Е.Н.Долгина, Д.Л.Беляев

Оценка терапевтической эффективности человеческого лейкоцитарного интерферона-α для инъекций и комплексного препарата цитокинов лейкинферона в лечении детей, больных бронхиальной астмой

Российский государственный медицинский университет, Институт эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи, г. Москва

E.N.Dolgina, D.L.Belyaev

Therapeutic efficacy of infusive human leukocytic interferon alfa and complex medication of leukinterferon cytokine in therapy of asthma children

Summary

Observation of 255 patients with obstructive syndrome (of them, 91 patients were aged 1.5 to 4 yrs) and 164 patients with severe asthma 5 to 14 yrs old has shown that the most severe course was in children with concomitant mixed viral and bacterial pathology (4 to 6 infections per 1 patient). Administration of immune correctors leukinterferon and infusive human leukocytic interferon has led to the rapid anti-inflammatory effect, normal production of interferon alfa and gamma, control of acute respiratory infectious symptoms, faster regression of local chronic infection symptoms, sharp solution of asthma attacks, longer stable period (3 to 8 months vs 3 to 4 weeks), and reduction in the rate of severe bronchial obstructive attacks for a year from 22 to 4 %. The complex therapy using interferon medication facilitated quick Th1 type immune response and intensive production of interferon gamma, increased the phagocyte activity, resulted in rapid normalization of all links of the immune system and long-term anti-inflammatory effects in the bronchial mucosa. Recovery from the concomitant diseases significantly diminished doses and length of antimicrobial therapy, bronchodilators, and inhaled steroids, increased physical and life activity and greatly improved quality of life.

Резюме

Наблюдение за 255 больными с обструктивным синдромом (91 больной в возрасте 1,5–4 лет) и 164 больными с тяжелыми формами бронхиальной астмы (БА) (возраст от 5 до 14 лет) показало, что наиболее тяжелые формы заболевания отмечались у детей с сопутствующими заболеваниями смешанной вирусно-микробной этиологии (по 4–6 инфекций на 1 больного). Включение в схемы базисной терапии иммунокорректора лейкинферона и человеческого лейкоцитарного интерферона для инъекций способствовало быстрому противовоспалительному эффекту, росту и нормализации продукции интерферонов-α и -γ, прекращению симптомов острых респираторных инфекций и ускорению регресса симптомов локальных проявлений хронических инфекций, а также быстрому купированию приступов и продлению сроков ремиссионного периода с 3–4 нед. до 3–8 мес. при снижении частоты тяжелых приступов бронхообструкции за год с 22 до 4 %. Комплексная терапия с препаратами интерферона способствовала быстрому переключению иммунного ответа по Th1 типу, активации продукции интерферона-γ, повышению активности фагоцитарной функции, ускорению нормализации иммунограммы по всем звеньям иммунной системы и длительному противовоспалительному эффекту на слизистой оболочке бронхов. Выздоровление от интеркуррентных заболеваний (по 4–6 инфекций на 1 больного) существенно сокращало интенсивность и длительность применения антимикробных препаратов, бронхолитиков и ингаляционных кортикостероидов при увеличении физической и жизненной активности с существенным повышением качества жизни.

Бронхиальной астмой (БА), по данным ВОЗ, в мире болеют 100–150 млн человек, ежегодно умирает около 180 тыс. В России в настоящее время БА страдает до 5–12 % детей, и их количество ежегодно растет [1]. Обострения БА препятствуют посещению дошкольных учреждений, являются причиной пропусков занятий в школах, постоянному увеличению количества больничных листов по уходу, выдаваемых родителям [2]. БА в большинстве случаев впервые проявляется в раннем детстве [3, 4]. Начальные проявления заболевания, как правило, носят характер бронхообструктивного синдрома (БОС), сопровождающего респираторные вирусные инфекции [5].

Среди детей, более 6 раз в году болеющих респираторными заболеваниями, БА диагностируется в 20 % случаев [3, 6]. Диагностика БА у детей затруднена [7] в связи с отсутствием четких признаков заболевания, выявляемых при лабораторном и инструментальном обследовании. Индивидуальный подход к диагностике, профилактике и лечению БА — одна из важных задач иммунологии, при решении которой необходимо учитывать особенности развития иммунной системы, начиная с внутриутробного периода, и причины формирования атопического статуса в каждом конкретном случае [8]. Одним из диагностических критериев может стать подтвержденная диспропорция Т-лимфоцитов и продукции цитокинов [9–11].

Целью настоящей работы стало изучение роли иммунологических механизмов в развитии БА у детей, определение иммунодиагностических маркеров

БА, необходимых для оценки тяжести течения заболевания и предупреждение возможных осложнений с помощью использования иммуномодуляторов. Нами проведен анализ эффективности применения интерферона-альфа (ИФ-α) и лейкинферона (ЛФ) у детей с БА [10, 12, 13].

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 255 больных в возрасте от 1,5 до 14 лет. Больные были разделены на три группы (табл. 1). В 1-ю группу был включен 91 ребенок в возрасте от 1,5 до 4 лет, болеющий респираторно-вирусными заболеваниями более 5–6 раз в год, осложняющимися развитием БОС и требующими госпитализации. У 20 (22,0 %) пациентов этой группы были отмечены проявления атопического дерматита, у 45 (49,5 %) — дисбиоз кишечника, у 78 (85,7 %) — аденоидит, у 31 (34,0 %) — длительные насморки как следствие риносинусита, у 65 (71,4 %) — ларинготрахеит, у 57 (62 %) — бронхит, у 16 (17 %) больных — пневмония (табл. 1). Во 2-ю и 3-ю группы были включены 164 пациента в возрасте от 5 до 14 лет, страдавшие БА в течение 3–6 лет. Персистирующее течение средней тяжести было диагностировано у 71 (43 %) больного, тяжелое — у 53 (32 %) и интермиттирующее, с приступами БА до 3–5 раз в год, — у 40 (24,4 %). У 54 % больных 2-й и 3-й групп были диагностированы такие сопутствующие заболевания, как гайморит — у 32 % пациентов, аденоидит — у 54 %, рецидивирующие отиты — у 24 %, фаринготрахеит — у 84 %, ларинготрахеобронхит — у 45 %, рецидивирующий фурункулез — у 21 % и энтероколит — в 21 % случаев, нередко провоцировавшие приступы БА. В контрольную группу было включено 20 здоровых детей.

Для уточнения природы инфицирования применяли бактериологические методы, а также проводили иммунофлюоресцентный анализ (ИФА) и выполняли полимеразную цепную реакцию (ПЦР). Иммунологическое обследование включало определение содержания в крови иммуноглобулинов (Ig) классов M, A, G; E; субпопуляций Т-лимфоцитов (CD3, CD4, CD8, CD16, CD71, CD95), В-лимфоцитов (CD22); цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-4), содержание сывороточного и индуцированного ИФ-α и ИФ-γ; оценивали фагоцитарное число (ФЧ) и фагоцитарный индекс (ФИ), результаты НСТ теста по нейтрофилам и моноцитам, реакцию хемилюминесценции (ХЛ); а также концентрацию специфических Ig класса Е к группам ингаляционных, бытовых и пищевых аллергенов. Были также идентифицированы наиболее часто выделяемые бактериальные аллергены.

Помимо стандартных средств базисной терапии, с целью иммуно- и гемокоррекции и для активации противовирусного иммунитета и прямого противовирусного действия, применяли ЛФ для инъекций и человеческий лейкоцитарный интерферон (ЧЛИ) для инъекций производства НПФ "Интекор", г. Москва.

ЛФ — препарат ИФ-α и других цитокинов первой фазы иммунного ответа в их физиологическом соотношении, индуцирующий секрецию ИФ-α и -γ, ускоряющий созревание дендритных клеток и активирующий Т-хелперы с преимущественной активацией Th1-клеток [12–14].

ЧЛИ — комплекс ИФ-α, синтезированных лейкоцитами человека в ответ на вирусную индукцию. Препарат выпускается в институте эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи РАМН с 1989 г. в различных дозировках (0,1; 0,25; 0,5; 1,0 и 3,0 млн МЕ), что позволяет подобрать оптимальные индивидуальные схемы введения [12, 13, 15].

Таблица 1
Спектр сопутствующих заболеваний (n = 255)

Диагноз	1-я группа	2-я группа	3-я группа
	Обструктивный синдром *n* = 75	БА *n* = 75	БА с сопутствующими заболеваниями *n* = 89
ОРВИ более 3–4 раз в год	91 (100 %)	–	65 (73 %)
Ангина более 3 раз в год	11 (12 %)	–	44 (50 %)
Рецидивирующий отит без перфорации	18 (20 %)	–	21 (24 %)
Аденоидит	78 (86 %)	9 (12 %)	48 (54 %)
Гайморит	–	–	28 (32 %)
Фарингит	26 (29 %)	6 (8 %)	75 (84 %)
Хронический тонзиллит	16 (18 %)	6 (8 %)	75 (84 %)
Атопический дерматит	20 (22 %)	21 (28 %)	28 (32 %)
Риносинусит	31 (34 %)	–	–
Дисбиоз кишечника	45 (49 %)	5 (7 %)	44 (50 %)
Энтероколит	15 (43 %)	–	18 (21 %)
Пневмония	16 (17 %)	–	11 (13 %)
Бронхит	57 (62 %)	–	40 (45%)
Ринит	22 (24 %)	24 (32 %) аллергический	74 (83 %)
Ларинготрахеит	65 (71 %)	–	–
Фурункулез	4 (5 %)	–	19 (21 %)

Таблица 2
Частота обнаружения возбудителей сопутствующих заболеваний в 1-й и 3-й группах

Возбудитель	1-я группа *n* = 91	3-я группа *n* = 89
По динамике антител в ИФА		
Аденовирусы	51 (56 %)	11 (12 %)
ЦМВ	28 (30,7 %)	8 (9 %)
Вирусы простого герпеса 1-й, 2-й тип	19 (21 %)	42 (47 %)
Вирусы группы Коксаки В4, В5, В6	39 (43 %)	42 (47 %)
Вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ)	23 (25 %)	71 (79 %)
РС вирус	14 (15,4 %)	30 (34 %)
C. pneumoniae	44 (48 %)	64 (72 %)
Mycoplasma pneumoniae	31 (34 %)	38 (43 %)
С подтверждением бактериологическими посевами (зев, кал)		
S. aureus	26 (29 %)	52 (58 %)
Str. pneumoniae	11 (12 %)	72 (81 %)
Str. viridans	6 (7 %)	34 (38 %)
Klebsiella pneumoniae	25 (27 %)	34 (38 %)
E. coli	29 (32 %)	27 (30 %)
Hemophilus influenzae	32 (35 %)	18 (20 %)
Candida alb.	49 (54 %)	48 (54 %)

Результаты и обсуждение

Вирусные агенты идентифицировали методами ИФА. В 1-й группе у 51 (56 %) больного были выявлены аденовирусы и Коксаки вирусы группы В4, В5, В6 (43 % случаев), в 30 % наблюдений был обнаружен цитомегаловирус (ЦМВ). У 48 % больных была выделена *C. pneumoniae* и у 34 % — *M. pneumoniae*. В 3-й группе больных наиболее часто (у 79 % пациентов) выделяли вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ) и у 47 % — вирус простого герпеса (ВПГ) 1 типа. Из микробных возбудителей (табл. 2) наиболее часто обнаруживали хламидийные (у 72 % больных) и микоплазменные (у 43 %) патогены. При бактериологическом посеве со слизистой зева у больных 1-й группы чаще всего высевали *H. influenzae* (35 % наблюдений) и *C. albicans* (54 %). У больных 3-й группы более часто выделяли *S. aureus*

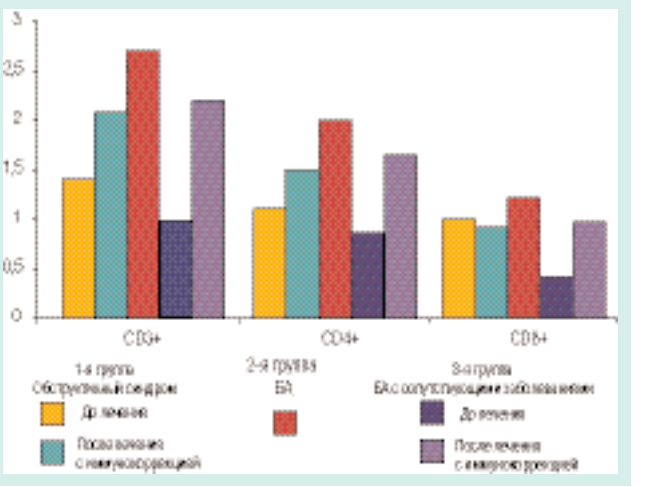

Рис. Динамика показателей клеточного звена иммунитета у детей с БОС и БА; $p < 0,001$ при сравнении показателей до и после лечения с ЛФ в 1-й и 3-й группах

— у 58 % больных и *Str. pneumoniae* — у 81 %. В 77 % случаев по наличию иммунологических маркеров было выявлено сочетание нескольких инфекций, единственный возбудитель выделяли значительно реже — в 23 % наблюдений. Наибольшее разнообразие различных сочетаний микроорганизмов наблюдалось при рецидивирующем течении обструктивного ларинготрахеобронхита у больных 1-й группы. Сочетание в этой группе специфических маркеров нескольких инфекционных агентов (гемофильная палочка, хламидии, ЦМВ, грибы рода *Candida*) вызывало наиболее тяжелые клинические проявления: изнуряющий приступообразный кашель, ринорею, затрудненное дыхание с одышкой смешанного характера. Вирусно-грибковая ассоциация (ВЭБ, грибы рода *Candida*) чаще наблюдалась у больных 3-й группы, когда в клинической картине доминировала лихорадка с фаринготрахеитом.

Иммунологический мониторинг выявил связь выраженности нарушений функции иммунной системы и тяжести основного заболевания (табл. 3 и рисунок). Наиболее выраженные изменения всех

Таблица 3
Динамика показателей клеточного звена иммунитета у детей с БОС и БА, M ± m

Группа больных / лечение	CD3+	CD4+	CD8+	CD22+	CD16+	IgG, мг / %	IgM, мг / %	IgA, мг / %
1-я группа до лечения (*n* = 91)	50 ± 1,1* 1,4 ± 0,1**	31 ± 2,6 1,1 ± 0,05	24,8 ± 1,3 1,0 ± 0,8	16,1 ± 3,2 0,36 ± 0,09	10,2 ± 0,4 0,48 ± 0,1	641 ± 24,1	144 ± 16,1	84 ± 1,5
1-я группа после ЛФ + ЧЛИ	58 ± 1,1 2,08 ± 0,09	4,4 ± 1,6 1,5 ± 0,06	21,0 ± 0,1 0,91 ± 0,05	20 ± 1,2 0,68 ± 0,05	13,1 ± 0,2 0,71 ± 0,1	917 ± 4,5	112 ± 45	98 ± 2,1
2-я группа до лечения (*n* = 75)	71 ± 0,1 2,7 ± 0,9	54 ± 2,6 2,0 ± 0,9	28,1 ± 0,1 1,21 ± 0,62	26,5 ± 1,4 0,95 ± 0,07	13,5 ± 1,4 0,68 ± 0,1	1300 ± 2,5	121 ± 8,2	120 ± 2,1
3-я группа до лечения (*n* = 84)	48 ± 1,5 0,98 ± 0,06	30 ± 0,5 0,86 ± 0,05	12,0 ± 1,3 0,42 ± 0,21	8,1 ± 0,2 0,38 ± 0,05	7,1 ± 0,09 0,36 ± 0,02	720 ± 4,8	85 ± 1,3	98 ± 2,2
3-я группа после ЛФ + ЧЛИ	61 ± 1,4 2,2 ± 0,28	40 ± 0,2 1,65 ± 0,3	19,6 ± 2,1 0,97 ± 0,3	16,1 ± 0,5 0,69 ± 0,03	12,1 ± 0,2 0,71 ± 0,1	917,2 ± 10	116 ± 9,2	118 ± 2,8
здоровые (*n* = 20)	65 ± 1,2 2,4 ± 0,4	46 ± 1,5 1,7 ± 0,5	20 ± 1,4 0,9 ± 0,1	18 ± 1,1 0,6 ± 0,09	12 ± 1,6 0,6 ± 0,1	840 ± 11,6	104 ± 8,4	112 ± 9,6

Примечание:* — в %; ** — абсолютное количество x 10^3, $p < 0,01$—0,000 при сравнении данных абсолютных величин лимфоцитов CD3, CD4, CD22 до и после лечения по 1-й и 3-й группам; $p < 0,000$ для CD16 в 3-й группе.

Таблица 4
Динамика показателей фагоцитарного звена иммунитета у больных с БОС и БА на фоне терапии препаратами ИФ-α и ЛФ, M ± m

Группа больных	ФЧ	ФИ	НСТ-тест	сп ХЛ	инд ХЛ	АФП
1-я до лечения (*n* = 91)	3,0 ± 0,05	61,0 ± 0,8	12,0 ± 1,4	102 ± 10,1	164 ± 8,2	315 ± 11,2
1-я после ЛФ + ЧЛИ	8,1 ± 0,5	74,0 ± 1,1	28,1 ± 2,2	384 ± 12,5	421,5 ± 9,1	3 125 ± 40
2-я до лечения (*n* = 75)	4,0 ± 0,2	68,0 ± 0,2	22,0 ± 1,4	315 ± 9,2	364 ± 9,2	4 950 ± 92,4
3-я до лечения (*n* = 89)	3,9 ± 0,1	59,0 ± 2,4	16,0 ± 1,2	115 ± 9,6	184 ± 9,6	364 ± 11,2
3-я после лечения	9,4 ± 0,3	74,0 ± 1,2	26,0 ± 1,3	364 ± 11,4	456 ± 8,2	3 630 ± 70,5
Здоровые 20 чел.	8–10	60–71	20 ± 2,4	235 ± 18	327 ± 12,5	3 800–6 000

Примечание: $p < 0{,}001$ при сравнении данных до и после лечения по группам.

звеньев иммунной системы были выявлены у больных 1-й и 3-й групп при вирусно-микробно-грибковой ассоциации возбудителей и генерализованном воспалительном процессе (фаринголаринготрахеобронхит): снижение содержания Ig G, Т-лимфоцитов (CD3, CD4) и В-лимфоцитов в 1,5 раза, а ФЧ, показателей НСТ-тест и NK-клеток — в 1,5–2,5 раза (табл. 3, 4). В основном эти нарушения были обнаружены у больных в возрасте до 7 лет.

При локализованном воспалении (фурункулез, фарингит, гайморит, тонзиллит, трахеит) чаще была нарушена фагоцитарная функция гранулоцитов и моноцитов за счет уменьшения поглотительной способности. Показатели ХЛ как в спонтанном, так и в стимулированном тестах и переваривающая активности гранулоцитов отражали адекватный иммунный ответ на обострение заболевания (значительное увеличение абсолютного фагоцитарного показателя (АФП) и показателей ХЛ в 1,5–2 раза). Напротив, у больных 2-й группы, при отсутствии сопутствующих заболеваний, была обнаружена гиперреактивность Т- и В-клеточного звеньев иммунитета: повышение содержания Т-лимфоцитов за счет увеличения субпопуляции CD4+ клеток. В отличие от других групп было обнаружено увеличение синтеза ИЛ-4 при нормальной продукции ИЛ-2 и уменьшение в 2 раза концентрации индуцированного ИФ-α и ИФ-γ. Эти данные подтверждают целесообразность использования иммунологических показателей в качестве маркеров диагностики атопического синдрома и наличия сопутствующих заболеваний у больных БА. Оценка выраженности иммунологических изменений у больных БОС, возможно, позволит выделить группу риска формирования БА.

Повышение содержания общего Ig E было обнаружено у больных 3-й группы с высоким титром антител к *C. albicans*, а у больных 2-й группы — при поливалентной аллергии (табл. 5) и при наличии множественных плесневых аллергенов: *Clad. herbarum, Asper. flavus, Altern. tenius, Pen. natatum*. В этой группе больных в 8–12 % случаев 2–3 раза в год отмечались обострения тонзиллита, аденоидита, фарингита, протекающие без нарушения функции иммунной системы, но на фоне сниженной продукции ИФ-γ (табл. 1). Синтез ИФ-α был снижен преимущественно в 1-й группе, у $^1/_3$ больных была снижена продукция ИФ-α и ИФ-γ. Важно, что и у больных 1-й группы помимо антител к бытовым, ингаляционным и пищевым аллергенам (табл. 5), был обнаружен Ig E к бактериальным аллергенам (*Str. pneumoniae* — у 64 %, *S. aureus* — у 21 %, *H. influenzae* — у 23 % больных), что представляло угрозу трансформации БОС в БА.

Результаты наших наблюдений подтверждают, что наиболее тяжелые формы БА наблюдаются у больных с сопутствующими заболеваниями и глубокой депрессией иммунной системы. Поэтому всем больным 1-й и 3-й групп на фоне базисной терапии в период активности выявленных инфекционных заболеваний вводили парентерально ЛФ и ИФ-α.

При обнаружении сочетания вирусно-микробных агентов использовали сочетанное введение ЛФ и ИФ-α по 5–7 раз; при фарингомикозах 5 раз внутримышечно вводили ЛФ с повторными курсами до полной санации полости носоглотки. Больным 2-й группы, при низкой продукции ИФ-γ, выполняли 4–6 парентеральных введений ИФ-α в дозе от 0,1 до 0,25 млн МЕ. У детей 1,5–4-х лет терапевтический

Таблица 5
Показатели аллергологического статуса у детей с БОС и БА, n = 255

Группа больных	Выявлены специфические IgE	Бытовые аллергены, %			Ингаляционные аллергены, %		Пищевые аллергены, %			
		Клещей, домашней пыли	Книжной пыли	Эпидермиса животных	Пыльца сорных трав	Пыльца деревьев	Красители	Пищевые консерванты	Белок куриного яйца	Белок коровьего молока
1-я (*n* = 91)	39 (43 %)	17	11	29	11	11	69	29	11	11
2-я БА (*n* = 75)	54 (72 %)	96	85	61	100	76	78	63	24	26
3-я (*n* = 89)	68 (76 %)	94	64	45	76	57	65	56	21	15

эффект был получен при 5–8 введениях ЛФ ректально (в свечах). Применение ЛФ и ИФ-α не уменьшало эффективности проводимой базисной терапии и меняло концентрации специфических Ig класса Е. После элиминации бактериальных и грибковых возбудителей с помощью препаратов ЛФ и ИФ-α признаки сенсибилизации к бактериальным и плесневым аллергенам не определялись. Клинические проявления тонзиломикоза у больных, получавших в качестве базисной терапии фликсотид, на фоне терапии ЛФ исчезали к концу 2-й нед., что способствовало улучшению бронхиальной проводимости и уменьшению частоты развития приступов БА. Применение ИФ-α и ЛФ у 65 % больных с тяжелым течением БА привело к увеличению продукции ИФ-γ на 40 %, что было патогенетически важно для течения и прогноза БА. На фоне базисной терапии (кромоны) в сочетании с ЛФ и ИФ-α уже к концу 1-й нед. больные практически не применяли бронходилататоры, показатели пикофлуометрии оставались в зеленой зоне, суточный разброс не превышал 15 %, а показатели спирометрии подтверждали уменьшение выраженности бронхообструкции.

Терапия ЛФ обеспечила увеличение жизненной активности уже в 1-й мес., сократилось количество пропусков школьных занятий, дошкольники посещали детский сад, дети могли заниматься спортом. При повторных курсах (по 5–7 введений) через 1–2 мес., были отмечены нормализация показателей функций внешнего дыхания, удлинение межприступных периодов, клинические проявления приступа были минимальны и кратковременны. У больных БА средней тяжести достаточно было 3-месячной терапии кромонами без использования ингаляционных кортикостероидов, при этом ремиссия у 42 % больных продолжалась 1–1,5 года. При проведении сочетанной терапии количество обострений уменьшилось на 45 % в год, количество дней с признаками БОС — на 63 %; число заболеваний ОРВИ — с 8 до 3 случаев в год на ребенка. Удельный вес тяжелых приступов бронхообструкции в течение года уменьшился с 22 % до 4 %, 55 % приступов протекали более легко. У всех больных была подтверждена нормализация функции иммунной системы после 5–6 доз ИФ и / или ЛФ, активация индуцированного синтеза ИФ-γ — после месяца терапии (табл. 6), исчезновение симптоматики ОРВИ к концу вторых суток заболевания (в группе с иммунокоррекцией 2,0 ± 1,5 дня; у остальных больных — 8,0 ± 2,1 дня; $p < 0,01$).

На фоне иммунокоррекции быстрее регрессировали симптомы локальных проявлений хронических инфекций, улучшилась антивирусная и антибактериальная защита, увеличилась эффективность антибиотикотерапии, в том числе при внутриклеточном инфицировании. Излечение интеркуррентных заболеваний способствовало предотвращению трансформации БОС в БА, уменьшению тяжести течения БА, сокращению длительности проведения и интенсивности базисной терапии, уменьшению вынужденного использования ингаляционных кортикостероидов при приступах, увеличению продолжительности ремиссии с 3–4 нед. до 3–8 мес.

Результаты проведенного исследования продемонстрировали, что коррекция иммунологических нарушений препаратами ИФ и ЛФ необходима при комплексной терапии тяжелых форм часто рецидивирующей БА.

Наши наблюдения подтвердили ведущую роль инфекционной патологии в формировании тяжелых форм БА у детей, особенно дошкольного возраста, более 6 раз в год болеющих респираторными заболеваниями, когда доказана трансформация БОС в БА. Были установлены возрастные различия структуры инфицирования различными возбудителями. У детей в раннем возрасте выраженность БОС и клиническая симптоматика респираторного заболевания была обусловлена инфицированием аденовирусом, ЦМВ, энтеровирусом Коксаки группы В4–В6, *H. influenzae, C. albicans.*

У детей школьного возраста частые рецидивы заболеваний верхнего отдела респираторного тракта были вызваны преимущественно микробной флорой (*St. aureus, Str. pneumoniae, Str. viridans*); среди вирусных возбудителей преобладали герпес-вирусы (ВПГ 1 типа, ВЭБ) и РС вирус. Кандидоз слизистой зева, кишечника, кожи, хламидийно-микоплазменная инфекция диагностировались во всех возрастных группах. Респираторные вирусные инфекции и рецидивирующее течение БОС приводят к нарастающей гиперреактивности бронхов и увеличивают частоту и длительность бронхоспазма. Персистенция микробных агентов провоцирует приступы БА за счет усиления атопического синдрома. Иммунологические исследования выявили корреляцию им-

Таблица 6
Динамика индуцированной продукции ИФ-α и -γ у детей с БОС и БА, M ± m

Группа больных	ИФ-α — вирусная индукция	ИФ-γ — индукция ФГА	Активность ИФ в сыворотке
1-я до лечения (n = 91)	80 ± 1,4	16,0 ± 4,5	8,0 ± 2,0
1-я после иммунокоррекции	120 ± 12,1	34,0 ± 2,6	2,0 ± 0,3
2-я (n = 75)	62 ± 9,1	14,2 ± 1,2	0–1
3-я до лечения (n = 89)	74,2 ± 4,1	14,2 ± 1,3	1,1 ± 0,02
3-я после иммунокоррекции	182,0 ± 10,0	30,2 ± 1,1	2,2 ± 0,09
Здоровые (n = 20)	160 ± 11,2	32,0 ± 2,5	0–4

Примечание: $p < 0,001$ при сравнении данных до и после лечения по группам.

мунологических показателей и тяжестью течения БА. Инфекционный процесс приводит, прежде всего, к угнетению фагоцитарной активности гранулоцитов и снижению количества NK клеток. Сочетание нескольких вирусно-микробных агентов нарушает функциональное состояние всех звеньев иммунной системы. Наиболее низкое содержание в крови Т-хелперов (CD4+ клеток) было обнаружено у больных с кандидозом слизистых. Развитие вторичной иммунной недостаточности по комбинированному типу определяло тяжесть клинической картины респираторного хламидиоза и микоплазмоза. У больных с интермиттирующей формой БА при отсутствии вирусно-микробных заболеваний была отмечена активация Т-клеточного (увеличение количества CD3+ и CD4+ клеток) и гуморального (CD22, IgE, IgG) звеньев иммунной системы при нарушении фагоцитоза за счет избытка аллергенов (поливалентная аллергия). Уменьшение синтеза ИФ-α и ИФ-γ отмечено у больных во всех группах. Так как одно из важных звеньев развития БА — дефицит ИФ-γ, а у многих больных 2-й группы наблюдалось снижение индуцированной продукции ИФ-α и ИФ-γ (табл. 6), в комплексные схемы лечения были включены инъекции ЧЛИ в качестве заместительной терапии и для иммуномодуляции: известно, что ИФ-α может способствовать активации продукции ИФ-γ [16, 17].

При назначении ЧЛИ в индивидуальных дозах по 0,1 или 0,25 млн МЕ увеличился индуцированный синтез интерферонов и нормализовалось их содержание у части больных. Клинически эффект от применения ЧЛИ выражался в увеличении длительности ремиссии в 2–3 раза.

ЧЛИ для инъекций — первый отечественный препарат концентрированного ИФ-α, использующийся для достижения антипролиферативного (при острых миелоидных лейкозах и хроническом миелолейкозе, солидных опухолях и др.), противовирусного (гепатиты, вирусные менингиты и менингоэнцефалиты, ОРВИ, грипп, папилломавирусные и герпетические инфекции) и иммуномодулирующего (рассеянный склероз) эффекта, а также при смешанных инфекционных заболеваниях вирусной и микробной этиологии [12, 13, 15, 18–23].

Хорошая переносимость препарата и возможность продолжительного введения без сенсибилизации и образования антител к интерферонам, а также натуральное происхождение делают ЧЛИ незаменимым при наличии высоких титров антител к рекомбинантным интерферонам. Препарат позволяет уменьшить до нормальных цифр увеличенную продукцию ИФ-γ при рассеянном склерозе [18, 23] и нормализовать сниженное образование интерферонов при вирусных инфекциях [15, 19, 24]. ЛФ, применяемый с 1992 г., оказался эффективным при различных вторичных иммунодефицитных состояниях и инфекционных заболеваниях. Показана его высокая активность при стероидзависимой БА [25], различных пневмониях, в том числе казеозных, и респираторном дистресс синдроме, ОРВИ, гриппе, кори и заболеваниях, вызванных вирусами группы герпеса [11–13, 19, 21, 26–29]. Ранее была доказана высокая, за счет быстрого восстановления индуцированной продукции ИФ-α и -γ, активность ЛФ при БА у детей. Наиболее эффективным оказалось сочетанное, на фоне базисной терапии, применение ЧЛИ и ЛФ, позволяющее быстро разорвать порочный круг вторичных иммунодефицитов, возникающих при смешанных вирусно-микоплазменно-бактериальных инфекциях. Такой способ применения обеспечивает нормализацию как противовирусного, так и противомикробного иммунитета с одновременной иммуно- и гемокоррекцией, необходимость в которых часто возникает при одновременном инфицировании несколькими вирусами и на фоне массивной антибиотической терапии. Совместное применение ЛФ и ЧЛИ оказалось высокоэффективным при БА у медицинских работников с аллергией к латексам [30].

В проведенном нами исследовании на фоне введения ЛФ и ИФ-α происходила быстрая нормализация деятельности иммунной и интерфероновой систем, уменьшение количества и последующая элиминация возбудителей, ослабление активности острой фазы респираторных заболеваний и приступного периода БА. Нормализация содержания ИФ-γ сопровождалась уменьшением проявлений атопического синдрома. Для купирования бронхоспазма не требовалось длительного применения бронхолитиков.

Проведение повторных курсов иммуномодулирующей терапии уменьшало частоту развития рецидивов респираторных заболеваний, приводило к сокращению продолжительности клинических проявлений ОРВИ, устраняло необходимость госпитализации и применения антибактериальных препаратов, приводя тем самым к увеличению эффективности базисной терапии БА и пролонгированию ремиссий БА. Результаты проведенной работы доказывают необходимость использования ЛФ и ИФ-α у больных с рецидивирующим БОС и БА тяжелого течения, осложненной вирусно-микробными инфекциями.

Литература

1. *Беляев Д.Л., Цымбалов О.В., Маркелова Е.В. и др.* Эффективность цитокинотерапии лейкинфероном при полиорганной недостаточности, гнойно-септических заболеваниях и респираторном дистересс-синдроме. Общая реаниматол. 2005; 20–28.
2. *Каганов С.Ю.* (ред.) Бронхиальная астма у детей: Руководство для врачей. М.: Медицина; 1999.
3. Бронхиальная астма у детей: диагностика, лечение, профилактика: Научно-практическая программа. М.: Союз педиатров России; 2004.
4. *Долгина Е.Н., Самсыгина Г.А., Кузнецов В.П. и др.* Лечение препаратами ЧЛИ и лейкинферона детей, инфицированных вирусами герпеса, цитомегалии и энтеро-

вирусами. В кн.: Актуальные проблемы современной вирусологии: Сборник науч. трудов. Екатеринбург; 1995. 61–67.
5. *Ерохин В.В., Мишин В.Ю., Макиева В.Г. и др.* Лейкинферон в комплексной терапии остропрогрессирующего туберкулеза легких. Пробл. туб. 2004; 10: 10–15.
6. *Завалишин И.А., Хайдаров Б.Т., Захарова М.Н. и др.* Опыт применения ЧЛИ при ремиттирующем течении рассеянного склероза. Неврол. вестн. 1997; 29 (1–2): 58–61.
7. *Зайцева О.В.* Бронхиальная астма у детей (факторы риска, принципы первичной и вторичной профилактики): Дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2001.
8. *Зайцева О.В.* Бронхообструктивный синдром у детей. Вопросы патогенеза, диагностики и лечения: Пособие для врачей. М.; 2005.
9. *Иванова В.В., Беляев Д.Л., Левина А.С. и др.* Эффективность использования препарата лейкинферон в сочетании с человеческим лейкоцитарным интерфероном в терапии инфекционного мононуклеоза у детей. В кн.: Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей: Третий Конгресс педиатров-инфекционистов России. Москва, 8–10 дек. 2004. М.; 2004. 83–84.
10. *Ерохин В.В., Гедымин Л.Е., Гергерт В.Ю. и др.* Иммунокоррекция лейкинфероном при туберкулезе: Пособие для врачей. М.: МЗ РФ, ЦНИИ туберкулеза РАМН; 2003.
11. *Керимова А.С., Кубанова А.А., Кузнецов В.П. и др.* Лейкинферон в лечении атопического дерматита. Вестн. дерматол. 1991; 8–11.
12. *Кузнецов В.П., Беляев Д.Л., Гагаринова В.М. и др.* Профилактика и лечение гриппа и других ОРВИ препаратами интерферона. В кн.: Вирусные инфекции. Екатеринбург: Госсанэпиднадзор РФ; 1993. 51–62.
13. *Кузнецов В.П., Беляев Д.Л., Бабаянц А.А.* Концепция иммунокоррекции при многофакторных иммунодефицитных состояниях, инфекционных и онкологических заболеваниях. Журн. микробиол. 1996; 5: 8–15.
14. *Кузнецов В.П.* Интерфероны в каскаде цитокинов: исторический и современный аспекты. Антибиотики и химиотер. 1998; 43 (5): 28–40.
15. *Кузнецов В.П., Беляев Д.Л., Бабаянц А.А.* Концепция иммунокоррекции при инфекционных заболеваниях микробной и вирусной этиологии. Консилиум. 1999; 9: 23–24.
16. *Кузнецов В.П., Долгина Е.Н., Просекова Е.В. и др.* Иммунокоррекция лейкинфероном и препаратами интерферона как важный компонент комплексной терапии и нормализации продукции цитокинов при бронхиальной астме (БА) у детей. В кн.: Медиаторы аллергии и астмы: Первая международная конф. Европейское научное гистаминовое общество и институт аллергии и астмы. Россия, Сочи 9–12 окт. 2001 г. Сочи; 2001. 55.
17. *Лобзин Ю.В., Шабашова Н.В., Кузнецов В.П. и др.* Иммунореабилитация больных ОРЗ (сравнительный анализ различных схем применения интерферона и лейкинферона у больных ОРЗ). Пробл. реабил. 2000; 2: 91–96.
18. *Маринин В.Ф., Андрюкин А.А., Кузнецов В.П. и др.* О влиянии лейкинферона для инъекций на иммунореактивность больных стероидозависимой бронхиальной астмой. Тер. арх.,1990; 62 (3): 95–97.
19. *Пенкина Н.И., Ожигов А.М., Балаболкин И.И. и др.* Лейкинферон в комплексной терапии атопического дерматита у детей. В кн.: Эфферентная, иммунокорригирующая и интенсивная терапия в клинической практике: Тезисы докладов Всероссийской науч.-практ. конф. с международным участием, 28–29 окт. 2004 г., Ижевск. Ижевск; 2004. 103–105.
20. *Родина А.В., Москалева Е.Ю., Беляев Д.Л. и др.* Получение функционально активных дендритных клеток человека с использованием препарата лейкинферон в качестве индуктора созревания. Аллергия, астма и клин. иммунол. 2003; 7 (9):19–27.
21. *Хайдаров Б.Т., Кузнецов В.П., Захарова М.Н. и др.* Цитокины и моноамины в патогенезе рассеянного склероза. Неврол. вестн. 1996; 28 (3–4): 5–9.
22. *Чучалин А.Г.* Тяжелые формы бронхиальной астмы. Рус. мед. журн. 2000; 8 (12): 482–486.
23. *Чучалин А.Г., Васильева О.С., Кузнецов В.П. и др.* Иммунокоррекция лейкинфероном и человеческим лейкоцитарным интерфероном при респираторном синдроме, вызванном аллергией к латексу. В кн.: IX Российский нац. конгресс "Человек и лекарство", Москва, 8–12 апр. 2002. М.; 2002. 556–557.
24. *Alexander A.G., Corrigan C. J.* Interleukin 5 concentrations in serum atopic and non-atopic patients with glucocorticoid — dependent chronic severe asthma — Thorax 1998; 49: 1231–1233.
25. *Athie-Morales V., Smith H.H. et al.* Sustained IL-12 signaling is recuired for Th1 development. J. Immunol. 2004; 172 (1): 61–69.
26. *Chung K.F., Barmes P.J.* Cytokins in asthma. Thorax 1999; 54: 825–857.
27. *Cousens L.P., Peterson R., Hsu S. et al.* Two roads diverged: Interferon a / b — and interleukin 12 — mediated pathways in promoting T cell interferon-γ responsed during viral infection. J. Exp. Med. 1999; 189 (8): 1315–1327.
28. *Csonca H., Raila M.* Wheezing in early life and asthma in school age-predictors of symptom persisten. Jn: Abstracts. 10th Congress ERS. Stockholm; 2000. 486.
29. *Kovacevic S., Nicolic S.* Risk factors associated with wheezing illness in young children. Jn: Abstracts 10th Congress ERS. Stockholm; 2000. 486.
30. *Kuznetzov V.P., Belyaev D.L., Babayantz A.A. et al.* Immunocorrection therapy: drugs and prospects. Rus. J. Immunol. 2000; 5 (2): 165–176.

Поступила 03.10.05
© Долгина Е.Н., Беляев Д.Л., 2006
УДК 616.248-053.2-085.275