами ОРВИ, а степень выраженности симптомов зависела от этиологии заболевания. Интоксикационный и катаральный синдромы максимально были выражены у больных гриппом. При аденовирусной инфекции пациенты чаще жаловались на головную боль, ринорею, боль в горле, повышение температуры тела до 38<sup>0</sup>С в 85% случаев. При риновирусной инфекции пациенты чаще отмечали першение в горле, заложенность носа и сухой кашель. Значимых различий в показателях общего анализа крови в зависимости от этиологии не выявлено, что объясняется схожими патогенетическими механизмами воздействия респираторных вирусов на организм человека.

Учитывая ранее полученные данные о снижении адаптивного иммунитета в первые полгода воинской службы [44, 60, 93], нами была сформирована группа условно здоровых для корректного анализа исследуемых иммунологических параметров. По результатам расширенного иммунологического исследования у условно здоровых, формирующих временные организованные коллективы, выявлено угнетение продукции индуцированного ИФН- $\alpha$  I степени выраженности, снижение уровней секреторного IgA, естественных киллеров и Т-хелперов. Средние показатели индуцированного ИФН- $\alpha$  у группы условно здоровых были

ниже общепринятых референсных значений и составили 200 пг/мл. По результатам обследований в группе условно здоровых определены референсные значения показателей иммунного и интерферонового статусов для адекватной оценки динамики исследуемых параметров у больных ОРВИ из организованных воинских коллективов.

При анализе лабораторных данных у больных неосложненными формами ОРВИ выявлены моноцитоз в 47% случаев, значимое увеличение концентраций секреторного ( $48,2 \pm 3,3$ ) и сывороточного ( $6,9 \pm 1,3$ ) ИЛ-8, нарастание уровня секреторного IgA ( $2,6 \pm 0,9$ ) в сравнении с группой условно здоровых. Анализ системного иммунитета выявил у всех пациентов с ОРВИ угнетение интерферонового статуса различной степени, повышение уровней нормальных киллеров ( $CD16^+ 19,88 \pm 6,80$ ), при достоверном снижении уровней Т-лимфоцитов ( $CD3^+ 65,62 \pm 7,16$ ), Т-хелперов ( $CD4^+ 34,61 \pm 10,37$ ) и В-лимфоцитов ( $CD19^+ 87,25 \pm 9,18$ ). У больных гриппом определяется значимое повышение уровня сывороточного ИФН- $\alpha$  ( $18,92 \pm 5,8$ ) при сравнении с показателями сывороточного ИФН- $\alpha$  у пациентов с АДВИ ( $3,8 \pm 1,6$ ) и ОРВИ неуточненной этиологии ( $5,4 \pm 1,7$ ).

На втором этапе проведен сравнительный анализ терапевтической эффективности препаратов с иммуноопосредованным противовирусным действием. Проведена оценка клинической и иммуномодулирующей эффективности назначенных схем терапии ОРВИ и отмечено, что при назначении комбинированной терапии рекомбинантным ИФН- $\alpha$ -2b у больных ОРВИ наблюдается наиболее быстрое сокращение длительности лихорадочного периода и симптомов интоксикации. В этой группе в период ранней реконвалесценции обнаружена элиминация респираторного вируса у 90% больных ОРВИ, что указывает на хороший противовирусный эффект лечения ИФН- $\alpha$ -2b в комбинации гель+суппозиторий. При сравнительной оценке отмечена и иммуномодулирующая эффективность комбинированной терапии рекомбинантным ИФН- $\alpha$ -2b, что подтверждается стабилизацией интерферонового статуса в подгруппе с ис-

ходной гиперпродукцией индуцированного ИФН- $\alpha$  (его уровень до лечения  $404,2 \pm 30,6$  пг/мл и после -  $214,0 \pm 21,1$  пг/мл) либо тенденцией к нормализации количества индуцированного ИФН- $\alpha$  в подгруппе с исходно низким его уровнем (до лечения  $105,6 \pm 12,8$  пг/мл, после терапии -  $169,8 \pm 22,8$  пг/мл) при нарастании концентрации секреторного ИЛ-8 до  $64,9 \pm 10,7$  пг/мл и секреторного Ig A до  $5,0 \pm 1,5$  пг/мл в подгруппе с исходным уровнем индуцированного ИФН- $\alpha$  менее 200 пг/мл.

При терапии рекомбинантным ИФН- $\alpha$ -2b (суппозитории) не установлено снижения длительности клинической симптоматики, за исключением субъективных жалоб на резь в глазах и боль в груди. Элиминация вирусов ОРВИ в этой группе при выписке составила 70%, что подтверждает противовирусный эффект лечения рекомбинантным ИФН- $\alpha$ -2b в лекарственной форме суппозитории менее выраженный, чем при комбинированной терапии (суппозитории + гель). Стоит отметить, что в этой группе было наибольшее количество пациентов с аденовирусной инфекцией (36,7%) и исходные цифры интерферонового статуса были несколько ниже по уровню индуцированного ИФН- $\gamma$  в группах сравнения. При сравнительной оценке также отмечена иммуномодулирующая эффективность терапии рекомбинантным ИФН альфа-2b в виде ректальных суппозиторий, сопровождающаяся стабилизацией интерферонового статуса в подгруппе с исходной гиперпродукцией индуцированного ИФН- $\alpha$  (уровень до лечения  $347,6 \pm 22,7$  пг/мл, а после лечения -  $229,4 \pm 24,8$  пг/мл) и достоверным снижением сывороточного ИФН- $\alpha$  до условной нормы ( $1,8 \pm 0,5$  пг/мл). Тенденция к нормализации концентрации индуцированного ИФН- $\alpha$  в подгруппе с исходно низким его уровнем (до лечения  $115,2 \pm 7,9$  пг/мл, а после -  $141,9 \pm 19,1$  пг/мл) сочетается с нарастанием концентрации секреторного ИЛ-8 до  $56,6 \pm 8,2$  пг/мл и секреторного Ig A до  $3,1 \pm 1,1$  пг/мл, что также подтверждает иммуномодулирующий эффект терапии ИФН 1 типа.

Назначение умифеновира пациентам с ОРВИ показало наиболее быстрое сокращение таких симптомов как заложенность носа, ринорея, першение и/или

боль в горле, кашель, что согласуется с данными рандомизированного многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования «Арбитр», где выявлено достоверное снижение длительности такого симптома как заложенность носа по сравнению с контрольной группой [68]. Элиминация вирусов в этой группе составила 83,3%, что является достаточно высоким результатом противовирусной терапии. При сравнительной оценке в подгруппе с исходной гиперпродукцией индуцированного ИФН- $\alpha$  отмечено значимое угнетение его выработки в динамике (до лечения  $394,2 \pm 17,8$  пг/мл и после -  $147,1 \pm 17,8$  пг/мл), снижение уровня сывороточного ИФН- $\alpha$  до условной нормы ( $1,4 \pm 0,4$  пг/мл) и повышение концентрации секреторного Ig A до  $5,7 \pm 1,8$  пг/мл. В подгруппе с исходно низким уровнем индуцированного ИФН- $\alpha$  наблюдалась тенденция к незначительному нарастанию его концентрации в периоде ранней реконвалесценции (уровень до лечения  $102,3 \pm 10,0$  пг/мл, а после –  $147,1 \pm 17,8$  пг/мл) и повышение количества секреторного ИЛ-8 ( $78,3 \pm 20,4$  пг/мл). Показан низкий интерферонмодулирующий эффект умифеновира по сравнению с другими схемами терапии ОРВИ.

По данным катамнеза у пациентов, получающих комбинированную терапию рекомбинантным ИФН- $\alpha$ -2b в течение 3 месяцев не было зарегистрировано случаев вторичного или повторного инфицирования. Это подтверждает профилактическую эффективность препаратов ИФН в условиях эпидемического сезона, что совпадает с результатами исследований Акимкина В.Г. с соавторами, В.В. Малиновской с соавторами (2020г., 2021 г.), которые в работах по оценке эффективности выявили выраженный профилактический эффект комбинированной схемы терапии рекомбинантным ИФН- $\alpha$ -2b [1, 49, 51, 67].

Все пациенты хорошо перенесли лечение, ни одного случая нежелательных явлений при терапии ОРВИ не установлено. Выбывших/исключенных из исследования больных не было. После выписки за всеми пациентами из основной группы наблюдения ( $n=90$ ) в течение 3 месяцев осуществлялся контроль с целью выявления и регистрации случаев повышения температуры тела и по-

вторных госпитализаций. Стоит отметить, что по данным катамнеза в группе приема умифеновира зарегистрирован только 1 случай повторной госпитализации пациента с аденовирусной инфекцией через 8 дней после выписки.

При анализе динамики параметров иммунного статуса через 1 месяц после выписки отмечено достоверное повышение уровней Т-лимфоцитов (CD3+ до  $71,88 \pm 5,25$ ), Т-хелперов (CD4+ до  $40,00 \pm 6,35$ ), с тенденцией к нормализации Т-лимфоцитов, несущих рецепторы к ИФН- $\alpha$  и - $\gamma$  (CD118+  $82,58 \pm 4,83$ ; CD119+  $83,50 \pm 5,70$ ) при сохранении достоверно сниженного количества В-лимфоцитов (CD19+ до  $11,87 \pm 2,98$ ).

В исследовании ранее нами была отмечена клиническая и иммуномодулирующая эффективность терапии рекомбинантным ИФН- $\alpha$ -2b у больных ОРВИ [66], где выявлено достоверное повышение продукции секреторного Ig A и интерферонмодулирующая эффективность комбинированной терапии рекомбинантным ИФН- $\alpha$ -2b по отношению к группе пациентов, принимающих умифеновир. Отмечен выраженный клинический эффект в 97% случаев к третьему дню лечения рекомбинантным ИФН- $\alpha$ -2b в комбинации ректальной и топической форм. Результаты нашего исследования согласуются с данными Малиновской В.В. с соавторами [50], где в ходе работы была показана клиническая эффективность применения рекомбинантного ИФН- $\alpha$ -2b, а также способность препарата влиять на процессы интерферонобразования: снижение уровня сывороточного ИФН- $\alpha$ , нормализация уровня продукции индуцированного ИФН- $\alpha$ , усиление синтеза ИФН- $\gamma$ . Аналогичные данные получены в работе по оценке эффективности применения рекомбинантного ИФН- $\alpha$ -2b и умифеновира при гриппе у взрослых больных [8], в ходе которой отмечен положительный клинический эффект через 24 часа от начала лечения у пациентов, получающих рекомбинантный ИФН- $\alpha$ -2b. При анализе иммунологических параметров выявлено выраженное иммуномодулирующее действие рекомбинантного ИФН- $\alpha$ -2b: повышение количества CD3+, CD4+, ускорение фагоцитарной активности и элиминация циркулирующих иммунных комплексов. В своем исследовании

С.В. Тютюнников, Ю. А. Антонов и Г.В. Кузякин показали нормализацию уровней противовоспалительных цитокинов (фактор некроза опухолей, ИЛ-18, ИЛ-6, ИФН-гамма) при лечении больных гриппом штамма H1N1 pdm09 рекомбинантным ИФН- $\alpha$ -2b [76]. Имеющийся клинический опыт лечения ОРВИ у детей и взрослых, а также результаты исследований по оценке профилактической эффективности комбинированной терапии рекомбинантным ИФН- $\alpha$ -2b в условиях пандемии позволили разработать алгоритм оптимальной схемы ведения пациентов с ОРВИ в организованных коллективах [67].

При изучении профилактической эффективности топической формы ИФН- $\alpha$ -2b у новорожденных детей и их матерей в период пандемии Covid-19 получены схожие результаты, где Бочарова И.И. и соавторы доказали снижение частоты ОРВИ в 2,5 раза [7]. Акимкин В.Г. с соавторами отметили снижение заболеваемости бронхитами в 2,1 раза и вирусными пневмониями в 2,4 раза при использовании топических форм рекомбинантного ИФН- $\alpha$ -2b в организованных воинских коллективах, что доказывает профилактическую эффективность препарата [1]. При изучении эффекта применения топической формы препарата ИФН- $\alpha$ 2b с антиоксидантами в течение 2 месяцев у курсантов Нахимовского военно-морского училища Министерства обороны Российской Федерации не было выявлено случаев заболевания ОРВИ в основной группе наблюдения [51].

Данные литературы и результаты собственных исследований позволили научно обосновать терапевтическую, профилактическую эффективность и подтвердить интерферонмодулирующее действие рекомбинантного ИФН- $\alpha$ -2b с антиоксидантами, особенно в схемах комбинированной терапии.

Таким образом, наиболее значимыми респираторными патогенами, у обследованных нами пациентов из организованных воинских коллективов определены вирусы гриппа, аденовирусы и риновирусы, при этом выраженность клинических проявлений зависела от этиологического возбудителя; отмечено, что более чем у трети больных не верифицирован возбудитель ОРВИ. Вакцинированы от гриппа были 34,4% больных, что указывает на недостаточный

охват вакцинацией от гриппа лиц призывного возраста. В группе условно здоровых в первые 3-6 месяцев от призыва выявлены дезадаптационные нарушения иммунного ответа. У всех больных ОРВИ отмечается различной степени угнетение ИФН-статуса с выраженными нарушениями локального и системного иммунитета. В нашем исследовании показан противовирусный эффект всех схем лечения, при этом лучшая клиническая, иммуномодулирующая и интерферонмодулирующая эффективность выявлена при комбинированной терапии рекомбинантным ИФН- $\alpha$ -2b в различных лекарственных формах (интраназальный гель+суппозитории).

Полученные результаты в ходе исследований позволили разработать алгоритм тактики ведения больных ОРВИ и постконтактной профилактики в организованном коллективе в условиях эпидемического сезона, а также сделать ряд выводов.

## ВЫВОДЫ

1. Этиология заболевания в структуре ОРВИ в основной группе наблюдения идентифицирована в 62,1% случаев, при этом чаще зарегистрированы грипп (39,3%) и аденовирусная инфекция (35,6%); вакцинированы от гриппа были 34,4% больных, что указывает на недостаточный охват вакцинацией лиц призывного возраста; не удалось идентифицировать возбудитель в 37,9% случаев. ОРВИ у данной когорты пациентов протекает с характерными клиническими особенностями, свойственными определенному этиологическому возбудителю.
2. У трети условно здоровых лиц, формирующих временные организованные коллективы, в первые 3 месяца выявлена дезадаптация иммунного ответа, лабораторными критериями которого являются: угнетение интерферонового статуса I степени со значимо сниженной продукцией индуцированного ИФН- $\alpha$  до 200 пг/мл, снижение уровней CD4+, CD16+, CD118+ и CD119+.
3. У всех больных с неосложненными формами ОРВИ установлено нарушение интерфероногенеза: угнетение интерферонового статуса различной степени выраженности, увеличение количества Т-лимфоцитов, экспрессирующих рецепторы к ИФН- $\alpha$ , - $\gamma$  (CD118+, CD119+), Т-хелперов, несущих рецептор к ИФН- $\gamma$  (CD4+CD119+), а также повышение уровня сывороточного и спонтанного ИФН - $\gamma$  при значимом снижении его индуцированного количества.
4. У больных ОРВИ в организованных воинских коллективах выявлено значимое нарушение как мукозального, так и системного иммунитета с увеличением количества секреторного и сывороточного ИЛ-8, секреторного Ig A, повышением уровней CD16+, CD118+, CD119+ при достоверном снижении уровней CD3+, CD4+, CD19+.
5. Показана одинаковая клиническая эффективность применяемых схем лечения ОРВИ. Выявлен интерферонмодулирующий эффект комбинированной терапии рекомбинантным ИФН- $\alpha$ -2b (интраназальный гель + суппозитории), который характеризуется, независимо от этиологии болезни, повышением ко-

личества индуцированного ИФН- $\alpha$  при его исходной депрессии и снижением – при исходной гиперпродукции.

б. Научно обоснована терапевтическая и профилактическая эффективность комбинированной схемы терапии рекомбинантным ИФН- $\alpha$ -2b (интраназальный гель + суппозитории), что позволило разработать алгоритм тактики ведения больных ОРВИ в организованных коллективах в эпидемический сезон.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

В рутинной практике для диагностики острых респираторных инфекций в организованных коллективах целесообразно использовать высокочувствительные методы идентификации возбудителей (ПЦР).

На фоне обязательной вакцинации от гриппа рекомендуется в эпидемический сезон использовать в организованных коллективах разработанный и научно обоснованный алгоритм лечения больных ОРВИ и тактика неспецифической постконтактной профилактики.

## **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ДИССЕРТАЦИИ**

Полученные результаты исследований в работе позволяют определить перспективы дальнейшей разработки темы:

- необходимы исследования для изучения клинико-иммуногенетических аспектов респираторных вирусных инфекций, особенно сочетанной этиологии;
- рекомендуется динамический мониторинг состояния иммунного статуса, включая интерфероновую систему, у лиц из организованных коллективов с учетом возраста, сезонности респираторных инфекций и климатических условий;
- с целью совершенствования профилактических мероприятий и терапевтических подходов в условиях организованного коллектива целесообразно провести подбор оптимальных доз препаратов с противовирусным и патогенетическим механизмом действия, и разработать различные схемы лечения ОРВИ.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АДВИ	-	аденовирусная инфекция
ВОЗ	-	Всемирная организация здравоохранения
ДИ	-	доверительный интервал
ИЛ-8	-	интерлекин-8
ИРИ	-	иммунорегуляторный индекс
ИФА	-	иммунофлюоресцентный анализ
ИФН	-	интерферон
ИФН- $\alpha$ -2b	-	интерферон-альфа-2b
ОРДС	-	острый респираторный дистресс-синдром
ОРВИ	-	острая респираторная вирусная инфекция
ПЦР	-	полимеразная цепная реакция
РСВИ	-	респираторно-сентенциальная инфекция
РФ	-	Российская Федерация
СОЭ	-	скорость оседаний эритроцитов
IgA	-	иммуноглобулин А
IgE	-	иммуноглобулин Е
IgM	-	иммуноглобулин М
IgG	-	иммуноглобулин G
sIgA	-	секреторный иммуноглобулин А
НК-клетки	-	естественные киллеры

**СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Акимкин, В.Г. Эпидемиологическая и иммунологическая эффективность использования препарата «Виферон-гель» для профилактики гриппа и других респираторных инфекций в организованных воинских коллективах. / В.Г. Акимкин, С.И. Коротченко, В.А. Шевцов, А.Р. Волгин, Т.А. Салмина, Л.Ю. Калабухова, В.В. Малиновская, Р.З. Гатич, Т.А. Семененко, Т.С. Гусева, О.В. Паршина, Е.В. Дмитриева // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2011.- №1. – С. 28-36.
2. Афанасьев, С.С. Интерфероновый статус, препараты интерферона в лечении и профилактике инфекционных заболеваний и реабилитации больных. / С.С.Афанасьев, Г.Г.Онищенко, В.А.Алешкин. - М. Триада- Х., 2005. – С.767
3. Баранов, А.А. Острая респираторная вирусная инфекция у детей: современные подходы к диагностике и лечению / А.А.Баранов, Ю.В.Лобзин, Л.С.Намазова-Баранова и соавт. // Педиатрическая фармакология. -2017. - Т.14. - № 2.- С. 100-108.
4. Баранова, И.П. Этиологическая структура ОРВИ и гриппа у пациентов, госпитализированных в стационар закрытого административного территориального образования / И.П. Баранова, И.А. Малова, Н.В. Федосеева // Инфекционные болезни: приложение. - 2014. - № 12. - С. 28.
5. Белан, Ю.Б., Полянская Н.А. Особенности клинического течения моно– и микст–вариантов ротавирусной инфекции у детей раннего возраста. //Мать и дитя. Педиатрия. Специальный номер - 2008. - №18. - С. 1190-1192.
6. Белов, А.Б. Эпидемиология и профилактика гриппа и других острых респираторных инфекций в воинских коллективах / А.Б. Белов, П.И. Огарков // Военно-медицинский журнал. - 2005. - Т. 326, № 3. - С. 32-38.
7. Бочарова, И.И. Профилактика ОРВИ у новорожденных детей и их матерей в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции. / Н.В. Заро-

- ченцева, А.Н. Аксенов, В.В. Малиновская, Е.Н. Выжлова, Т.А. Семенов, А.Ю. Суворов // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2021; №20. - С. 66–74.
8. Васильев, А.Н. Эффективность ВИФЕРОНА® при гриппе у взрослых больных. / Васильев А.Н., Гатич Р.З., Колобухина Л.В., Исаева Е.И., Бурцева Е.И., Орлова Т.Г., Воронина Ф.В., Малиновская В.В. // Антибиотики и химиотерапия. - 2009. - № 54. - С. 21–24.
  9. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ). Грипп [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <https://whodc.mednet.ru/en/main-publications/infekczionnye-bolezni-i-borba-s-nimi/gripp-a-h1n1/3051.html>
  10. Горбунов, В.А. Оториноларингологические аспекты острых респираторных заболеваний / В.А. Горбунов // Воен.-мед. журн. – 2011. – Т. 332, № 10. – С. 24-28.
  11. Горелов, А. В. Результаты сравнительного исследования эффективности и безопасности препаратов интерферона-альфа в суппозиториях у детей, больных острыми респираторными вирусными инфекциями. / А. В. Горелов, Н. М. Грачева, Л. В. Феклисова, О. О. Погорелова // Инфекционные болезни. – 2009. - №3. – С. 40–47
  12. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году», стр 112-119.
  13. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году», стр 120-173.
  14. Гржибовский, А.М. Сравнение количественных данных трех и более независимых выборок с использованием программного обеспечения Statistica и SPSS: параметрические и непараметрические критерии / А.М. Гржибовский, С.В. Иванов, М.А. Горбатова // Наука и здравоохранение. - 2016. - №4. – С. 5-37

15. Грипп-диагностика. Пособие для врачей. Интернет-ресурс:  
<http://www.epidemiolog.ru/diagnost/4423.html>
16. Грипп: эпидемиология, диагностика, лечение, профилактика / Общая редакция: О.И. Киселёв, Л.М. Цыбалова, В.И. Покровский. - М.: Издательство «Медицинское информационное агентство», 2012. - 496 с.
17. Деева, Э.Г. Грипп. На пороге пандемии: руководство для врачей / Э.Г. Деева. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 208 с.
18. Ершов, Ф.И. Интерфероновый статус как метод определения неспецифических биомаркеров иммунопатологии человека / Ф.И. Ершов, Т.П. Оспельникова, А.Н. Наровлянский // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2019. - №3. – С. 91-99
19. Ершов, Ф.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств) / Ф.И. Ершов, О.И. Киселев. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. - 386 с.
20. Ершова, А.К. Комплексный подход к лечению острых респираторных вирусных заболеваний / А.К. Ершова // Рус. мед. журн. – 2011. – Т. 19, № 18. – С. 1132-1134
21. Жданов, К.В. Диагностика и лечение острых респираторных заболеваний: методическое пособие / К.В. Жданов, С.М. Захаренко, В.П. Лихопоненко, Н.И. Львов. - СПб.: ВМедА, 2012. - 21 с.
22. Жданов, К.В. Организация оказания медицинской помощи больным ОРЗ в эпидемический период в условиях многопрофильного медицинского учреждения / К.В. Жданов, С.М. Захаренко, О.В. Мальцев [и др.] // Материалы международной научно-практической конференции «Многопрофильная клиника XXI века» (Санкт-Петербург, 17-19 апреля 2013 г.). - СПб.: ВМедА. -С. 85-88
23. Жоголев, С.Д. Эпидемиология и совершенствование профилактики острых респираторных заболеваний и пневмоний у военнослужащих в современных условиях / С.Д. Жоголев, П.И. Огарков, К.Д. Жоголев [и др.] // Воен.-мед. журн. – 2010. – Т. 331, № 10. – С. 46-53

24. Иммуноterapia. Руководство для врачей. // Под редакцией Р.М. Хаитова, Р.И. Атауллаханова, А.Е. Шульженко, 2018, стр. 123-142
25. Интерфероны: роль в патогенезе и место в терапии и профилактике COVID-19. / Методическое пособие для врачей. -Москва. - 2021. – С.- 60
26. Инфекционные болезни. Национальное руководство. Под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 1056 с.
27. Калюжин, О.В. Клиническая и интерферон-модулирующая эффективность комбинации ректальной и топической форм интерферона- $\alpha 2b$  при острых респираторных инфекциях. / О.В. Калюжин, Ж.Б. Понежева, А.Н. Купченко и соавт. // Терапевтический архив - № 11, - 2018. –С. 48-54
28. Калюжин, О.В. Острые респираторные вирусные инфекции. Современные вызовы. Противовирусный ответ. Иммунопрофилактика. Иммуноterapia / О.В. Калюжин. - М.: «Медицинское информационное агентство», 2014. - 144 с.
29. Калюжин, О.В. Ректальные и назальные формы интерферона  $\alpha$  при ОРВИ: поиск ответов на дискуссионные вопросы. / О.В. Калюжин // Аллергология и иммунология. - 2017. - Т.18. - №1. - С.21-25
30. Караулов, А.В. Иммуноterapia респираторных заболеваний. Руководство для врачей. / А.В. Караулов, В.Ф. Ликов // - М., - 2004. - С. 32
31. Караулов, А.В. Цитокины: биологическое действие и клиническое применение. / А.В. Караулов, О.В. Калюжин // В книге: Успехи клинической иммунологии и аллергологии /. Т. 1, М.: РАЕН, 2000. – С. 193-205
32. Киселев, О.И. Интерферон-гамма: новый цитокин в клинической практике / О.И. Киселев, Ф.И. Ершов, Э.Г. Деева. -М.: Ингарон, 2007. - 344 с.
33. Кишкун, А.А. Клиническая лабораторная диагностика: учебное пособие / А.А. Кишкун. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 976 с.
34. Климова, Ю.А. Сравнительный анализ цитокинового статуса при аденовирусной и респираторно-синцитиальной вирусной инфекциях. / Ю.А.

- Климова, А.К. Токмалаев, И.П. Балмасова // Лечащий врач. - 2011. - № 9. - С. 92.
35. Клинические рекомендации «Грипп у взрослых». - М., 2021. - 104 с.
36. Клинические рекомендации «Острые респираторные вирусные инфекции у взрослых». - М., 2021. - 65 с.
37. Ковальчук, Л. В. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии: учебник / Л. В. Ковальчук, Л. В. Ганковская, Р. Я. Мешкова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 640 с.
38. Корженевский, А.А. Интерпретация иммунограммы при воспалительных процессах: учеб. пособие / А.А. Корженевский. – Уфа: Изд-во ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, 2017. – 115 с. 6.
39. Купченко, А.Н. Оценка эффективности различных схем терапии у больных ОРВИ. / А.Н. Купченко, Ж.Б. Понежева // Инфекционные болезни. - 2017. - Т. 15. - № 1. - С. 150-151
40. Купченко, А.Н. Современные принципы диагностики и лечения ОРВИ. / А.Н. Купченко, Ж.Б. Понежева // Архивъ внутренней медицины. - 2016. - Т. 6. - № 1. - С. 6-12
41. Ларина, В.Н. Новые возможности в лечении пациентов с гриппом: препарат балоксавир марбоксил. / В.Н. Ларина, В.П. Чуланов // Лечебное дело. - 2020. - № 4. - С. 38-47.
42. Лобзин, Ю.В. Вирусные болезни человека / Ю.В. Лобзин, Е.С. Белозеров, Т.В. Беляева, В.М. Волжанин. - СПб.: СпецЛит, 2015. - 400 с.
43. Лыткина, И.Н. Профилактика и лечение гриппа и острых респираторных вирусных инфекций среди эпидемиологически значимых групп населения / И.Н. Лыткина, Н.А. Малышев // Лечащий врач. - 2010. - №10. - С. 66-69.
44. Львов, Д.К. Особенности клинического течения острых респираторных заболеваний, вызванных аденовирусами эпидемически значимых сероти-

- пов / Д.К. Львов, Н.И. Львов, А.А. Соминина, К.В. Жданов [и др.] // Журн. инфектологии. – 2014. – Т. 6, № 2. – С. 5-11
45. Львов, Н.И. Особенности этиологической структуры ОРВИ в отдельных возрастных и профессиональных группах населения Санкт-Петербурга в эпидемиологический сезон 2013-14 гг. / Н.И. Львов, М.М. Писарева, О.В. Мальцев // Журнал инфектологии. - 2014. - Т 6, № 3. - С. 62-70.
46. Львов, Д.К. Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных / Д.К. Львов. - М.: МИА, 2014. - 1200 с.
47. Мазанкова, Л. Н. Детские инфекции. Справочник практического врача. - М.: МЕДпресс-информ, - 2009. - С. 240
48. Мазуник, Н.Н. Клинические особенности, диагностика и лечение смешанных форм острых респираторных вирусных инфекций у детей. Автореф. на соиск. уч. степени к.м.н. Москва - 2007.-24с.
49. Малиновская, В.В. Актуальные аспекты противовирусной терапии ОРВИ и гриппа в воинских коллективах. / В.В. Малиновская, И.Г. Мосягин, И.Г. Коржов // Морская медицина. - 2020. - Т. 6. - № 1. - С. 15-23.
50. Малиновская, В.В. Клиническая эффективность применения препарата Виферон при лечении гриппа и ОРВИ у взрослых. / В.В. Малиновская, Т.А. Чеботарева, В.В. Парфенов // Альманах клинической медицины. - 2014. - № 35. - С. 109–115
51. Малиновская, В. В. Местные формы препарата интерферона альфа-2b с антиоксидантами в профилактике острых респираторных инфекций в организованных воинских коллективах в условиях пандемии COVID-19. В.В. Малиновская, Т.А. Семенко, И. Г. Коржов // Морская медицина. 2020.- Т. 6. - № 3. - С. 60-66
52. Малый, Н.И. Аденовирусная инфекция у военнослужащих: клиника, диагностика и лечение: дис. ... д-ра мед. наук. / Н.И. Львов. – Санкт-Петербург.: 2016. – 274с.

53. Малый, В. П. Грипп (сезонный, птичий, пандемический) и другие ОРВИ / В.П. Малый, Т.И. Лядова, М.А. Андрейчин; под ред. В.П. Малого, М.А. Андрейчина. - М.: ГОЭТАР-Медиа, 2013. - 320 с.
54. Марьин, Г.Г. Совершенствование системы эпидемиологического надзора и профилактики пиодермий в организованных воинских коллективах: дис. ... к-та мед. наук. / Г.Г. Марьин. - М.:2014. – 240с.
55. Методические рекомендации “Стандарт диагностики и лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у военнослужащих Вооруженных сил Российской Федерации” (утв. Министерством обороны РФ 17 декабря 2020 г.)
56. Методические рекомендации 3.1.0140-18. 3.1. Профилактика инфекционных болезней. Неспецифическая профилактика гриппа и других острых респираторных инфекций. Методические рекомендации (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 10.12.2018).
57. Мордык, А.В. Применение препарата интерферон-альфа-2b в комплексном лечении пациентов с COVID-19. / А.В. Мордык, О.Г. Иванова, К.Ю. Самсонов, С.В. Ситникова, Л.А. Зенкова // Инфекционные болезни. - 2021. – Т.19. - № 1.
58. Нагоев, Б.С. О роли цитокинов в регуляции иммунной системы при инфекционных заболеваниях / Б.С. Нагоев, М.Х. Нагоева, Э.А. Камбачокова // Материалы III Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням (Москва, 28-30 марта 2011 года). - Инфекционные болезни. - 2011. -Т. 9. - Приложение №1. - С. 260.
59. Николаева, С.В. Острые респираторные инфекции сочетанной этиологии у детей: клинико-иммунологические особенности, диагностика, тактика терапии:дис. ... д-ра мед. наук. / С.В. Николаева. – М.:2021. – 220с.
60. Николенко, Е.Е. / Внебольничные пневмонии у военнослужащих: проблемы и пути их решения / Е.Е. Николенко // Здоровье. Мед. экология. Наука. – 2015. – Т. 59, No 1. – С. 66-69.

61. Околышева Н.В. 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. Ружицкая, А.В. Семенов, А.П. Фисенко. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. -2015. - № 2. – С. 78-85
62. Онлайн карта распространения коронавируса // URL:<https://coronavirus-monitor.ru/>
63. Павелкина, В.Ф. Современный подход к оценке интоксикационного синдрома при гриппе. В.Ф. Павелкина, М.Г. Ласеева, А.А. Еровиченков, С.Г. Пак // Медицинский альманах. 2011. - № 4 (17). - С. 115-117
64. Передельский, Е.В. Лечение тяжелых форм острых респираторных вирусных инфекций у лиц молодого возраста: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.01.09 / Передельский Евгений Владимирович. - СПб, 2015. - 17 с.
65. Понежева, Ж.Б. Интерфероны и противовирусный иммунитет. / Ж.Б. Понежева, А.Н. Купченко, И.В. Маннанова, А.В. Горелов // Эффективная фармакотерапия. - 2018. - № 14. - С. 14-21.
66. Понежева, Ж.Б. Клинико-иммунологическая эффективность комбинации ректальной и интраназальной форм рекомбинантного интерферона альфа-2b в терапии острых респираторных вирусных инфекций. / Ж.Б. Понежева, А.Н. Купченко, Л.О. Понежева, О.В. Паршина, В.В. Малиновская, А.В. Караулов // РМЖ. Медицинское обозрение. - 2018. - № 8 (II). - С. 62–66.
67. Понежева, Ж.Б. Профилактическая эффективность рекомбинантного интерферона альфа-2b в условиях пандемии COVID-19. / Ж.Б. Понежева, А.А. Гришаева, И.В. Маннанова, А.Н. Купченко, С.Б. Яцышина, С.В. Краснова, В.В. Малиновская, В.Г. Акимкин // Лечащий врач. - 2020. - № 12. - С. 56-60.
68. Пшеничная, Н.Ю. Клиническая эффективность умифеновира при гриппе и ОРВИ (исследование АРБИТР). / Н.Ю. Пшеничная, В.А. Булгакова,

- Н.И. Львов, А.А. Поромов, Е.П. Селькова, А.И. Грекова, И.В. Шестакова, В.В. Малеев, И.А. Ленева. // Терапевтический архив - № 3, - 2019. –С. 56-63. - DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000127.
69. Резник, В.И. Этиология ОРЗ в неэпидемический период в 2010-2011 гг. в Хабаровском крае / В.И. Резник, А.А. Забарная, Л.А. Лебедева [и др.] // Дальневосточный журн. инфекционной патологии. – 2011. – № 19. – С. 22-25.
70. Резолюция совета экспертов по новым методам терапии гриппа в условиях пандемии COVID-19. / Ассоциация врачей-инфекционистов Санкт-Петербурга и Ленинградской области // Журнал инфектологии. - 2021. - Т. 13. - № 1. - С. 138-149.
71. Саперов, В.Н. Острые респираторные вирусные инфекции: современные методы диагностики, лечения и профилактики. / В.Н Саперов., М.А. Чепурной, А.В. Саперов, О.П. Чепурная // Здравоохранение Чувашии. - 2007. - №2. // <http://journal.giduv.com/numbers/2007/2>
72. Селькова, Е.П. ОРВИ и грипп. В помощь практикующему врачу. / Е.П. Селькова, О.В. Калюжин // Москва: Медицинское информационное агентство, 2015. – 224 с.
73. Симбирцев, А.С. Цитокины в лабораторной диагностике. / А.С. Симбирцев, А.А. Тотолян // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2015. - № 2(11). - С 82-98
74. Слепушкин, А.Н. Всемирная программа действий ВОЗ по эпиднадзору и борьбе с гриппом. // Вакцинация. Новости вакцинопрофилактики. - 2002. - №4 (22). - С. 3.
75. Тотолян, А.А. Клетки иммунной системы. / А.А. Тотолян, И.С. Фрейдлин // СПб.: Наука, 2000. – 231 с. – (серия учебных пособий. Т. 1., Т. 2)
76. Тютюнников, С.В. Топическое применение рекомбинантного интерферона альфа у больных гриппом А (H1N1) pdm09. / С.В. Тютюнников,

- Ю.А. Антонов, Г.В. Кузякин // Вестник клинической медицины. - 2015. - Т. 6. - С. 24–30
77. Хаитов, Р.М., Иммунология. Норма и патология. Учебник. – 3-е изд./ Р.М.Хаитов, Г.А. Игнатъева, И.Г. Сидорович, М. // Медицина, - 2010 – 752 с.
78. Швец, Е.Ю. Клинико-эпидемиологические особенности и диагностика бокавирусной инфекции у детей. Автореферат дис. на соискание ученой степени к. м. н. - Москва. - 2009.
79. Шипилов, М.В. Роль цитокинового статуса в диагностике и прогнозировании острых респираторных вирусных инфекций: дис. ... д-та мед. наук. / М.В. Шипилов. - М.:2016. – 316с.
80. Щелканов, М.Ю. Коронавирусы человека (Nidovirales, Coronaviridae): возросший уровень эпидемической опасностию / М.Ю. Щелканов, Л.В. Колобухина, Д.К. Львов // Лечащий врач. - 2013. - N 10. - С.49-54.
81. Ющук Н.Д., Знойко О.О., Дудина К.Р. // Инфекционные болезни. - 2013. - Т. 11, № 1. - С. 78-86.
82. Яцышина, С.Б. Использование иммунохроматографических тестов в алгоритме лабораторной диагностики гриппа. / С.Б. Яцышина, Т.В. Куличенко, И.В. Артемова, О.Б. Рыбалка, М.Н. Елькина // Вестник терапевта. – 2018. - №8. – С. 8-12.
83. Яцышина, С.Б. Пандемический грипп А/Н1N1 (sw 2009) в России: эпидемиология, диагностика, клиническая картина и лечение / С.Б. Яцышина, А.Н. Миненко, Т.Е. Кушакова [и др.] // Тер. архив. - 2010. - № 11. -С. 10-14.
84. Annsea Park, Akiko Iwasaki. Type I and Type III Interferons - Induction, Signaling, Evasion, and Application to Combat COVID-19. Cell Host Microbe. 2020 Jun 10;27(6):870-878. doi: 10.1016/j.chom.2020.05.008.
85. Belardelli, F. The neglected role of type I interferon in the T cell response: implications for its clinical use /Beersma MF, Schutten M, Vennema H, Hart-

- wig NG, Mes TH, Osterhaus AD, van Doornum GJ, Koopmans M.// *Immunol. Today.* – 1996. – Vol.17. – P. 369-372.
86. Bermejo-Martin, J.F. Predominance of Th2 cytokines, CXC chemokines and innate immunity mediators at the mucosal level during severe respiratory syncytial virus infection in children / J.F. Bermejo-Martin, M.C. Garcia-Arevalo, R.O. De Lejarazu [et al.] // *Eur. Cytokine Netw.* - 2007. - Vol. 18, №3. - P. 162167.
87. Bermejo-Martin, J.F. Th1 and Th17 hypercytokinemia as early host response signature in severe pandemic influenza / J.F. Bermejo-Martin, R. Ortiz de Lejarazu, T. Pumarola [et al.] // *Crit. Care.* - 2009. - Vol.13, №6. - P. 201.
88. Bon, A. Type I interferons potently enhance humoral immunity and can promote isotype switching by stimulating dendritic cells in vivo / Bon A., Schiavoni G., D\_Agostino G. et al. // *Immunity.* – 2001. – Vol.14. – P.461-470
89. Brini I. Epidemiology and clinical profile of pathogens responsible for the hospitalization of children in Sousse area, Tunisia./ Brini I, Guerrero A, Hannachi N, Bouguila J, Orth-Höller D, Bouhleb A, Boughamoura L, Hetzer B, Borena W, Schiela B, Von Laer D, Boukadida J, Stoiber H.// *PLoS One.* 2017 Nov 17;12(11): e0188325. doi: 10.1371/journal.pone.0188325. Collection 2017.
90. Busnadiego I et al. Antiviral Activity of Type I, II, and III Interferons Counterbalances ACE2 Inducibility and Restricts SARS-CoV-2. *mBio.* 2020 Sep 10;11(5): e01928-20. doi: 10.1128/mBio.01928-20
91. Carly G. K. Ziegler, Samuel J. Allon, Sarah K. Nyquist, Ian Mbano et al. SARS-CoV-2 Receptor ACE2 is an Interferon-Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Enriched in Specific Cell Subsets Across Tissues // *Cell*, 42 Pages Posted: 17 Mar 2020
92. Choggins J.W., Rice C.M. Interferon-stimulated genes and their antiviral effector functions. *Current opinion in virology.* 2011; 1 (6): 519–25

93. Del Valle Mendoza, J. Incidence of respiratory viruses in peruvian children with acute respiratory infections / J. Del Valle Mendoza, A. Cornejo-Tapia, P. Weilg [et al.] // *Journal of medical virology*. - 2015. - Vol. 87, № 6. - P. 917-924.
94. Deng X., Volk A., Chen Y., Kesely K., Hackbart M., Mettelman R., O'brien A. T coronavirus interferon antagonists differentially modulate the host response during replication in macrophages// <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/782409v1.full>
95. Fica, A. Clinical relevance of rhinovirus infections among adult hospitalized patients / A. Fica, J. Dabanch, W. Andrade [et al.] // *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. – 2015. – Vol. 19, № 2. – P. 118-124.
96. Fiore A.E., Fry A., Shay D., Gubareva L., Bresee J.S., Uyeki T.M.; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Antiviral Agents for the Treatment and Chemoprophylaxis of Influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2011; 60(1):1-24
97. García-Sastre A. Induction and evasion of type I interferon responses by influenza viruses // *Virus Res*. 2011. Vol. 162. № 1–2. P. 12–18
98. Ginocchio C.C. Strengths and weaknesses of FDA-approved/cleared diagnostic devices for the molecular detection of respiratory pathogens. *Clin. Infect. Dis*. 2011. 52(Suppl 4):S312–S325. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cir046>. DOI: 10.1093/cid/cir046
99. Isaacs A., Lindenmann J. Virus interference. I. The interferon. *Proc. R. Soc. London Ser. // B Biol. Sci*. 1957, 147, 258–267
100. Le Page C., Génin P., Baines M.G., Hiscott J. Interferon activation and innate immunity // *Rev. Immunogenet*. 2000. Vol. 2. № 3. P. 374–386; ИА, 2014;

101. Levy D.E., Marié I.J., Durbin J.E. Induction and function of type I and III interferon in response to viral infection // *Curr Opin Virol.* 2011; 1 (6): 476-486. doi: 10.1016/j.coviro.2011.11.001
102. M. Anjaneya Swamy. Profile of respiratory pathogens causing acute respiratory infections in hospitalised children at Rajasthan a 4 year's study./ M Anjaneya Swamy, Bharti Malhotra, P V Janardhan Reddy, Jitendra Tiwari // *Indian J Med Microbiol.* Apr-Jun 2018;36(2):163-171. doi: 10.4103/ijmm.IJMM\_18\_84.,
103. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and practice of infectious diseases. - 7th ed. - Philadelphia (Pa): Elsevier Churchill Livingstone, cop. 2010. – P. 809-829
104. Mantlo. E, Bukreyeva N., Maruyama. J, Paessler S., Huang C. Antiviral activities of type I interferons to SARS-CoV-2 infection. *Antiviral Res.* 2020 Jul; 179:104811.
105. Margarida Sa Ribero, Nolwenn Jouvenet et al. Interplay between SARS-CoV-2 and the type I interferon response. / *PLoS Pathog.* 2020 Jul 29;16(7): e1008737. doi: 10.1371/journal.ppat.1008737
106. Mehmet Soy, Gökhan Keser et. al. Cytokine storm in COVID-19: pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment. *Clin Rheumatol.* 2020 Jul;39(7):2085-2094. doi: 10.1007/s10067-020-05190-5.
107. Mera, S. Multiplex cytokine profiling in patients with sepsis / S. Mera, D. Tatulescu, C. Cismaru [et al.] // *APMIS.* - 2011. - Vol. 119, №2. - P. 155-163.
108. Miller M.R., Peters T.R., Suerken C.K., Snively B.M., Poehling K.A. J. Predictors of Influenza Diagnosis Among Patients with Laboratory-Confirmed Influenza. *Infect Dis.* 2015; 212(10):1604–1612. DOI: 10.1093/infdis/jiv264.
109. Mordstein M.L. Lambda interferon renders epithelial cells of the respiratory and gastrointestinal tracts resistant to viral infections//*J.Virol.* -2010, - Vol,84.-№11.-P.5670-5677

110. Osterholm M.T., Kelley N.S., Sommer A et al. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines; a systematic review and meta-analysis // *lancet Infect Dis.* -Vol.2012.-12.-№1.-p/36-44/doi; 10.1016/s1473-3099(11)70295-X
111. Qing Ye, Bili Wang, Jianhua Mao. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect.* 2020 Jun;80(6):607-613. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.037. Mehmet Soy, Gökhan Keser et al. Cytokine storm in COVID-19: pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment. *Clin Rheumatol.* 2020 Jul;39(7):2085-2094. doi: 10.1007/s10067-020-05190-5
112. Qu, J.X. Viral etiology of community-acquired pneumonia among adolescents and adults with mild or moderate severity and its relation to age and severity / J.X. Qu, L. Gu, Z.H. Pu [et al.] // *BMC infectious diseases.* – 2015. – Vol. 15, № 1. – P. 89
113. Ricardo Pereda, Daniel Gonzalez, Hubert Rivero, Juan Rivero et al «Therapeutic effectiveness of interferon-alpha2b against COVID-19: the Cuban experience»//medRxiv 2020.05.29.20109199
114. Roche JA, Roche R. A hypothesized role for dysregulated bradykinin signaling in COVID-19 respiratory complications. *FASEB J.* 2020 Jun;34(6):7265-7269. doi: 10.1096/fj.202000967
115. Sanders C.J, Doherty P.G, Thomas P.G. Respiratory epithelial cells in innate immunity to influenza virus infection // *Cell Tissue Res.* -2011.-Vol.343. P.13-21
116. Schoggins J.W., Rice C.M. Interferon-stimulated genes and their antiviral effector functions. *Current opinion in virology.* 2011; 1 (6): 519–25;
117. Sonawane AA, Respiratory Pathogens in Infants Diagnosed with Acute Lower Respiratory Tract Infection in a Tertiary Care Hospital of Western India Using Multiplex Real Time PCR. Sonawane AA, Shastri J, Bavdekar SB. Indi-

- an J Pediatr. 2019 May;86(5):433-438. doi: 10.1007/s12098-018-2840-8. Epub 2019 Jan 14
118. Swedan S, Andrews J, Majumdar T. et al. Multiple functional domains and complexes of the two nonstructural proteins of human respiratory syncytial virus contribute to interferon suppression and cellular location // J Virol. 2011;85(19):10090-10100. doi: 10.1128/JVI.00413-11
119. Van de Sandt C.E., Kreijtz J.H.C.M., Rimmelzwaan G.F. Evasion of influenza A viruses from innate and adaptive immune responses //Viruses. 2012; 4(9): 1438-1476. doi:10.3390/v4091438.]
120. Vanderheiden A. et al. // IFN types I and III limit infection of epithelial cultures of the human respiratory tract SARS-CoV-2. / / BioRxiv 2020.05.19.105437; DOI: 10.1101/2020.05.19.105437
121. Verdecchia P etz al. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. Eur J Intern Med. 2020 Jun; 76:14-20. doi: 10.1016/j.ejim.2020.04.037
122. Zimmermann P, Curtis N. COVID-19 in Children, Pregnancy and Neonates: A Review of Epidemiologic and Clinical Features. Pediatr Infect Dis J. 2020;39(6):469-477
123. Zhi-Min Chen, Jun-Fen Fu, Qiang Shu et all «Diagnosis and Treatment Recommendations for Pediatric Respiratory Infection Caused by the 2019 Novel Coronavirus»//World J Pediatr. 2020 Jun;16(3):240-246.