

# КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ БЕТАЛЕЙКИНА У БОЛЬНЫХ С ГРИППОМ И ГРИППОПОДОБНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ, ОСЛОЖНЕННЫМИ ПНЕВМОНИЕЙ

Волощук Л.В., Мушкатина А.Л., Головачева Е.Г.,  
Осидак Л.В., Заришнюк П.В., Го А.А.

ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, Санкт-Петербург

**Резюме.** Целью настоящего исследования было изучение эффективности Беталейкина в комплексной терапии гриппа и гриппоподобных заболеваний, осложненных пневмонией, и разработка критериев включения. Показано, что использование Беталейкина достоверно сокращает продолжительность катарального синдрома и сокращает сроки разрешения пневмонической инфильтрации в легочной ткани, оказывает влияние на уровень провоспалительных и противовоспалительных цитокинов и интерферонов.

Препарат эффективен у пациентов старше 50 лет, независимо от объема инфильтрации в легких. Полное разрешение пневмонии на фоне Беталейкина наблюдалось у пациентов с начальной концентрацией IL-1 $\beta$  ниже 80 пг/мл или 80-120 пг/мл и концентрацией IL-1 $\alpha$  в сыворотке крови – 500-1000 пг/мл.

*Ключевые слова:* грипп, пневмония, клиника, цитокины, Беталейкин, лечебная эффективность.

*Voloschchuk L.V., Golovacheva E.G., Mushkatina A.L., Osidak L.V., Zarishnyuk P.V., Go A.A.*

## CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL EFFICIENCY OF BETALEUKIN IN PATIENTS WITH INFLUENZA AND FLU-LIKE DISEASES COMPLICATED BY PNEUMONIA

**Abstract.** This investigation was aimed for studying efficacy of Betaleukin in combined therapy of influenza and flu-like respiratory diseases complicated by pneumonia, and development of inclusion criteria. Treatment with Betaleukin was significantly associated with shorter duration of catarrhal syndrome and decreased resolution terms of lung infiltrates. Usage of Betaleukin was shown to influence the levels of pro- and anti-inflammatory cytokines and interferons.

Betaleukin is effective in patients under 50 years old, independent on initial volume of lung infiltrates. Full resolution of pneumonia treated with Betaleukin was observed in patients with initial IL-1 $\beta$  concentrations under 80 pg/ml, or 80-120 pg/ml, and IL-1 $\alpha$  concentrations of 500-1000 pg/ml in blood serum. (*Med.*

*Immunol.*, 2013, vol. 15, N 1, pp 29-36)

### Адрес для переписки:

Волощук Любовь Васильевна, к.м.н.,  
ст.н.с. отделения РВИ у взрослых,  
ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России  
197022, Санкт-Петербург,  
ул. Профессора Попова, 15/17.  
Тел.: (812) 274-90-67.  
Тел./факс: (812) 234-59-73.  
E-mail: 7970747@mail.ru

*Keywords:* influenza, pneumonia, clinical pattern, cytokines,  
Betaleukin, therapeutic efficacy.

### Введение

Осложненные формы заболевания при гриппе и гриппоподобных заболеваниях (ГПЗ), особенно в период эпидемии, регистрируются, как правило,

в 20-30% случаев. Наиболее частым и грозным осложнением является пневмония, основной причиной развития которой является снижение антибактериальной резистентности и активности факторов иммунной защиты организма, важнейшими из которых являются цитокины, которых в настоящее время известно несколько десятков [2, 3, 5, 7, 12].

Цитокины являются первичными регуляторами провоспалительного и противовоспалительного ответов, стимулируют образование и высвобождение множества других вторичных медиаторов [8, 16]. Их концентрация в крови у больных резко изменяется при воспалении, в связи с чем показатели содержания цитокинов могут служить прогностическими критериями развития и исхода заболевания.

IL-1 $\beta$  – один из ключевых медиаторов защитных реакций организма, существенный компонент цитокиновой регуляции, который играет важную роль в опосредованном иммунном ответе [9, 11], участвуя в остром и хроническом воспалении [14]. Для IL-1 $\beta$  характерно также плейотропное воздействие на различные клетки иммунной системы. Иницируя их вовлечение в воспалительную реакцию, он считается центральным ранним «провоспалительным» цитокином, в компетенцию которого входит не только регуляция иммуногенеза, но и реализация как местной, так и системной воспалительной реакции организма, т.е. он является индуктором запуска цитокинового каскада [5].

Беталейкин является точной копией цитокина IL-1 $\beta$  человека, его используют в клинической практике в качестве средства заместительной цитокинотерапии, произведен ФГУП «ГНИИ особо чистых биопрепаратов» Федерального медико-биологического агентства. Кроме того, препарат оказывает иммуностимулирующее действие, стимулируя функциональную активность нейтрофильных гранулоцитов и лимфоцитов, направленную против инфекции. Клинические испытания продемонстрировали высокую эффективность применения препарата Беталейкин для коррекции вторичных иммунодефицитных состояний у больных с гнойно-септическими процессами [1, 4, 13].

## Материалы и методы

Для изучения лечебной эффективности Беталейкина в исследование было включено 196 человек с диагнозом грипп и ГПЗ, осложненных пневмонией. Из них 102 пациента (основная группа) дополнительно к стандартному лечению получали Беталейкин и 94 пациента (группа сравнения) – стандартную терапию, включав-

шую в себя антибактериальное и патогенетическое лечение.

Этиологию заболевания устанавливали с использованием вирусологических (вирусовыделение на культуре клеток МДСК или на куриных эмбрионах и детекция генетического материала вирусов методом ПЦР, а также определяя прирост титров антител в РСК, РТГА и ИФА к широкому набору антигенов вирусов гриппа типов А и В, парагриппа I, II, III типов, адено-, РС-вирусов и *Mycoplasma pneumoniae*) и бактериологических (общепринятых) методов исследования.

Для идентификации возбудителей сезонного гриппа типов А/В при ПЦР использовали набор «АмплиСенс Influenza virus/A/BF1», а для вируса гриппа А/Н1N1 pdm/2009 – «АмплиСенс Influenza virus/A/H1-swine-FL» – «АмплиСенс Influenza virus A/H1-swine-FL» ФГУН «ЦНИИ эпидемиологии».

Состояние иммунологической реактивности пациентов оценивали по динамике показателей цитокинов (IFN $\alpha$ , IFN $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ , IL-1ra, IL-10, а также antiIFN $\alpha$ , иммуноглобулина IgE, циркулирующих в сыворотке крови, и sIgA в носовых смывах, определяемых «сэндвич»-методом твердофазного ИФА с использованием тест-системы производства ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург), а общего IgE – с помощью наборов «Вектор-Бест» (г. Новосибирск).

В комплекс обязательных исследований для всех пациентов входила ЭКГ и рентгенография органов грудной клетки.

Анализ полученных результатов выполняли с применением статистического пакета SPSS 17.0RU for Windows. Использовали параметрические и непараметрические методы сравнения, исходя из характера распределения числовых данных, а также критерий  $\chi^2$  для анализа качественных признаков. Изучали корреляционную зависимость между признаками. Значимыми считали различия при  $p \leq 0,05$ .

## Результаты

**Клиническая характеристика групп.** По доминирующим признакам: полу, возрасту, срокам развития болезни, нозологическому диагнозу, формам тяжести и клиническим проявлениям заболевания, а также характеру сопутствующей патологии – наблюдаемые группы пациентов были сопоставимы.

Среди наблюдаемых больных преобладали мужчины в возрасте от 18 до 39 лет без статистически значимых различий между группами. Преморбидный фон пациентов был осложненным примерно в 50,0% случаев. В основной группе преобладали лица с патологией органов дыхания

(19,5% и 6,4% случаев соответственно), а в группе сравнения – с сердечнососудистой патологией (4,9% и 11,7%). В 10,9% и 14,8% случаев, соответственно, у пациентов сравниваемых групп регистрировали сочетанную (сердечно-сосудистую и респираторную) патологию. Заболевания желудочно-кишечного тракта имели место в 14,6% случаев в основной и в 9,6% – в группе сравнения. В небольшом проценте случаев у пациентов выявлен хронический гепатит (по 7,4% в каждой группе).

Из осложнений у большинства больных (86,6% и 87,2%) была только пневмония, в 8,5% и 2,1% случаев, соответственно, кроме пневмонии, был диагностирован гайморит. В 52,4% случаев в основной группе и 42,6% в группе сравнения регистрировалась сливная, в 37,1% и 31,9%, соответственно, – очагово-сливная инфильтрация.

Примерно у половины больных были обнаружены как вирусные, так и бактериальные возбудители. В 24,4% и 20,2% случаев, соответственно, было установлено наличие только вирусных патогенов, из которых доминировали вирусы гриппа А (H3N2) и А(H1N1)pdm 2009. Только бактериальная этиология заболеваний была установлена в 17,1% больных, получавших Беталейкин, и 19,1% больных в группе сравнения. Из бактериальных возбудителей во всех группах наблюдения чаще всего встречались *Str. pneumoniae* и *Str. viridians* как моноинфекция, так и их сочетание с другими возбудителями (*C. albicans*, *Str. progenies*, *Staph. aureus*, Гр (-) флора из семейства *Enterobacteriaceae*), а также в единичных случаях респираторный микоплазмоз, орнитоз и легионеллез. В 8,5% случаев основной группы и 12,8% группы сравнения, соответственно, этиология заболевания не была подтверждена лабораторно, диагноз гриппоподобного заболевания был установлен клинически.

**Влияние Беталейкина на течение заболевания.** Анализ продолжительности основных симптомов заболевания в зависимости от вида получае-

мой терапии, позволил установить статистически значимое сокращение продолжительности кашля, аускультативных и рентгенологических изменений в легких и, соответственно, острого периода заболевания у лиц, получавших Беталейкин, по сравнению с пациентами группы сравнения (табл. 1).

Вместе с тем, введение Беталейкина практически не оказывало какого-либо существенного влияния на продолжительность интоксикации, которая практически была такой же, как и у больных в группе сравнения, и продолжительность повышенной температуры тела, что, возможно, было связано с действием самого цитокина, обладающего кратковременным гриппоподобным эффектом [10, 11].

Следует отметить, что при применении Беталейкина у 52,4% пациентов развивалась температурная реакция со средней продолжительностью  $2,3 \pm 0,2$  дня. В 39,0% случаев повышение температуры тела сопровождалось гриппоподобным синдромом: головной болью, ознобом, слабостью, миалгией. Так же часто у больных возникала гиперемия и боль в месте инъекции. Нежелательные явления (НЯ) проходили самостоятельно, не требовали назначения дополнительной терапии или отмены препарата.

С целью торможения пирогенного действия Беталейкина в группе больных (20 человек) было использовано одновременное с препаратом, внутривенное капельное введение Цитофлавина, что приводило к укорочению либо предупреждению вышеописанной реакции.

Какого-либо патологического влияния препарата на гематологические показатели не было обнаружено, и, наоборот, его введение способствовало нормализации уровня гемоглобина и числа эритроцитов в периферической крови у больных. Если показатели гемоглобина ниже нормы при поступлении регистрировали в 12,2% и 18,1% случаев в группах, то к выписке таковых в основной группе сохранилось 7,3% против 20,2%

ТАБЛИЦА 1. ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ОСНОВНЫХ СИМПТОМОВ НА ФОНЕ БЕТАЛЕЙКИНА (M±m)

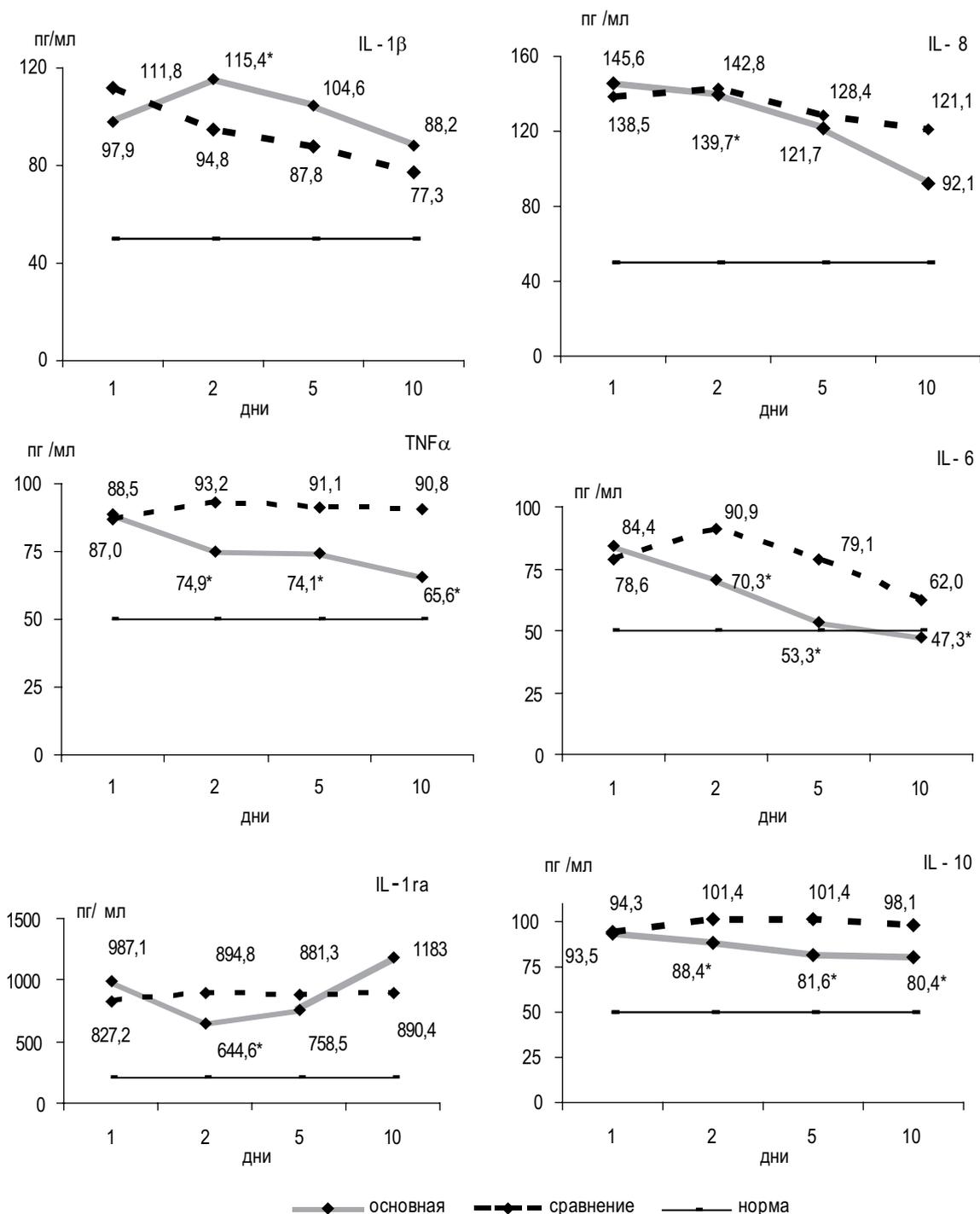
Показатели	Продолжительность симптомов по группам в днях	
	Основная (n = 82)	Сравнения (n = 94)
Интоксикация	6,9±0,4	7,3±0,4
Повышенная t °C тела	4,9±0,3	4,9±0,3
Кашель	10,0±0,4*	12,3±0,6
Аускультативные изменения	6,7±0,4*	8,3±0,5
Рентгенологические изменения в легких	14,7±0,5*	19,5±0,7
Острый период заболевания	13,4±0,3*	15,3±0,4

**Примечание.** \* – различия показателей статистически значимы по отношению к группе сравнения.

случаев в группе сравнения. Такая же закономерность отмечалась и в отношении числа эритроцитов, которое статистически значимо повышалось у пациентов основной группы по сравнению с группой сравнения.

**Влияние Беталейкина на цитокиновый статус.** У 62 больных (31 в основной группе и 31 в группе сравнения) в крови больных определена дина-

мика содержания концентрации основных про- и противовоспалительных цитокинов и antiIFN $\alpha$  (до введения, на 2, 5 и на 10-14 день после начала лечения). Если до введения препарата средние значения цитокинов у пациентов обеих групп не имели статистически значимых различий между собой, то после начала лечения показатели их содержания отличались (рис. 1).



**Рисунок 1. Динамика показателей цитокинов на фоне применения Беталейкина**

Примечание. \* – различия статистически значимы по отношению к группе сравнения.

Так, концентрация IL-1 $\beta$ , исходно повышенная у большинства пациентов, после введения Беталейкина продолжала статистически значимо повышаться как по отношению к исходным данным, так и к показателям группы сравнения, сохраняясь на более высоком уровне и в последующем.

Показатель IL-8, исходно также повышенный, напротив, после введения Беталейкина статистически значимо снижался, достигнув нормы более чем в половине случаев в отличие от группы сравнения.

Установлено, что исходно повышенное содержание TNF $\alpha$  после начала лечения достоверно снижалось, сохраняясь примерно на достигнутом уровне в последующем. Показатели IL-6 снижались постепенно.

Содержание IL-1ra было выше нормы у всех пациентов обеих групп в течение всего периода

наблюдения, что, возможно, связано с избыточным подавлением биологической активности интерлейкина IL-1 $\beta$ . На следующий день после введения Беталейкина его концентрация снижалась и была статистически значимо более низкой, чем в группе сравнения. Такое же соотношение сохранялось и на 5 день. Однако в период ранней реконвалесценции величина данного показателя в основной группе вновь повышалась, достигая статистически значимо более высоких значений, что свидетельствовало о завершении воспалительных реакций в организме.

Концентрация IL-10 в сыворотке крови статистически значимо снижалась по отношению к группе, получавшей стандартное лечение.

На фоне введения Беталейкина к периоду ранней реконвалесценции число лиц с нормальными показателями IL-10 в основной группе статистически значимо повышалось.

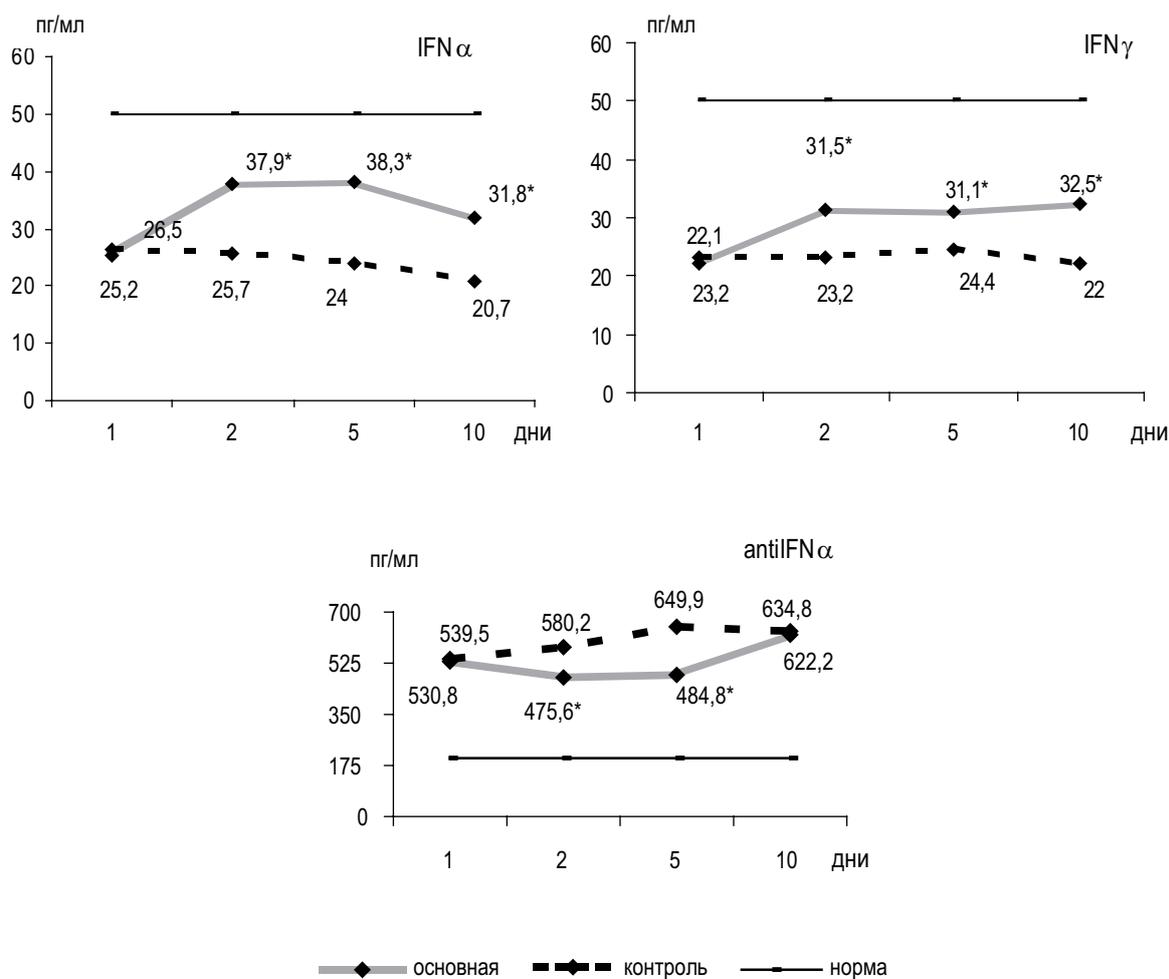


Рисунок 2. Динамика концентрации IFN $\alpha$  и IFN $\gamma$  и антител к IFN $\alpha$  на фоне применения Беталейкина

Примечание. \* – различия статистически значимы по отношению к группе сравнения.

Введение Беталейкина оказывало умеренное влияние на концентрацию  $IFN\alpha$  и  $IFN\gamma$ . Содержание циркулирующего  $IFN\alpha$  повышалось в пределах нормы через 24 часа после введения препарата и сохранялось статистически значимо более высоким, чем в группе сравнения в течение всего периода наблюдения. Такая же тенденция отмечалась в отношении  $IFN\gamma$  (рис. 2).

Динамика содержания  $antiIFN\alpha$  практически не зависела от принадлежности пациента к той или иной группе, концентрация этого цитокина в течение всего наблюдаемого периода у всех па-

циентов оставалась выше нормы. У пациентов, получивших Беталейкин, на пятый день отмечено статистически значимое снижение  $antiIFN\alpha$ , хотя к периоду реконвалесценции на 10 сутки его среднее значение было выше исходного в обеих группах.

Установлено стимулирующее влияние Беталейкина на содержание  $sIgA$  в носовых секретах (с  $1,4\pm 0,2$  до  $1,7\pm 0,1$  пг/мл в основной группе, в то время как в группе сравнения снижалось с  $1,2\pm 0,1$  до  $1,1\pm 0,1$  пг/мл).

**ТАБЛИЦА 2. ЗАВИСИМОСТЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ БЕТАЛЕЙКИНА ОТ ВОЗРАСТА ПАЦИЕНТОВ**

Возраст (лет)	Группа наблюдения	Число больных в группах	Разрешение пневмонии (абс./%)		
			Полное	Частичное	Отсутствие
18-29	Основная	37	28/75,7*	9/24,3	0
	Сравнения	40	22/55,0	17/42,5	1/2,5
30-49	Основная	34	23/67,6*	11/32,4	0
	Сравнения	37	16/43,2	17/45,9	4/10,8
≥ 50	Основная	11	11/100,0*	0	0
	Сравнения	17	9/52,9	6/35,3	2/11,8

**Примечание.** \* – различия показателей статистически значимы по отношению к группе сравнения.

**ТАБЛИЦА 3. ЗАВИСИМОСТЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ БЕТАЛЕЙКИНА ОТ НАЧАЛЬНОГО УРОВНЯ IL-1β**

IL-1β (пг/мл)	Группа наблюдения	Число больных в группах	Разрешение пневмонии (абс./%)		
			Полное	Частичное	Отсутствие
< 80	Основная	12	11/97,7*	1/8,3	0
	Сравнения	7	4/57,1	3/42,9	0
80-120	Основная	10	10/100,0	0	0
	Сравнения	12	9/75,0	3/25,0	0
> 120	Основная	9	4/57,1	3/42,9	0
	Сравнения	12	4/33,3	7/58,3	1/8,3

**Примечание.** \* – различия показателей статистически значимы по отношению к группе сравнения.

**ТАБЛИЦА 4. ЗАВИСИМОСТЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ БЕТАЛЕЙКИНА ОТ НАЧАЛЬНОГО УРОВНЯ IL-1ra**

IL-1ra (пг/мл)	Группа наблюдения	Число больных в группах	Разрешение пневмонии (абс./%)		
			Полное	Частичное	Отсутствие
< 500	Основная	6	6/100,0*	0	0
	Сравнения	5	1/20,0	3/60,0	1/20,0
550-1000	Основная	14	13/92,8*	1/7,1	0
	Сравнения	15	8/53,3	7/46,7	0
> 1000	Основная	11	8/72,7	3/27,3	0
	Сравнения	11	8/72,7	3/27,3	0

**Примечание.** \* – различия показателей статистически значимы по отношению к группе сравнения.

С целью определения критерия включения Беталейкина в комплексную терапию пневмоний исследовали зависимость эффективности препарата от возраста пациентов, характера инфильтрации, концентрации IL-1 $\beta$  и IL-1ra.

Показано, что эффективность препарата не зависела от объема и характера инфильтрации, а также от сроков начала лечения от первых симптомов заболевания. Однако наиболее эффективным было применение Беталейкина в группе пациентов старше 50 лет, где полное разрешение пневмонии к моменту выписки имело место в 100% против 52,9% случаев в группе сравнения, а наименьшая его эффективность была в группе больных в возрасте 30–49 лет (табл. 2).

Полное разрешение инфильтрации к моменту выписки при применении Беталейкина наблюдалось у пациентов с начальной концентрацией IL-1 $\beta$  в сыворотке крови  $\leq$  80–120 пг/мл, а также при содержании IL-1R 500–1000 пг/мл (табл. 3, 4).

Ни в одном случае не развивалось каких-либо аллергических реакций, что подтверждалось статистически значимым снижением концентрации IgE в основной группе, но статистически значимым его повышением в группе сравнения.

## Обсуждение

В результате проведенного исследования установлено, что средняя продолжительность кашля, аускультативных изменений в легких статистически значимо короче у лиц, получавших Беталейкин. Рентгенологические изменения в легких у лиц, получавших Беталейкин, статистически значимо менее продолжительные, чем у пациентов сравняемой группы (14,7 $\pm$ 0,5 против 19,5 $\pm$ 0,7 дня).

По нашим данным, применение препарата Беталейкин способствует статистически значимому снижению концентрации в сыворотке крови цитокинов IL-8, TNF $\alpha$ , IL-6, IL-1ra, antiIFN $\alpha$ , IL-10 и повышению содержания IFN $\gamma$  и IFN $\alpha$ .

Препарат оказался эффективным у пациентов любого возраста, но его включение в терапию наиболее активно способствует полному разрешению пневмонии у пациентов старше 50 лет, независимо от характера и объема инфильтрации.

Наиболее быстро полное разрешение пневмонии на фоне Беталейкина наблюдалось у пациентов с начальной концентрацией в сыворотке крови IL-1 $\beta$   $\leq$  80 пг/мл–120 пг/мл и концентрацией IL-1ra – 500–1000 пг/мл.

## Выводы

Назначение Беталейкина в виде подкожных инъекций способствует статистически значимому сокращению продолжительности катарально-

го синдрома, физикальных изменений в легких, влияет на концентрацию цитокинов в сыворотке крови.

## Список литературы

1. Безпалько Ю.В., Зиганшин О.Р., Ковалев Ю.Н., Долгушин И.И. Бестим и Беталейкин в комплексной терапии хронической гонококковой инфекции мочеполовых органов у женщин // Цитокины и воспаление. – 2008. – № 4. – С. 50–53.
2. Васильева Г.И., Иванова И.А., Тюкавкина С.Ю. Цитокины – общая система гомеостатической регуляции клеточных функций // Медицинская иммунология. – 2010. – Т. 12, № 4. – С. 305–310.
3. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). – М.: ГЭОТФР-Медиа, 2005. – 368 с.
4. Калинина Н.М., Кетлинский С.А., Окочитый С.В., Шуленин С.Н. Заболевания иммунной системы. Диагностика и фармакотерапия. – М.: Эксмо, 2008. – 496 с.
5. Кетлинский С.А., Калинина Н.М. Иммунология для врача. – СПб.: Гиппократ, 1998. – 156 с.
6. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. – СПб.: Фолиант, 2008. – 552 с.
7. Киселев О.И., Васильева И.А., Чепик Е.Б. Роль лимфокинов в иммунном ответе при респираторновиральных инфекциях // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2002. – № 3. – С. 84–92.
8. Пинегин Б.В. Принципы применения иммуномодуляторов в комплексном лечении инфекционных процессов // Лечащий Врач. – 2000. – № 8. – С. 34–38.
9. Рыбакина Е.Г., Корнева Е.А. Трансдукция сигнала интерлейкина-1 в процессах взаимодействия нервной и иммунной систем организма // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2005. – № 7 – С. 3–8.
10. Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях за январь–декабрь 2010. Российская Федерация. Детские инфекции. – 2011. – Т. 10, № 2 – С. 3.
11. Симбирцев, А.С. Цитокины: классификация и биологические функции // Цитокины и воспаление. – 2004. – № 3 (2) – С. 16–21.
12. Bussfeld D., Bacher M., Moritz A., Gemsa D., Sprenger H. Expression of transcription factor genes after influenza virus A infection // Immunobiology. – 1997. – Vol. 198. – P. 291–298.
13. Dinarello C.A. Biologic basis for interleukin-1 in disease // Blood. – 1996. – Vol. 87, N 6. – P. 2095–2140.

14. Fields Virology / Ed. D.M. Knipe. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. – 2001. – Vol. 1. – P. 321-353.

15. Liu Y.J. IPC: professional type 1 interferon-producing cells and plasmacytoid dendritic cell precursors // Annu. Rev. Immunol. – 2005. – Vol. 23. – P. 275-306.

16. Wang Y., Xu W., Sun X. Fever of recombinant human interferon-alpha is mediated by opioid

domain interaction with opioid receptor inducing prostaglandin E2 // Neuroimmunol. – 2004. – Vol. 156 (1-2). – P. 107-112.

*поступила в редакцию 24.04.2012*

*отправлена на доработку 02.10.2012*

*принята к печати 09.10.2012*