

ИНТЕРФЕРОНОВЫЙ СТАТУС У ДЕТЕЙ ПРИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЯХ. ИНТЕРФЕРОНОТЕРАПИЯ

Е.В.Образцова, Л.В.Осидак, Е.Г.Головачева, О.И.Афанасьева, К.К.Милькинт,
Е.Г.Королева, С.А.Тарасов, М.В.Качанова, В.П.Дриневский, И.А.Васильева

ГУ НИИ группа РАМН, Санкт-Петербург

Изучен ИФН-статус у детей при острых респираторных инфекциях. Показана его зависимость от этиологии, характера течения заболевания и индивидуальных особенностей ребенка. Установлена эффективность и возможность включения в терапию детей с острыми респираторными инфекциями индуктора ИФН — анаферона детского.

Ключевые слова: *интерферон, острые респираторные инфекции, анаферон детский*

Открытие в последние годы цитокинов и изучение их роли в патогенезе заболеваний определили приоритеты этих исследований при разной патологии, в том числе при гриппе и других острых респираторных инфекциях (ОРИ). Изучение характера цитокинового, особенно ИФН-статуса, при данных заболеваниях является основополагающим для понимания патогенеза вирусных инфекций и причин формирования осложненного течения заболеваний. Знание ИФН-статуса пациентов позволяет правильно оценить характер течения процесса и прогнозировать исход заболевания.

Цель работы — изучить ИФН-статус детей, больных ОРИ, а также провести объективный анализ эффективности терапии анафероном детским (АД).

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

ИФН-статус изучен у 412 детей в возрасте от 1 мес до 18 лет, госпитализированных в базовые инфекционные отделения по поводу гриппа и ОРИ другой этиологии, а также у 140 взрослых, 99 из которых были здоровы.

Было проведено также двойное слепое плацебо-контролируемое клинико-лабораторное изучение лечебной эффективности индуктора ИФН- γ — АД среди детей, госпитализированных с ОРИ в первые 2 дня болезни. Наблюдения проводили в соответствии с директивами Минздравсоцразвития РФ и его Фармакологического комитета. Группы формировали методом случайной выборки, по очередности поступления в стационар.

Под наблюдением находилось 174 ребенка в возрасте от 6 мес, из них 101 ребенок получал АД, а 73 — плацебо. АД принимался по следующей схеме: в первые 2 ч — 1 таблетка каждые 30 мин; затем в течение 1-х суток — еще 3 раза через равные промежутки времени; со 2-х суток и далее — по 1 таблетке 3 раза в день.

ИФН-статус оценивали по содержанию ИФН- α и ИФН- γ , циркулирующего в сыворотке крови, а также спонтанной (СП) и индуцированной (ИП) его продукции *in vitro* методом ИФА [2], определяемым 3-кратно — в начале заболевания, на 2-3-и сутки и в периоде ранней реконвалесценции.

Этиологию заболевания устанавливали с помощью прямого иммунофлюоресцентного экспресс-метода обнаружения антигенов возбудителей в эпителиальных клетках слизистой носовых ходов и подтверждали серологически с помощью ИФА, реакции связывания комплемента, реакции торможения гемагглютинации [3,6].

Лечебную эффективность препарата оценивали с учетом выраженности и продолжительности всех симптомов заболевания: температурной реакции и других признаков интоксикации, катаральных явлений в носоглотке и физикальных изменений в легких, а также общей продолжительности острого периода заболевания у пациентов, получавших препарат и вошедших в состав группы плацебо.

Изучали также влияние АД на динамику лабораторных показателей: клинического анализа крови, мочи; иммунологических: концентрации IgE в сыворотке крови и sIgA в носовых смывах детей, определяемых ИФА с использованием

стандартных наборов (ООО “Полигност”) [4], на содержание в крови основных субпопуляций иммунокомпетентных клеток (CD3, CD4, CD8, CD16, CD20) в реакции непрямой иммуофлюоресценции с моноклональными антителами с подсчетом иммунорегуляторного индекса.

Статистическую обработку данных проводили с использованием *t* критерия Стьюдента, различия считали достоверными при $p < 0.05$ [5].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ величины полученных показателей ИФН-статуса детей и взрослых в 1-2-е сутки заболевания ОРИ выявил широкий диапазон колебаний даже у лиц одного возраста. Число детей с низким уровнем ИФН было примерно таким же, как и с более высоким уровнем, в отличие от взрослых пациентов, среди которых преобладали лица с более высокими показателями как ИФН- α , так и ИФН- γ . Среднее содержание сывороточного ИФН- α с возрастом достоверно увеличивалось, в отличие от уровня ИФН- γ в крови, содержание которого у детей 1-го года жизни в начале заболевания было несколько более высоким, чем у детей старшего возраста. Показатели уровня спонтанной и индуцированной продукции ИФН- α и ИФН- γ *in vitro* с возрастом повышались у лиц старше 1 года (табл. 1).

Предложен показатель, дающий более четкое представление о степени активности иммунокомпетентных клеток, об их способности отвечать продукцией ИФН на введение индуктора, характеризующий резервные возможности ИФН-продуцирующих клетки и названный индексом стимуляции (ИС) ИФН-продукции. ИС ИФН — это отношение индуцированной продукции ИФН к спонтанной. ИС ИФН был более низким у детей 1-го года жизни, несколько повышаясь с увеличением возраста пациентов. ИС ИФН был достоверно выше в возрасте от 1 до 6 лет, чем у детей других возрастных групп и взрослых.

Показатели уровней циркулирующего в сыворотке крови ИФН- α и спонтанной его продукции *in vitro* у переносящих ОРИ детей были более высокими, а ИП ИФН- α — более низкой, чем у здоровых детей и взрослых, в то время как все изучаемые показатели ИФН- γ были достоверно ниже, чем у здоровых детей [1].

Во всех возрастных группах доминировали лица либо с высоким уровнем СП ИФН- α и низким ИС ИФН, либо с низким уровнем СП ИФН и высоким ИС ИФН. Число первых было максимальным среди детей 1-го года жизни, свидетельствуя о недостаточной ИФН-продуцирующей

активности иммунокомпетентных клеток этих пациентов по сравнению с остальными возрастными группами. Представителей 2-й группы было больше среди детей в возрасте 1-6 лет, что свидетельствовало о сравнительно высокой ИФН-продуцирующей активности иммунокомпетентных клеток у пациентов данной возрастной группы. Удельный вес больных с низкой СП и низким ИС ИФН- α во всех возрастных группах был небольшим, а различия между ними не были статистически значимыми. Высокая СП и высокий ИС ИФН регистрировались практически только среди детей старшего возраста.

При исследовании ИФН-статуса у лиц разного возраста в динамике течения ОРИ установлено, что, как и в начале заболевания, величина показателей ИФН имела широкий диапазон и сходную тенденцию колебаний. При втором исследовании средние уровни всех показателей, как правило, повышались, снижаясь к периоду ранней реконвалесценции, но их величина у детей с ОРИ всегда была меньше, чем у взрослых и у здоровых детей соответствующего возраста.

Наиболее высокое содержание ИФН- α и ИФН- γ в сыворотке крови (71.9 ± 4.7 и 58.3 ± 4.3 пг/мл соответственно) и высокий ИС ИФН выявлены у детей при ОРИ с отсутствием бронхолегочных поражений, а наиболее низкие их показатели — при пневмонии (53.0 ± 4.7 и 39.0 ± 5.4 пг/мл соответственно), различия показателей достоверны ($p < 0.05$; рис. 1). ИП как ИФН- α , так и ИФН- γ , были достоверно более низкими у детей, переносящих ОРИ с поражением нижних отделов респираторного тракта, что свидетельствует о сниженных способностях организма противодействовать возбудителю, т.е. уровень поражения респираторного тракта в определенной степени зависит от активности иммунокомпетентных клеток.

Среди детей с исходно низкими уровнями СП и ИС ИФН- α чаще, чем в других группах, встречались больные с пневмонией и бронхитом, тогда как при высоких показателях СП (> 50 пг/мл) и ИС ИФН- α (> 2.0) в 90.9% случаев встречались дети с ОРИ без бронхолегочных поражений и лишь в 9.1% случаев выявлен бронхит. Таким образом, прогностически неблагоприятными показателями течения ОРИ у детей является низкий ИС ИФН при сниженной фоновой СП ИФН. Исходный уровень сывороточного ИФН и способность клеток к индукции ИФН коррелировали с уровнем поражения респираторного тракта ($r = 0.43$, $p < 0.05$).

Способность вирусов индуцировать продукцию ИФН была разной. Содержание в крови сывороточных ИФН- α и ИФН- γ , как и ИП ИФН- α

и ИФН- γ в начале заболевания, было значительно ниже у детей с риносинтициальной, коронавирусной и микоплазменной инфекциями, чем при гриппе.

ИФН-продуцирующая способность иммунокомпетентных клеток у больных с ОРИ также зависит от преморбидного фона пациентов. Более низкие показатели ИФН-статуса отмечены при всей фоновой патологии, в том числе у детей, часто и длительно болеющих, имеющих неблагоприятный аллергоанамнез и хронические инфекции. У часто и длительно болеющих детей с аллергическими заболеваниями в анамнезе продукция индуцированного и сывороточного ИФН- α и ИФН- γ была достоверно ниже, чем у лиц без патологии. В динамике заболевания такая же тенденция сохранялась, однако у часто и длительно болеющих детей способность к ИП ИФН- α к 3-4-м суткам болезни практически не изменялась, в отличие от детей с неблагоприятным аллергоанамнезом и лицами с хроническими заболеваниями в анамнезе, у которых этот показатель достоверно увеличивался.

Средняя продолжительность основных клинических симптомов у детей с ОРИ без бронхолегочных поражений была достоверно ниже у лиц с высоким уровнем сывороточного ИФН- α . При высокой ИФН-продуцирующей активности клеток (высоком ИС ИФН) даже у лиц с низкой СП ИФН заболевание протекало с менее выраженным синдромом интоксикации и менее продолжительно (рис. 2).

В группе АД и в группе плацебо гриппозная моноинфекция имела место в $1/3$ случаев, а у остальных детей имелись моно- и микст-инфекции другой этиологии. Доминировало участие трех

антигенов: вируса гриппа того или иного серотипа, аденовируса и коронавирусной инфекции.

Применение АД способствовало сокращению длительности лихорадочного периода и симптомов интоксикации, катаральных симптомов в носоглотке и легких и, соответственно, продолжительности заболевания в целом, по сравнению с изучаемыми показателями у детей контрольных групп (табл. 2).

У детей, получавших АД, содержание ИФН всех типов было повышено на 2-е сутки после начала лечения, в отличие от детей группы плацебо. Причем уровень ИП ИФН- α увеличивался в 1.2 раза, а ИП ИФН- γ — в 1.7 раза, в отличие от пациентов, получавших плацебо, у которых среднее содержание данного показателя оставалось практически неизменным. В период ранней реконвалесценции содержание ИФН всех типов снижалось, но было достоверно выше, чем у детей контрольных групп. ИС ИФН- α к третьему исследованию при применении АД достоверно повышался по сравнению с группой плацебо (до 2.8 ± 0.3 пг/мл и 1.8 ± 0.4 пг/мл, $p < 0.05$), что свидетельствует о хорошей ИФН-индуцирующей активности препарата, способствующего нормализации нарушенного дисбаланса в ИФН-статусе и скорейшему выздоровлению. Наибольшая эффективность от применения АД отмечена у детей с низким уровнем СП ИФН- α и высоким ИС ИФН- α , при этом продолжительность острого периода заболевания сокращалась на 1.6 дня, а наименьшей — в группе с высокой СП ИФН и высоким ИС ИФН — на 1.1 дня, что, вероятно, связано с более легким течением заболевания у этих больных и без применения индукторов ИФН. В группе детей с низким уровнем СП ИФН- α и

Таблица 1. Показатели ИФН-статуса у лиц с ОРИ в первые дни заболевания и у здоровых взрослых ($M \pm m$)

Показатель	Уровень ИФН, пг/мл				Здоровые взрослые ($n=99$)	
	пациенты с ОРИ без бронхолегочных поражений					
	≤ 12 мес ($n=76$)	1-6 лет ($n=150$)	7-18 лет ($n=186$)	взрослые ($n=41$)		
Сывороточный ИФН- α	46.3 \pm 4.6	59.1 \pm 2.4**	68.7 \pm 3.2**	83.5 \pm 4.0*	30.6 \pm 1.7	
Продукция ИФН- α <i>in vitro</i>	СП	75.4 \pm 4.9	63.9 \pm 3.2**	68.4 \pm 2.7**	77.0 \pm 3.6	32.2 \pm 2.2
	ИП	132.5 \pm 6.6	124.1 \pm 3.7	118.7 \pm 2.3*	125.9 \pm 4.3*	239.2 \pm 5.4
Сывороточный ИФН- γ	60.2 \pm 5.9	46.6 \pm 1.9**	51.9 \pm 2.3*	67.2 \pm 3.2	34.1 \pm 5.8	
Продукция ИФН- γ <i>in vitro</i>	СП	48.5 \pm 4.3	48.0 \pm 1.9*	55.5 \pm 1.5*	67.0 \pm 4.0*	36.6 \pm 3.2
	ИП	85.2 \pm 4.6	101.1 \pm 3.2*	101.6 \pm 3.2*	110.0 \pm 4.7*	357.4 \pm 13.2
ИС	ИФН- α	2.0 \pm 0.1	2.7 \pm 0.2**	2.4 \pm 0.1*	1.9 \pm 0.3	7.3 \pm 0.3
	ИФН- γ	2.0 \pm 0.2	2.9 \pm 0.2**	2.4 \pm 0.3	2.1 \pm 0.3	9.9 \pm 1.7

Примечание. $p < 0.05$ по сравнению с: *детьми 1-го года жизни; **взрослыми с ОРИ.

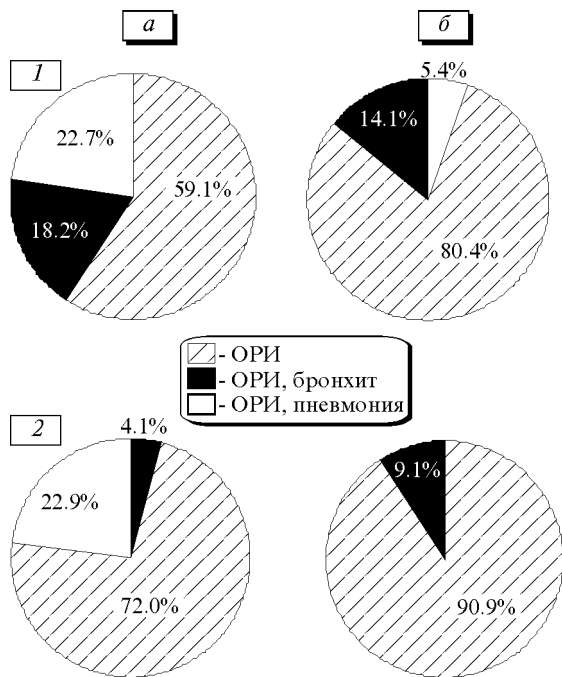


Рис. 1. Зависимость уровня поражения респираторного тракта от СП и ИС ИФН-α. а — ИС ≤ 2.0; б — ИС > 2.0. 1 — низкая СП (≤ 50 пг/мл); 2 — высокая СП (> 50 пг/мл).

низким ИС ИФН-α эффективность от применения индукторов ИФН была минимальна.

Нормализовался возникший в результате инфекционного процесса дисбаланс субпопуляционного состава иммунокомпетентных клеток (CD3, CD4, CD8, CD16, CD20), при этом число детей с нормальным значением иммунорегуляторного индекса увеличилось в 2.3 раза.

Применение препаратов не сопровождалось появлением нежелательных реакций, в том числе

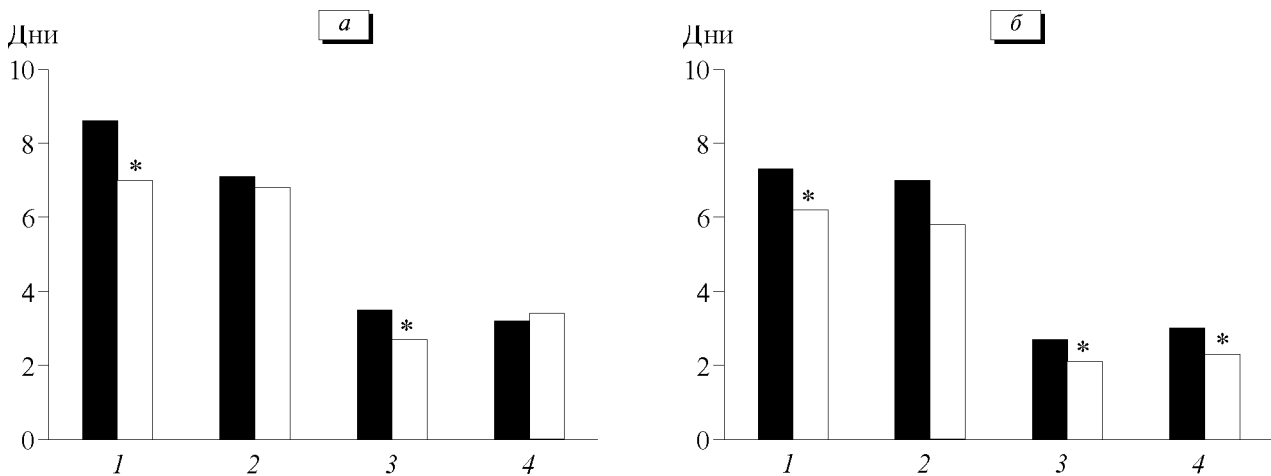


Рис. 2. Течение ORI при низкой (а) и высокой (б) СП и ИС ИФН-α: ≤ 2.0 (темные столбики) и > 2.0 (светлые столбики) соответственно.

1 — острый период заболевания; 2 — катаральные явления; 3 — интоксикация; 4 — лихорадочная реакция. *p < 0.05 по сравнению с течением ORI при ИС ИФН-α ≤ 2.0.

Таблица 2. Лечебная эффективность АД при ORI (M ± m)

Симптом	Продолжительность клинических симптомов, дни	
	плацебо (n=73)	АД (n=101)
Температурная реакция	3.7 ± 0.1	2.3 ± 0.1*
Интоксикация	4.3 ± 0.2	3.65 ± 0.2*
Катаральный синдром в носоглотке	5.1 ± 0.3	3.9 ± 0.2*
легких	5.8 ± 0.1	4.8 ± 0.2*
Бронхообструктивный синдром	2.7 ± 0.4	2.2 ± 0.2*
Острый период заболевания	5.2 ± 0.2	4.3 ± 0.2*

Примечание. *p < 0.05 по сравнению с группой плацебо.

аллергических, что подтверждалось результатами лабораторных исследований, в частности, снижением среднего уровня IgE в сыворотке крови в период наблюдения за детьми.

Применение АД также способствовало более раннему прекращению обнаружения вирусных антигенов в носовых ходах детей уже на 2-3-и сутки после начала лечения (41% против 60%), что препятствовало развитию осложнений и внутрибольничных ORI, наблюдавшихся в 3 раза чаще у детей, получавших плацебо. Применение АД способствовало восстановлению и даже повышению сниженного содержания sIgA в 65.7% случаев против 25% в группе плацебо.

Таким образом, можно рекомендовать применение АД при ORI у детей. Оптимально назначать

индукторы ИФН детям при исходно низкой СП ИФН, но высоком ИС ИФН- α (дети в возрасте 1-6 лет, дети с хроническими инфекциями и аллергопатологией в анамнезе).

ЛИТЕРАТУРА

1. *Кетлинский С.А., Калинина Н.М.* Иммунология для врача. СПб., 1998.
 2. *Киселев О.И., Мазуров В.И., Малиновская В.В. и др.* Определение интерферонового статуса как метод оценки иммунореактивности при различных формах патологии. Пособие для врачей. СПб., 2002.
 3. *Корнеева Э.П., Соминина А.А., Олейников Е.В. и др.* Острые негриппозные респираторные инфекции. СПб., 1996.
 4. *Методические указания по лабораторным методам диагностики гриппа и других ОРЗ / Приложение 4 к Приказу Минздравмедпрома России, Госкомсанэпиднадзора и РАМН от 19.04.1995, № 101/46.*
 5. *Реброва О.Ю.* Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. М., 2002.
 6. *Соминина А.А., Банников А.И., Зарубаев В.В. и др.* Грипп и другие респираторные вирусные инфекции: эпидемиология, профилактика, диагностика и терапия. СПб., 2003.
-
-