

ПРОДУКЦИЯ ИНТЕРФЕРОНОВ У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ВИРУСНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ

Головачева Е.Г., Осидак Л.В., Образцова Е.В.,
Афанасьева О.И.

Отделение РВИ у детей ГУ НИИ гриппа РАМН, Санкт-Петербург

Резюме. Представлены данные исследования интерферонов статуса у 412 детей и 41 взрослого с острыми респираторными вирусными инфекциями различной этиологии, а также у здоровых 48 детей и 99 взрослых в зависимости от их возраста, индивидуальных особенностей, а также этиологии и характера течения заболевания. Лечебная эффективность препаратов интерферона и его индукторов была изучена у 928 детей. Введены новые показатели оценки интерферонов статуса: индекс стимуляции продукции интерферона и интерферон-продуцирующая активность лимфоцитов, которые дают представление об индивидуальной функциональной активности иммунокомпетентных клеток пациента. Определены критерии назначения интерферонотерапии.

Ключевые слова: интерферон, индукторы интерферона, клинический эффект, иммунологические критерии.

Golovacheva E.G., Ossidak L.W., Obrastsova E.V., Afanasyeva O.I.

ADMINISTRATION CRITERIA FOR INTERFERON-BASED DRUGS AND ITS INDUCERS IN ACUTE RESPIRATORY INFECTIONS IN CHILDREN

Abstract. Interferon profile was studied in 412 children and 41 adults with acute respiratory virus infections, as well as in forty-eight healthy children and ninety-nine adults. Appropriate interrelations were evaluated between interferon contents, and age, specific clinical features, etiology and clinical course of the disease. Therapeutic efficiency of interferons and interferon inducers was studied at 928 children. Some novel parameters are proposed to assess interferon state, i.e., stimulation index of interferon production, and interferon-producing activity of lymphocytes that represent individual functional activity of the patients' immunocompetent cells. Criteria for interferon administration. (*Med. Immunol.*, vol. 11, N 2-3, pp 205-214)

Введение

Актуальность проблемы гриппа и острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) определяется стабильно высоким уровнем заболеваемости среди населения во всех возрастных группах, особенно среди детей. Гриппом и другими ОРВИ ежегодно в России болеет около 30 млн человек с постоянно сохраняющимся сдвигом в возрастной структуре заболевших на детские

контингенты, удельный вес которых в годовой и эпидемической заболеваемости в последние годы увеличился до 58,8 и 54,2% соответственно, хотя их доля в структуре населения составляет лишь 17,6% [7]. Без адекватного лечения ОРВИ часто приводят к формированию хронических бронхолегочных заболеваний, оказывая тем самым отрицательное влияние на последующее развитие детей и здоровье населения в целом [9, 16].

Максимальная заболеваемость ОРВИ среди детей до 6 раз в год, а иногда и чаще, отмечается у лиц в возрасте от 6 месяцев до 6 лет, затем у школьников снижается, не превышая среди взрослых 2-3 заболеваний в год. Такая закономерность объясняется особенностями иммунной системы детского организма, характеризующи-

Адрес для переписки:

Головачева Екатерина Георгиевна,
ГУ НИИ гриппа РАМН
Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, 15/17.
Тел.: (812) 234-49-08.
E-mail: child@influenza.spb.ru

мися высокой пролиферативной активностью лимфоцитов с преобладанием фракции недифференцированных, «наивных» лимфоцитов, сниженной цитотоксической активностью иммунокомпетентных клеток (ИКК), недостаточностью резервных возможностей продукции интерферонов и других цитокинов [4, 10, 17].

Система интерферонов (IFN) известна как часть важнейших механизмов врожденного иммунитета организма в защите от инфекционных агентов. В середине 80-х годов прошлого столетия было сформировано понятие «интерфероновый статус». Наиболее изучена фракция $IFN\alpha/\beta$, представляющая IFN I типа. $IFN\alpha/\beta$ начинает продуцироваться с первых часов инфицирования в основном дендритными клетками, а также макрофагами, естественными киллерами (NK-клетки), Т- и В-лимфоцитами [1].

Основное действие $IFN\alpha/\beta$ – противовирусное за счет подавления репликации вируса. $IFN\gamma$, продуцируемый преимущественно Т-хелперами I типа (Th1) и цитотоксическими лимфоцитами $CD8^+$, обладает антипролиферативной активностью и выраженным иммунорегуляторным действием за счет индукции экспрессии молекул МНС I и II класса.

Подобные эффекты приводят к усилению взаимодействия между иммунными Т-лимфоцитами и нелимфоидными клетками, модуляции продукции антител и стимуляции клеточной цитотоксичности Т-лимфоцитов и естественных киллеров (NK-клеток) [1, 15, 20].

При низкой первоначальной продукции $IFN\alpha/\beta$ происходит активация ответов $CD4^+$ Т-лимфоцитами по Th2-типу, если антиген представлен на молекулах МНС II класса. При этом происходит преимущественно гуморальный специфический иммунный ответ [1, 19].

В последние годы изучение роли цитокинов, особенно интерферонового статуса в патогенезе ОРВИ, стало основополагающим для осмысления причин тяжелого и осложненного течения этих заболеваний, а также показана целесообразность включения в комплексную терапию иммуномодулирующих средств [3, 4, 6]. К настоящему времени обнаружены прямые и обратные связи IFN с иммунной и нейроэндокринной системами, изучен интерфероновый статус при многих заболеваниях, а также разработаны основы биотехнологического производства препаратов IFN [12, 13].

Однако имеющийся довольно широкий спектр рекомендованных для лечения препаратов интерферона и его индукторов требует доста-

точного обоснования для рациональной тактики их применения.

В связи с этим целью настоящей работы стало обобщение данных многолетних исследований авторов, показателей интерферонового статуса у детей с ОРВИ различной этиологии с оценкой их взаимозависимости от индивидуальных особенностей ребенка, характера течения заболевания, и определением критериев назначения интерферонотерапии.

Материалы и методы

Интерфероновый статус изучен у 412 детей в возрасте от 1 месяца до 18 лет и у 41 взрослого пациента, госпитализированных по поводу гриппа и ОРВИ другой этиологии, а также у здоровых 48 детей и 99 взрослых.

Этиологию заболеваний устанавливали в лабораториях ГУ НИИ гриппа РАМН иммунофлюоресцентным (ИФ) методом обнаружения вирусных антигенов в эпителии носовых ходов с помощью препаратов стандартных флюоресцирующих антител, полученных в ООО «Предприятие по производству диагностических препаратов» при ГУ НИИ гриппа РАМН, и серологически в РСК, РТГА, РНГА и ИФА.

Интерфероновый статус в цельной крови оценивали трехкратно – в начале заболевания, на 2-3 день и в периоде ранней реконвалесценции. Индукция $IFN\alpha$ осуществлялась вирусом болезни Ньюкастла (NDV) (производство ГУ НИИ гриппа РАМН), индукция $IFN\gamma$ – фитогемагглютинином (ФГА) (Фирма Sandos) по стандартной методике [2]. Количественное определение содержания в сыворотке крови $IFN\alpha$ и γ , а также индуцированной (ИП IFN) и спонтанной (СП IFN) их продукции в супернатантах проводилось методом ИФА на тест-системах производства ГосНИИ ОЧБ (Санкт-Петербург).

Результаты и обсуждение

Проведенный анализ интерферонового статуса у детей и взрослых, переносящих ОРВИ в 1-2 день заболевания, показал, что у лиц одного и того же возраста существует широкий диапазон колебаний показателей IFN-статуса, что может зависеть от индивидуальных особенностей организма, этиологического фактора и преморбидного фона пациента. При этом у детей низкие и высокие показатели определялись в примерно одинаковом проценте случаев, тогда как у взрослых пациентов преобладало число лиц с более высокими уровнями как $IFN\alpha$, так и $IFN\beta$.

Для более четкой оценки интерферон-продуцирующей способности иммунокомпетентных клеток (ИКК) нами был использован индекс стимуляции продукции интерферонов (ИС $IFN\alpha$ и ИС $IFN\gamma$), дающий представление о степени активности ИКК, их способности отвечать синтезом IFN на введение индуктора, характеризующий резервные возможности интерферон-продуцирующих клеток. ИС IFN определяли путем деления значения индуцированной продукции ИП IFN на величину показателя СП IFN *in vitro*:

$$ИС\ IFN\alpha = \frac{ИП\ IFN\alpha}{СП\ IFN\alpha},$$

$$ИС\ IFN\gamma = \frac{ИП\ IFN\gamma}{СП\ IFN\gamma}.$$

У большинства пациентов, переносящих ОРВИ, независимо от возраста, в отличие от здоровых детей и взрослых, уровни циркулирующих в крови и спонтанной продукции $IFN\alpha$ и $IFN\gamma$ *in vitro* были более высокими, а индуцированная продукция $IFN\alpha$ и $IFN\gamma$ значительно снижена, что соответствует данным других авторов [5, 14].

В группе здоровых пациентов выявлена более высокая ИП $IFN\alpha$ в возрасте 1-6 лет и у взрослых, тогда как ИП $IFN\gamma$ во всех возрастных группах была примерно на одном уровне. При этом ИС IFN (как α , так и γ) значительно выше, чем у больных пациентов (табл. 1).

Во всех возрастных группах доминировали лица либо с высоким уровнем СП $IFN\alpha$ и низким ИС $IFN\alpha$ (группа II А) за счет сниженной ИП $IFN\alpha$, либо с низким уровнем СП $IFN\alpha$ и высоким ИС $IFN\alpha$ (группа I Б) за счет высокой ИП $IFN\alpha$.

Число первых было максимальным среди детей первого года жизни, что свидетельствует о достаточной неспецифической реакции организма на инфекцию, но также о сниженной интерферон-продуцирующей активности ИКК этих пациентов по сравнению с остальными возрастными группами, несмотря на то что у пациентов этого возраста отмечался лимфоцитоз (табл. 2).

Представителей группы I Б было больше среди детей в возрасте от 1 до 6 лет, что свидетельствовало о сравнительно высокой функциональной активности ИКК данной возрастной группы пациентов. Удельный вес больных с низкой спонтанной активностью и низким ИС $IFN\alpha$ (группа I А) во всех возрастных группах был небольшим, а различия между ними не были статистически значимыми. Высокая спонтанная активность и вы-

сокий ИС $IFN\alpha$ регистрировались практически только среди детей старшего возраста.

Наиболее низкие (< 100 пг/мл) показатели ИП $IFN\gamma$ наблюдались достоверно чаще (в 73,5%) у детей первого года жизни, что подтверждает мнение других исследователей, по данным которых, у детей на 1 году жизни слабо продуцируется $IFN\gamma$. Это также может объясняться выработкой у них «раннего» IFN , отличающегося по структуре и функциям от такового у старших детей и взрослых, у которых уровень $IFN\gamma$ был достоверно более высоким [11, 21, 26].

При анализе способности ИКК детей разного возраста продуцировать $IFN\alpha$ и γ *in vitro* в зависимости от абсолютного числа лимфоцитов показал, что с возрастом количество лимфоцитов достоверно уменьшается, а средние значения интерферон-продуцирующей активности лимфоцитов, наоборот, достоверно увеличиваются.

Таким образом, основными показателями, определяющими функциональную активность интерферон-продуцирующих клеток, можно считать спонтанную продукцию IFN , определяемую *in vitro*, и ИС IFN как α , так и γ .

При исследовании интерферонового статуса у детей с различными формами заболевания ОРВИ были выявлены отличия изученных показателей в зависимости от этиологии (табл. 3).

Показано, что при гриппе у детей на фоне выраженного снижения ИП $IFN\alpha$ и γ уровень сывороточных интерферонов, а также их спонтанная продукция высокая, тогда как при корона-, РСВ- и аденовирусной инфекциях содержание в сыворотке крови $IFN\alpha$, а при РСВ-инфекции и $IFN\gamma$, достоверно ниже, чем при гриппе.

При этом уровень ИП $IFN\alpha$ и γ также был значительно ниже у лиц с РСВ-, корона- и микоплазменной инфекциями. ИС $IFN\gamma$ был достоверно выше при гриппе, чем при микоплазменной, РСВ- и ПГ-инфекциях.

Это подтверждает тот факт, что при встрече организма с этими возбудителями не происходит достаточной индукции образования интерферонов всех типов, что приводит к более медленному развитию заболевания с вовлечением в процесс нижних отделов респираторного тракта. Возможно, это связано с различным взаимодействием вирусных антигенов с Toll-подобными рецепторами иммунокомпетентных клеток организма, а также с другими механизмами подавления вирусами цитокиновых реакций [18, 19, 22, 23].

Анализ интерферонового статуса у лиц с микст-инфекциями с участием наиболее часто встречающихся возбудителей, показал такую же тенденцию, что и при моноинфекциях, но без

ТАБЛИЦА 1. ПОКАЗАТЕЛИ ИНТЕРФЕРОНОВОГО СТАТУСА ПРИ ОРВИ У ЛИЦ РАЗЛИЧНОГО ВОЗРАСТА

Показатель	Возраст	Число наблюдаемых лиц	Сыворо- точный IFN α	Продукция IFN α <i>in vitro</i>		Сыворо- точный IFN γ	Продукция IFN γ <i>in vitro</i>		ИС		Абсол. число лимфоцитов 10 ⁹ /л
				Спонтанная	Индукци- рованная		Спонтанная	Индукциро- ванная	IFN α	IFN γ	
У пациентов с ОРВИ	≤ 12 мес.	76	46,3±4,6 ^{o*}	75,4±4,9	132,5±6,6	60,2±4,9*	48,5±4,3 ^{o*}	85,2±4,6 ^{o*}	2,0±0,1	2,0±0,2*	3,9±0,6 ^o
	1-6 лет	150	59,1±2,4 ^{o*}	63,9±3,2 ^{o*}	124,1±3,7*	46,6±1,9 ^{o*}	48,0±1,9 ^o	101,1±3,2 ^{**}	2,7±0,2 ^{o*}	2,9±0,2 ^{o*}	3,5±0,6 ^o
	7-18 лет	186	68,7±3,2 ^{o*}	68,4±2,7 ^{o*}	118,7±2,3*	51,9±2,3 ^o	55,5±1,5 ^o	101,6±3,2 ^{**}	2,4±0,1 ^{**}	2,4±0,3*	2,8±0,4 ^o
У здоровых	Взрослые	41	83,5±4,0*	77,0±3,6*	125,9±4,3*	67,2±3,2*	67,0±4,0*	110,0±4,7*	1,9±0,3*	2,1±0,3*	1,5±0,4
	≤ 12 мес.	8	10,0±2,5	54,0±10,2	167,0±7,6	16,0±2,8	14,0±5,3	551,0±31,8	2,9±0,9	37,4±1,2	3,6±0,9
	1-6 лет	20	19,2±10,4	21,7±6,2	196,0±12,0*	45,8±2,4*	58,3±6,0*	536,0±20,7	9,2±0,7	10,2±0,8*	2,8±0,6
	7-18 лет	20	16,7±3,5	24,4±7,6	143,0±15,0	58,5±3,2*	49,8±7,4*	584,4±15,5	5,6±0,4	11,7±0,7*	1,9±0,2
	Взрослые	99	30,6±1,7	32,0±2,2	239,2±5,4*	34,1±5,8	36,6±3,2	557,4±43,2	6,9±0,3	13,4±1,7*	1,5±0,04

Примечание. Различия статистически значимы ($p < 0,005$) по отношению к показателям: * – у детей ≤ 12 мес. с ОРВИ; ^o – у взрослых с ОРВИ; ** – у здоровых лиц соответствующего возраста.

ТАБЛИЦА 2. ИНТЕРФЕРОН-ПРОДУЦИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ ИКК У ЛИЦ РАЗНОГО ВОЗРАСТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ СПОНТАННОЙ ПРОДУКЦИИ IFN α

Возраст	Индукцированная продукция IFN <i>in vitro</i>		Спонтанная продукция IFN α <i>in vitro</i>			
			I. Низкая (≤ 50 пг/мл) (n = 180)		II. Высокая (> 50 пг/мл) (n = 273)	
			А	Б	А	Б
≤ 12 мес. (n = 76)	Число лиц, абс./%		7/9,2	15/19,7	51/67,1	3/3,9 [#]
	M \pm m	Лимфоциты, 10 ⁹ /л	5,2 \pm 0,5	4,8 \pm 0,9	4,2 \pm 0,5	3,4 \pm 0,9
		IFN α , пг/мл	105,0 \pm 4,3	143,3 \pm 3,2 [#]	127,3 \pm 2,5	130,0 \pm 3,9
		IFN γ , пг/мл	86,7 \pm 3,4	87,5 \pm 1,7	85,2 \pm 2,0	75,1 \pm 3,0 [#]
1-6 лет (n = 150)	Число лиц, абс./%		6/4,0	74/49,3 ^{**}	55/36,7 [*]	15/10,0 [#]
	M \pm m	Лимфоциты, 10 ⁹ /л	5,4 \pm 0,2	4,0 \pm 0,7	3,5 \pm 0,6	3,4 \pm 0,5
		IFN α , пг/мл	83,3 \pm 2,3 [*]	128,3 \pm 2,2 ^{**}	117,9 \pm 2,5 [*]	140,0 \pm 1,6 [#]
		IFN γ , пг/мл	85,0 \pm 2,5	95,9 \pm 2,8 ^{**}	99,8 \pm 2,3 [*]	120,0 \pm 4,4 [#]
7-18 лет (n = 186)	Число лиц, абс./%		15/8,1	51/27,3 ^{**}	105/56,5	15/8,1 [#]
	M \pm m	Лимфоциты, 10 ⁹ /л	2,9 \pm 0,5 [*]	2,9 \pm 0,5	2,8 \pm 0,4 [*]	2,6 \pm 0,5
		IFN α , пг/мл	74,3 \pm 2,3 ^{**}	123,4 \pm 1,8 ^{**}	109,3 \pm 2,0 ^{**}	145,3 \pm 0,9 [#]
		IFN γ , пг/мл	78,2 \pm 2,4 ^{**}	98,6 \pm 3,0 ^{**}	100,3 \pm 3,3 [*]	108,7 \pm 2,3 [#]
Взрослые (n = 41)	Число лиц, абс. %		4/9,8	8/19,5 [*]	28/68,3 [*]	1/2,4
	M \pm m	Лимфоциты, 10 ⁹ /л	1,5 \pm 0,6 [*]	1,6 \pm 0,5 [*]	1,4 \pm 0,5 [*]	–
		IFN α , пг/мл	92,5 \pm 1,0 ^{**}	137,5 \pm 1,6 ^{**}	124,6 \pm 1,9 [*]	–
		IFN γ , пг/мл	80,0 \pm 1,0	133,1 \pm 2,1 ^{**}	107,3 \pm 2,4 [*]	–

Примечание. ИС IFN α : А – $\leq 2,0$; Б – $> 2,0$; различия статистически значимы ($p < 0,05$) по отношению к показателям:
* – у детей ≤ 12 мес.; * – у детей от 1 до 6 лет; # – у лиц из группы А.

выявленной достоверности, что, вероятно, объясняется разнонаправленным действием различных возбудителей на систему IFN в начале заболевания. Как правило, уровень сывороточного IFN, преимущественно α , и его СП *in vitro* повышались по отношению к норме на фоне сниженной способности ИКК к ИП IFN α и γ .

Показано, что у пациентов с наличием фоновой патологии, в том числе и у детей, часто и длительно болеющих (ЧБД), имеющих неблагоприятный аллергоанамнез и хронические инфекции (ЛОР-

органов, пиелонефрит, тубинфицированность и др.), имеет место достоверное снижение показателей интерферонового статуса (табл. 4).

У детей с дерматоаллергозами и бронхиальной астмой реакцию иммунной системы можно характеризовать как поздно стартующую, так как в начале заболевания отмечался низкий уровень продукции IFN α , а затем происходило его нарастание как содержания в сыворотке крови, так и индуцированной продукции *in vitro*, в отличие

ТАБЛИЦА 3. ХАРАКТЕРИСТИКА ИНТЕРФЕРОНОВОГО СТАТУСА В ПЕРВЫЕ ДНИ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ДЕТЕЙ С ОРВИ РАЗНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Показатель		Уровень интерферона (пг/мл), М±m					
		Грипп (n = 27)	АД (n = 26)	ПГ (n = 16)	РС (n = 21)	Мп (n = 17)	Корона (n = 23)
Сывороточный IFN α		74,8±4,5	50,3±4,0 [#]	65,7±7,4	46,7±3,4*	68,3±7,6	59,1±4,5*
Продукция IFN α in vitro	спонтанная	64,8±4,1	67,8±8,8	68,6±6,5	44,2±6,3*	65,6±6,5	76,9±18,6
	индуцированная	121,0±5,9	119,4±6,6	120,7±8,1	109,2±6,6	94,4±7,1*	111,3±10,6
Сывороточный IFN γ		47,3±5,0	46,6±4,5	52,1±6,1	30,5±3,7*	46,1±3,6	36,4±5,3
Продукция IFN γ in vitro	спонтанная	49,3±4,1	50,0±4,8	61,4±6,3	41,7±4,6	50,0±7,6	39,4±6,6
	индуцированная	110,3±5,4	103,1±7,6	86,4±5,3*	96,3±4,5*	82,8±6,5*	86,8±6,3*
ИС	IFN α	2,6±0,4	2,5 ±1,0	2,9 ±0,6	2,5 ±0,2	2,2 ±0,5	2,6 ±0,9
	IFN γ	4,5±0,3	2,9 ±0,8*	2,3 ±0,3*	2,6±0,2 *	2,1±0,5*	2,4 ±0,6*

Примечание. АД – аденовирусная инфекция, ПГ – парагрипп, РС – респираторно-синцициальная инфекция, Мп – микоплазма пневмонии, коронавирусная инфекция. Различия статистически значимы по отношению к гриппу: * – $p < 0,05$; # – $p < 0,01$.

от пациентов с хронической инфекционной патологией [6].

Если при вирусном инфицировании не происходит достаточной продукции IFN γ в начале заболевания, то развивается иммунный ответ по Th2-типу, активация В-лимфоцитов и возможно нарастание общего уровня IgE, что способствует прогрессированию аллергических реакций [8, 25].

Также у этих пациентов в период клинического выздоровления не происходит достаточного восстановления функции системы IFN, что может приводить к суперинфицированию.

Отмечено значительное отличие величин показателей интерферонов статуса детей с ОРВИ в зависимости от уровня поражения респираторного тракта. Несмотря на то что при ОРВИ без бронхолегочных поражений, в том числе и у детей с острым стенозирующим ларинготрахеитом (ОСЛТ), в начале заболевания определялось низкое содержание абсолютного количества лимфоцитов в крови, средние уровни ИП IFN α и γ у них были выше, чем у детей, переносящих ОРВИ с бронхолегочными поражениями (табл. 5).

При неосложненных ОРВИ у пациентов чаще (в 61,6% случаев) отмечалась повышенная СП IFN α (> 50 пг/мл), в 33,4% случаев СП IFN γ изначально была низкой, но при этом ИС IFN α был высокий ($> 2,0$). У детей с исходно низкими уровнями СП IFN α и ИС IFN α ($< 2,0$) чаще развивались пневмонии и бронхиты. То есть несмотря на повышенную пролиферацию ИКК, их функциональная активность была значительно снижена.

При анализе зависимости клинической картины ОРВИ от уровня циркулирующего IFN показано, что чем выше содержание IFN в сыворотке крови, тем достоверно короче продолжительность острого периода заболевания. Длительность катарального синдрома также имела тенденцию к уменьшению (табл. 6).

При низких показателях спонтанной продукции IFN α и γ , свидетельствующих о недостаточной активации ИКК, заболевание протекало более длительно, тогда как у пациентов с сохранением высокой ИП IFN α и γ , даже у лиц с низкой СП IFN, имело место сокращение продолжительности клинической симптоматики.

ТАБЛИЦА 4. ДИНАМИКА ИНТЕРФЕРОНОВОГО СТАТУСА У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ОРВИ, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФОНОВОЙ ПАТОЛОГИИ

Показатель	Сроки исследования	Уровень интерферона (пг/мл), М±m				
		ЧБД (n = 71)	Аллергопатология (n = 83)	Хронические инфекции (n = 43)	Без фоновой патологии (n = 301)	
Сывороточный IFN α	1	61,3±3,1*	55,3±3,5*	52,7±2,2*	73,4±2,3	
	2	60,2±1,9	65,6±2,5**	59,7±2,2*	68,4±3,1	
	3	45,4±1,3* **	52,3±2,7	41,7±2,2*	54,6±3,4**	
Продукция IFN α <i>in vitro</i>	спонтанная	1	65,6±3,1*	68,1±3,8	54,2±3,2*	66,2±2,1
		2	66,7±2,9*	72,3±2,5*	52,7±2,2*	66,7±1,7
		3	56,2±2,0* **	55,6±2,5* **	43,7±2,2	51,2±3,3**
	индуцированная	1	115,7±2,7*	117,4±3,2*	109,5±3,4*	124,2±2,6
		2	112,3±2,4*	133,7±2,7**	105,7±2,2*	130,4±3,5
		3	109,5±2,8*	127,8±2,5	97,8±1,9**	124,2±2,6
Сывороточный IFN γ	1	53,6±3,3*	50,8±3,4*	52,6±3,0*	69,3±2,5	
	2	62,5±2,9	59,6±2,1*	59,3±2,7*	70,4±3,4	
	3	52,5±3,1	43,6±2,3	42,7±2,2	50,4±3,6**	
Продукция IFN γ <i>in vitro</i>	спонтанная	1	54,4±3,2	49,1±2,4*	48,6±2,6*	58,9±1,3
		2	58,0±2,7*	54,5±2,4*	52,7±2,2*	52,3±1,4
		3	47,1±1,6*	40,1±1,9	49,5±2,7*	41,3±1,5
	индуцированная	1	103,9±4,5*	100,4±3,2*	95,9±2,9*	126,2±2,6
		2	113,1±2,1*	130,6±3,5**	107,9±2,6*	134,5±3,5
		3	106,1±3,2*	112,3±2,4	99,4±3,2*	115,4±2,1**
ИС	IFN α	1	2,5±0,3	2,4±0,2	2,2±0,1*	2,6±0,1
		2	2,4±0,1*	2,9±0,3**	2,4±0,2*	2,9±0,2
		3	2,6±0,2*	3,0±0,2* **	2,6±0,3*	3,5±0,2
	IFN γ	1	2,2±0,3*	2,5±0,3	1,9±1,0*	2,7±0,1
		2	2,6±0,4*	2,9±0,3	2,4±0,2*	3,1±0,2
		3	2,5±0,2*	3,0±0,3* **	2,1±0,2*	3,6±0,2**

Примечание. * – различия статистически значимы при $p < 0,05$ к показателям у детей без патологии;

** – $p < 0,05$ к показателям при первом исследовании.

ТАБЛИЦА 5. ХАРАКТЕРИСТИКА ИНТЕРФЕРОН-ПРОДУЦИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ ИКК У ДЕТЕЙ С РАЗЛИЧНЫМ УРОВНЕМ ПОРАЖЕНИЯ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА

Уровень поражения	Признак		Спонтанная продукция IFN α <i>in vitro</i>			
			Низкая (≤ 50 пг/мл), n = 168		Высокая (> 50 пг/мл), n = 244	
			А	Б	А	Б
ОРВИ, n = 317	Число лиц, абс./%		16/5,0	106/33,4 [#]	165/52,1	30/9,5 [#]
	M \pm m	Лимфоциты, 10 ⁹ /л	2,6 \pm 0,6*	3,2 \pm 0,6	2,9 \pm 0,5	2,8 \pm 0,6
		ИП IFN α , пг/мл	96,7 \pm 1,3	125,6 \pm 2,1 [#]	116,7 \pm 1,9	149,0 \pm 1,3 [#]
		ИП IFN γ , пг/мл	87,8 \pm 1,3	101,3 \pm 2,6 [#]	102,3 \pm 2,3	108,3 \pm 2,0 [#]
ОРВИ, бронхит, n = 73	Число лиц, абс./%		5/6,9	25/34,2	40/54,8	3/4,1 [#]
	M \pm m	Лимфоциты, 10 ⁹ /л	5,3 \pm 0,7*	3,2 \pm 0,6 [#]	3,7 \pm 0,7	3,6 \pm 0,6
		ИП IFN α , пг/мл	85,0 \pm 2,7*	127,8 \pm 2,4 [#]	102,6 \pm 2,1*	145,0 \pm 4,4 [#]
		ИП IFN γ , пг/мл	85,5 \pm 2,8	94,2 \pm 2,6 [#]	88,4 \pm 1,9*	96,0 \pm 2,1 ^{**}
ОРВИ, Пневмония, n = 22	Число лиц, абс./%		7/31,8	9/40,9	6/27,3	–
	M \pm m	Лимфоциты, 10 ⁹ /л	3,5 \pm 0,5*	2,8 \pm 0,5	3,2 \pm 0,7	–
		ИП IFN α , пг/мл	55,0 \pm 3,3 ^{**}	103,3 \pm 3,2 ^{**#}	78,6 \pm 2,9 ^{**}	–
		ИП IFN γ , пг/мл	61,3 \pm 3,4 ^{**}	85,0 \pm 3,6 ^{**#}	62,1 \pm 3,2 ^{**}	–

Примечание. Группы А и Б – ИС IFN α : А – $\leq 2,0$; Б – $> 2,0$; различия статистически значимы ($p < 0,05$) по отношению к показателям: * – у детей с ОРВИ без бронхолегочных поражений; * – у детей с ОРВИ, бронхитом; # – у лиц из группы А.

Вместе с тем максимально высокие исходные уровни сывороточного IFN α (> 100 пг/мл), в том числе у лиц с высоким ИС IFN α , не всегда являлись прогностически благоприятным признаком течения инфекционного процесса, так же как и у лиц с низкими показателями. У этих пациентов нередко отмечали увеличение продолжительности синдрома интоксикации, лихорадочного и катарального периода и, соответственно, всего заболевания в целом, что соответствует данным публикаций последних лет о неблагоприятном влиянии на течение инфекционного процесса слишком интенсивных ранних цитокиновых реакций [5, 24].

Таким образом, изначально слабый иммунный ответ организма детей с выраженной недостаточностью системы IFN определяет тяжесть течения заболевания, его продолжительность и способствует развитию бронхолегочных поражений. У детей с неблагоприятным преморбидным фоном, с низкой активностью системы IFN, выявленной в начале заболевания ОРВИ, особенно

при наличии хронических инфекций в анамнезе, показана иммунозаместительная терапия рекомбинантным IFN $\alpha 2$. Индукторы IFN рекомендованы только при определении ИС IFN $\alpha > 2,0$.

Прогностически неблагоприятными показателями течения ОРВИ в первые дни болезни у детей можно считать абсолютную лимфопению, низкие (≤ 50 пг/мл) или очень высокие (> 100 пг/мл) исходные уровни сывороточного IFN, а также низкий ИС ($\leq 2,0$) при сниженной фоновой СП IFN (≤ 50 пг/мл).

На основании полученных данных были определены критерии назначения препаратов и индукторов IFN.

Препараты рекомбинантных IFN $\alpha 2$ в качестве заместительной терапии необходимо применять при ОРВИ у лиц любого возраста, в том числе и ЧДБ с умеренным или низким уровнем сывороточного IFN α в крови, а также у лиц с недостаточной интерферон-продуцирующей активностью ИКК, особенно с исходно низкими

ТАБЛИЦА 6. СРЕДНЯЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ОСНОВНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ ОРВИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИСХОДНОГО УРОВНЯ СПОНТАННОГО IFN α

Уровень спонтанного IFN α (пг/мл)	Число больных	Средняя продолжительность (в днях) (M \pm m)				Уровень спонтанного (пг/мл) (M \pm m)		ИС IFN γ
		Лихорадочная реакция	Синдром интоксикации	Катаральный синдром	Острый период заболевания	IFN α	IFN γ	
Низкий	148	3,6 \pm 0,2	4,3 \pm 0,2	7,8 \pm 0,3	7,5 \pm 0,3	33,9 \pm 1,5	45,5 \pm 2,3	1,6 \pm 2,4
Умеренный	75	2,8 \pm 0,3*	3,2 \pm 0,1*	5,1 \pm 0,3*	5,4 \pm 0,4*	85,6 \pm 2,3*	54,7 \pm 2,0*	2,6 \pm 2,3*
Высокий	86	3,2 \pm 0,8	3,9 \pm 0,3	6,9 \pm 0,5	6,9 \pm 0,5	133,3 \pm 2,1*	71,6 \pm 3,3*	1,9 \pm 2,1

Примечание. * – различия показателей достоверны по отношению к группе с низким исходным уровнем спонтанного IFN α ($p < 0,05$); низкий уровень (≤ 50 пг/мл; 0-8 МЕ/мл), средний (51-100 пг/мл; 16-32 МЕ/мл), высокий (> 100 пг/мл; ≥ 64 МЕ/мл).

показателями СП IFN α *in vitro* и низким ИС IFN α ($\leq 2,0$).

Назначение индукторов IFN показано пациентам с умеренным уровнем сывороточного IFN α и γ , а также лицам с исходно низкими показателями СП IFN α и γ , но с высоким ИС IFN α и γ ($> 2,0$), что имеет место у детей в возрасте от 1 до 6 лет, а также у лиц с аллергопатологией в анамнезе.

Детям с высокой СП IFN α и γ *in vitro* и высоким ИС IFN α и γ рекомендуется назначение только противовирусных препаратов.

Список литературы

1. Вопросы общей вирусологии: Уч. пособие / Под ред. О.И. Киселева, И.Н. Жилинской. – СПб.: СПбГМА им. И.И. Мечникова, 2007. – 374 с.
2. Григорян С.С., Иванова А.И., Ершов Ф.И. Определение интерферонов статуса в цельной крови у людей при массовых обследованиях. – М., 1989. – 23 с.
3. Ершов Ф.И. Интерфероны (к 40-летию открытия) // Вопросы вирусологии. – 1998. – Т. 43, № 6. – С. 247-252.
4. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 368 с.
5. Железникова Г.Ф., Иванова В.В. Иммунопатогенез осложненного, затяжного или хронического течения инфекций у детей и подходы к иммунокоррекции // Детские инфекции. – 2003. – № 3. – С. 58-61.
6. Зайцева О.В., Малиновская В.В., Зайцева С.В., Самсыгина Г.А. Система интерферона и бронхиальная астма у детей // Аллергология. – 2000. – № 4. – С. 7-12.

7. Инфекционная заболеваемость за январь-декабрь 2006 г. в Российской Федерации // Детские инфекции. – 2007. – Т. 6, № 1. – С. 3.

8. Кетлинский С.А. Роль Т-хелперов типов 1 и 2 в регуляции клеточного и гуморального иммунитета // Иммунология. – 2002. – № 2. – С. 77-80.

9. Киселев О.И., Исаков В.А., Шаронов Б.П., Сухинин В.П. Патогенез тяжелых форм гриппа // Вестник Росс. академии мед. наук. – 1994. – № 9. – С. 32-36.

10. Малиновская В.В. Особенности интерферона в онтогенезе // Система интерферона в норме и при патологии: Сб. науч. тр. – М., 1996. – С. 117-134.

11. Малиновская В.В., Захарова И.Н., Корвина Н.А., Леписева И.В., Заплатников А.Л., Гаджиалиева М.М. Применение отечественных интерферонов при инфекционно-воспалительных заболеваниях органов дыхания у детей // Международный журнал медицинской практики. – 2000. – № 6. – С. 71-74.

12. Образцова Е.В., Осидак Л.В., Афанасьева О.И., Головачева Е.Г., Милькинт К.К., Протасова С.Ф., Дринецкий В.П. Препараты рекомбинантного IFN α 2 в лечении острых респираторных инфекций у детей // Детские инфекции. – 2005. – Т. 4, № 2. – С. 46-50.

13. Осидак Л.В., Афанасьева О.И., Дринецкий В.П., Образцова Е.В., Головачева Е.Г., Эрман Е.С., Мартюшев-Поклад А.В., Дугина Ю.С., Сергеева С.А. «Анаферон детский» (новое средство в терапии и профилактике гриппа и других ОРВИ у детей): Методическое пособие для врачей. – СПб., М., 2003. – 23 с.

14. Руднов В.А. От локального воспаления к системному: выход на основные представления патогенеза критических состояний и перспективы терапии // Интенсивная терапия. – 2006. – № 1. – С. 4-8.
15. Фрейдлин И.С. Иммунная система и ее дефекты: Руководство для врачей / И.С. Фрейдлин. – СПб.: НТФФ «Полисан», 1998. – 113 с.
16. Чепик Е.Б. Клиника и лечение гриппа у взрослых / Грипп и другие респираторные вирусные инфекции: эпидемиология, профилактика, диагностика и терапия. – СПб., 2003. – С. 195-222.
17. Ярилин А.А. Интерфероны. Молекулярное многообразие и биологические свойства // Н-пр. ж. Биопрепараты. – 2006. – № 1. – С. 2-4.
18. Akira S., Takeda K. Toll-like receptor signalling // Nat. Rev. Immunol. – 2004. – Vol. 4, N 7. – P. 499-511.
19. Biron C.A., Biron C.A. Role of early cytokines, including alpha and beta interferons (IFN α/β), in innate and adaptive immune responses to viral infections // Semin. Immunol. – 1998. – Vol. 10. – P. 383-390.
20. Vose V. // Advances of Immunomodulation. – New York. – 1984. – Vol. 138, N 2. – P. 131-154.
21. Ashok F., Atwood N.J. Virus receptors and tropism // Adv. Exp. Med. Biol. – 2006 – Vol. 577. – P. 60-72.
22. Dubos F., Lorrot M., Soulier M. Interferon alpha production in the serum of very young infants after viral infection // Med. Mal. Infect. – 2004. – Vol. 34, N 12. – P. 561.
23. Haller O., Kochs G., Weber F. The interferon response circuit: Induction and suppression by pathogenic viruses // Virology. – 2006. – P. 344. – P. 119-213.
24. Krug R. Yuan M.W., Noah D.L., Latham A.G. Intracellular warfare between human influenza viruses and human cells: the roles of the viral NS1 protein // Virology. – 2003. – P. 309. – P. 181-189.
25. Pitkäranta A., Karma P., Hovi T. Virus-induced interferon production in leukocyte cultures from children with recurrent respiratory infections. A follow-up study // Clinical and Diagnostic Virology. – 1996. – Vol. 6, N 1. – P. 11-16.
26. Pitkäranta A., Nokso-Koivisto J., Jntti V., Takala A., Kilpi T., Hovi T. Lowered yields of virus-induced interferon production in leukocyte cultures and risk of recurrent respiratory infections in children // Journal of Clinical Virology. – 1999. – Vol. 14, N 3. – P. 199-205.
27. Vanerček K., Lehovcová A. Interferon Production in Children with Respiratory Diseases // Acta Pædiatrica – 2008. – Vol. 74. – Issue. 1. – P. 118-121.

поступила 30.04.2008

отправлена на доработку 30.09.08

принята к печати 04.12.2008