

# ИММУНОАКТИВНАЯ ТЕРАПИЯ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Ю.К. Больбот, О.В. Беляева

Днепропетровская государственная медицинская академия

**Резюме.** Изучена динамика цитокинового статуса у детей с бронхиальной астмой в период ОРВИ, а также эффективность применения иммуноактивного препарата «Анаферон детский» в комплексном лечении ОРВИ у детей с бронхиальной астмой. На фоне приема Анаферона детского у детей с бронхиальной астмой отмечалось повышение продукции интерферона- $\gamma$ , а показатели интерлейкинового профиля приближались к таковым у детей без аллергической патологии, что клинически проявлялось в сокращении общей длительности заболевания и уменьшении количества осложнений, как бактериального, так и аллергического характера.

**Ключевые слова:** дети, бронхиальная астма, ОРВИ, цитокины, Анаферон детский.

## Введение

Бронхиальная астма (БА) является одной из наиболее актуальных проблем современной педиатрии, что связано с высокой распространенностью (от 5% до 22% среди детей по данным исследований ISAAC), часто сложностью диагностики и лечения, неоднозначным прогнозом при данной патологии. Известно, что дети с БА склонны к частым острым респираторным вирусным инфекциям с более тяжелым и осложненным их течением. Одним из основных факторов, обуславливающих эту склонность, является иммунный дисбаланс Th1/Th2 со снижением продукции гаммаинтерферона (ИФН- $\gamma$ ), в том числе и в периоде ремиссии [1–3]. В то же время во всех современных моделях БА вирусные инфекции присутствуют как одна из основных внешних причин ее формирования и прогрессирования. До 80% приступов БА у детей связывают с ОРВИ [2]. Это диктует необходимость поиска эффективных средств для лечения и профилактики ОРВИ у детей с БА. Перспективным направлением может стать использование препаратов, модифицирующих активность ИФН. До настоящего времени накоплен опыт использования препаратов, стимулирующих синтез преимущественно ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\beta$  при ОРВИ у детей с БА [1,2]. В то же время, на наш взгляд, более целесообразным является использование препаратов, влияющих на синтез ИФН- $\gamma$ , исходя из положения о ключевой роли ИФН- $\gamma$  в активации клеточного варианта иммунного ответа, который является ведущим при вирусных инфекциях, а также о противовоспалительной активности данного интерферона при аллергическом воспалении [3,5,7]. Из спектра возможных препаратов мы выбрали «Анаферон детский». Препарат человека представляет собой очищенные антитела к ИФН- $\gamma$  человека в сверхмалых дозах, следствием действия которых являются восстановление продукции ИФН- $\gamma$  и опосредованные им противовирусные и иммуномодулирующие эффекты [4,6].

**Цель** исследования заключалась в изучении особенностей динамики цитокинового статуса у детей с БА при ОРВИ, а также в изучении клинико-иммунологической эффективности применения Анаферона детского при ОРВИ у детей с БА на основе комплексного динамического исследования параметров системы ИФН и интерлейкинов (ИЛ).

## Материал и методы исследования

Исследование проводилось на базах Днепропетровской областной детской клинической больницы, детской

городской клинической больницы №6 и ее поликлинического отделения №1. Было обследовано 112 детей с БА в период острой респираторной вирусной инфекции. Критериями включения в исследование являлись: возраст от 3 до 7 лет, верифицированный диагноз БА, 1–3-и сутки заболевания ОРВИ. В качестве критериев исключения использовались следующие признаки: поступление позже 3-х суток с момента начала ОРВИ; тяжелая персистирующая форма БА; применение иммуностропных препаратов с лечебной или профилактической целью в предыдущие 6 месяцев.

Средний возраст обследованных детей составил  $5,3 \pm 0,2$  года. Количество мальчиков преобладало над количеством девочек в соотношении приблизительно 2:1.

64,5% детей с БА имели персистирующую средней степени тяжести форму заболевания, 19,4% — интермиттирующую форму, 16,1% — легкую персистирующую форму. У 74,2% этих детей также отмечались другие проявления аллергии: аллергический ринит (36,1%), атопический дерматит (58,1%), острая крапивница (12,9%) и их сочетания. Средняя длительность заболевания БА составила  $1,9 \pm 0,3$  года.

Разделение детей на группы проводилось методом простой рандомизации. В I группу исследования вошли 62 ребенка, получавших стандартную терапию ОРВИ. II группу исследования составили 50 детей, которые дополнительно получали Анаферон детский сублингвально в течение 7 дней по стандартной схеме: первые 2 часа по 1 таблетке каждые 30 минут, далее — по 1 таблетке 3 раза в день. В случае возникновения обострения БА терапия проводилась согласно соответствующему протоколу МЗ Украины. По полу, возрасту, тяжести течения БА и ее длительности, а также спектру сопутствующей аллергической патологии достоверных различий между исследуемыми группами не было. Контрольную группу исследования составили 33 ребенка, больных ОРВИ, с неотягощенным индивидуальным и семейным аллергологическим анамнезом.

Помимо стандартного клинического и лабораторного обследования, всем детям определялись уровни ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$ , а также ИЛ-4, 5, 13 в сыворотке крови методом ИФА в динамике заболевания на 1–2-е, 4–5-е и 7–9-е сутки. В качестве референтных значений уровней цитокинов были взяты показатели 20 здоровых детей, не болевших ОРВИ в течение последнего месяца.

Для статистической обработки полученных данных применялся пакет прикладных программ STATISTICA 6, при оценке достоверности различий между группами

Таблица 1

**Клиническая характеристика течения ОРВИ**

Признак	I группа (n=62)	Контроль (n=33)	II группа (n=50)
Общая длительность заболевания, дни	11,6±1,7*	6,1±0,4	8,7±0,3*#
Длительность лихорадки, дни	4,1±0,3*	2,3±0,1	3,1±0,2#
Длительность явлений интоксикации, дни	4,4±0,2*	2,4±0,3	3,8±0,4*
Длительность катарального синдрома, дни	6,5±0,4*	4,7±0,2	5,1±0,3#
Частота бактериальных осложнений ОРВИ, %	35,4*	18,9	22,0#
Частота обострений бронхиальной астмы, %	77,4	—	56,0#
Частота развития дыхательной недостаточности, %	65,3*	3,0	54,0*
Длительность явлений бронхообструкции, дни	5,4±0,5	—	4,0±0,3#
Длительность дыхательной недостаточности, дни	3,1±0,2	1,2±0,1	2,9±0,2

Примечания: \* достоверность отличий от группы контроля 95% (p<0,05); # достоверность отличий от группы I 95% (p<0,05).

Таблица 2

**Концентрации ИФН-α и ИФН-γ в сыворотке крови в разные периоды ОРВИ и у здоровых детей**

Группа исследования	ИФН-α, пг/мл			ИФН-γ, пг/мл		
	1–2 день	4–5 день	7–9 день	1–2 день	4–5 день	7–9 день
I (n=62)	60,73±4,54*	37,54±2,82*	28,65±1,63*	4,25±0,17*°	6,58±0,39*	5,86±0,27
II (n=50)	58,35±6,60*	89,87±5,98*#	91,6±3,07*#	4,15±0,44*°	7,88±0,19#	8,04±0,92*#
Контроль (n=33)	75,88±3,57°	131,0±26,79	59,89±4,09	5,95±0,55	9,48±1,62	5,90±0,76
Здоровые дети (n=10)	58,85±1,55			6,05±0,15		

Примечания: \* достоверность отличий от группы контроля 95% (p<0,05); # достоверность отличий от группы I 95% (p<0,05); 3.° достоверность отличий от референтных значений 95% (p<0,05).

использованы непараметрические критерии: U-критерий Манна–Уитни, критерий Колмогорова–Смирнова, T-критерий Вилкоксона.

**Результаты исследования и их обсуждение**

Дети с БА отличались от сверстников без аллергии не только более высокой частотой ОРВИ (7,6±0,4 эпизода в год против 3,2±0,3 эпизода в контрольной группе, p<0,05), но и более осложненным течением. Результаты анализа клинического течения ОРВИ представлены в таблице 1. Были выявлены достоверные различия между группами в общей длительности заболевания, длительности катарального синдрома и синдромов лихорадки интоксикации. Бактериальные осложнения ОРВИ (острый гнойный средний отит, острый аденоидит, синуситы) достоверно чаще встречались среди детей с БА в сравнении с детьми без аллергии, структура же указанных осложнений существенно не различалась. Отмечено, что у большинства детей I группы на фоне ОРВИ произошло обострение БА, среди них у 64,2% детей со смешанной аллергической патологией наблюдалось обострение и сопутствующих аллергических заболеваний. Соответственно, в I группе достоверно выше была частота развития дыхательной недостаточности, чем в контрольной группе. Также отмечено, что среди детей без аллергической патологии не встречались I и II степени дыхательной недостаточности, тогда как среди детей с БА их частота составила 59,7% и 4,8% соответственно. Средняя длительность бронхообструкции у детей с обострением астмы составила 5,4±0,4 дня.

У детей с БА, получавших в терапии ОРВИ Анаферон детский, клиническая картина заболевания имела некоторые отличия. Так, было отмечено, что общая продолжительность заболевания у них сократилась в среднем на 2,9 дня в сравнении с детьми I группы исследования, получавших только стандартную терапию ОРВИ, хотя и осталась достоверно выше, чем в группе контроля.

Средняя продолжительность лихорадочного периода на фоне приема Анаферона детского приближалась к таковой у детей без аллергической патологии, также отмечалась тенденция к сокращению длительности проявлений интоксикации. Также в 1,5 раза снизилось количество бактериальных осложнений ОРВИ и, соответственно, потребность в антибиотикотерапии у этих детей возникла реже. Количество обострений аллергического процесса у детей II группы было меньше на четверть в сравнении с I группой; в случае, если обострение БА все-таки происходило, средняя длительность бронхообструкции была меньше на 1,4 дня. Частота развития дыхательной недостаточности у детей, получавших Анаферон детский, имела тенденцию к снижению, однако разница между I и II группами была недостоверной. В то же время во II группе у большинства детей отмечалась I степень выраженности дыхательной недостаточности (54% против 35,5% в I группе, p<0,05), III степень выраженности дыхательной недостаточности у этих детей не встречалась.

Исследование интерферонового статуса показало, что у детей с неотягощенным аллергологическим анамнезом при ОРВИ уже на 2–3-й день заболевания концентрация ИФН-α в сыворотке крови достоверно повышалась в сравнении с уровнем его у здоровых детей (табл.2). В течение следующих 2–3 дней уровень ИФН-α продолжал нарастать, а к моменту клинического выздоровления — возвращался к исходному. У детей с БА, получавших стандартную терапию ОРВИ, в течение всего периода болезни концентрации ИФН-α в крови не повышались, в дебюте заболевания были сравнимы с референтными значениями, а в динамике имели тенденцию к снижению.

Концентрация ИФН-γ в первые дни заболевания у детей без аллергии изменялась незначительно, а у детей с БА была достоверно снижена не только в сравнении с контрольной группой, но и в сравнении с референтными

Таблица 3

**Содержание ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13 в сыворотке крови при ОРВИ и у здоровых детей, пг/мл**

Группа исследования	ИЛ-4		ИЛ-5		ИЛ-13	
	1–2 день	7–9 день	1–2 день	7–9 день	1–2 день	7–9 день
I (n=62)	0,83±0,19*°	1,49±0,39*	7,53±1,47	5,44±0,92	12,57±2,84*°	23,22±2,29*°
II (n=50)	0,80±0,24*°	0,47±0,05#	8,97±1,95°	6,82±1,34	13,82±2,65*°	3,25±0,90#
Контроль (n=33)	0,57±0,07	0,51±0,09	3,80±1,20	3,70±1,10	2,53±0,35	2,8±0,20
Здоровые дети (n=10)	0,25±0,05		3,2±0,10		1,85±0,25	

Примечания: \* достоверность отличий от группы контроля 95% (p<0,05); # достоверность отличий от группы I 95% (p<0,05); ° достоверность отличий от референтных значений 95% (p<0,05).

значениями. В последующие периоды болезни уровень ИФН-γ в сыворотке крови у детей контрольной группы изменялся аналогично ИФН-α, а у детей с БА на фоне стандартной терапии ОРВИ имел лишь тенденцию к повышению, однако оставался достоверно более низким, чем у детей без аллергической патологии. Можно предположить, что выявленные различия в интерфероновом статусе отражают сниженный ответ системы интерферонов на вирусную инфекцию у детей с БА и являются одними из факторов, обуславливающих более длительное и тяжелое течение ОРВИ и более частое их возникновение в сравнении с детьми без аллергических заболеваний.

У детей II группы исследования исходные концентрации ИФН-α и ИФН-γ не отличались от таковых у детей I группы. Однако уже через 2–3 дня от начала терапии с включением Анаферона детского отмечался существенный прирост концентраций интерферонов в сыворотке крови, в среднем в 1,5 раза по сравнению с исходным. В дальнейшем сывороточные концентрации интерферонов у детей продолжали повышаться, и к моменту клинического выздоровления достоверно превышали аналогичные показатели как у детей I группы исследования, так и у детей без аллергической патологии.

Нами также изучено содержание некоторых интерлейкинов в крови детей в динамике заболевания (табл. 3). Содержание ИЛ-4 в крови у детей без проявлений аллергии в начале заболевания имело тенденцию к повышению по сравнению с референтными значениями, и к моменту клинического выздоровления существенно не изменялось. У детей с БА уровень данного цитокина был существенно повышен уже в дебюте заболевания, а к моменту клинического выздоровления после проведения только стандартной терапии ОРВИ становился еще более высоким.

В наших наблюдениях в группе детей без аллергии сывороточные концентрации ИЛ-5 на протяжении всего заболевания существенно не изменялись по сравнению с референтными значениями. У детей с БА мы отметили повышенные уровни данного интерлейкина как в начале, так и в конце заболевания, однако разница между группами была недостоверной.

Уровень ИЛ-13 в крови детей без аллергических заболеваний на протяжении ОРВИ имел незначительную тенденцию к повышению. В группе детей с БА уровень продукции данного цитокина существенно повышался уже в дебюте заболевания, а к моменту клинического

выздоровления у детей I группы исследования эти изменения были еще более выраженными.

У детей с БА, получавших Анаферон детский, к моменту окончания лечения показатели концентраций ИЛ-4 и ИЛ-13 приближались к таковым у детей без аллергии и были сопоставимы с референтными показателями. Существенного влияния Анаферона детского на динамику продукции ИЛ-5 не выявлено.

Таким образом, при ОРВИ у детей с БА имело место значительное снижение концентрации интерферонов, которое сопровождалось дисбалансом в системе интерлейкинов, указывающим на усиление процессов аллергического воспаления, что коррелировало с высокой частотой обострения аллергических заболеваний на фоне ОРВИ у детей данной группы. При проведении только стандартной терапии ОРВИ адекватного восстановления функциональных характеристик иммунной системы к моменту клинического выздоровления не происходило. На фоне терапии с включением Анаферона детского отмечалось усиление процессов интерферонобразования и уменьшение дисбаланса в интерлейкиновом профиле, что совпадало с уменьшением общей длительности заболевания и количества бактериальных и аллергических осложнений ОРВИ. При этом ни у одного из пациентов, получавших Анаферон, не было выявлено каких-либо побочных эффектов, что свидетельствует о хорошей переносимости данного препарата.

**Выводы**

1. Дети с БА характеризуются более длительным и тяжелым течением ОРВИ с большим количеством осложнений, как бактериального характера, так и связанных с обострением аллергического процесса. Эти особенности могут быть обусловлены определенными отклонениями в цитокиновом статусе, которые требуют включения в терапию иммуностропных препаратов, в частности влияющих на синтез эндогенного интерферона.

2. На фоне приема Анаферона детского у детей с БА отмечалось повышение продукции ИФН-γ, а показатели интерлейкинового профиля приближались к таковым у детей без аллергической патологии, что клинически проявлялось в сокращении общей длительности заболевания и уменьшении количества осложнений как бактериального, так и аллергического характера. Результаты исследования позволяют считать «Анаферон детский» перспективным средством для лечения ОРВИ у детей с БА.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Аліфанова С. В. Диференційний підхід до лікування дітей, хворих на бронхіальну астму та рецидивуючий бронхіт, в залежності від вихідного стану системи інтерферону: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.10 «Педіатрія» / С. В. Аліфанова. — Дніпропетровськ, 2005. — 24 с.
2. Балаболкин И. И. Влияние вирусных инфекций на состояние гуморального и клеточного иммунитета у детей с аллергическими заболеваниями / И. И. Балаболкин, Т. Б. Сенцова, В. А. Булгакова [и др.] // Иммунология. — 2005. — № 1. — С. 21—25.
3. Ершов Ф. И. Система интерферонов в норме и патологии / Ф. И. Ершов. — М.: Медицина, 1998. — 238 с.
4. Крамарев С. О. Препарат «Анаферон дитячий» у лікуванні та профілактиці ГРВІ у дітей: метод. реком. / С. О. Крамарев. — К., 2004. — 18 с.
5. Медуницин Н. В. Цитокины и аллергия / Н. В. Медуницин // Иммунология. — 1999. — № 5. — С. 5—9.
6. Охотникова Е. Н. Эффективность Анаферона детского в комплексном лечении детей дошкольного возраста с острыми респираторными инфекциями / Е. Н. Охотникова, Н. Ю. Яковлева // Совр. педиатрия. — 2009. — № 4 (26). — С. 77—79.
7. Просекова Е. В. Аллергические заболевания у детей: особенности цитокинового и иммунного статуса / Е. В. Просекова, В. В. Деркач, Т. Н. Шестовская [и др.] // Иммунология. — 2007. — № 3 — С. 157—161.

**ІМУНОАКТИВНА ТЕРАПІЯ ГОСТРИХ РЕСПІРАТОРНИХ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ У ДІТЕЙ З БРОНХІАЛЬНОЮ АСТМОЮ**

*Ю.К. Більбот, О.В. Беляєва*

**Резюме.** Вивчалася динаміка цитокинового статусу у дітей з бронхіальною астмою в період ГРВІ, а також ефективність застосування імуноактивного препарату «Анаферон дитячий» у комплексному лікуванні ГРВІ у дітей з бронхіальною астмою. На тлі прийому Анаферону дитячого у дітей з бронхіальною астмою відбувалось підвищення продукції інтерферону- $\gamma$ , а показники інтерлейкінового профілю наближались до таких у дітей без алергічних захворювань, що клінічно проявлялось у скороченні загальної тривалості захворювання і зменшенні кількості ускладнень, як бактеріального, так і алергічного характеру.

**Ключові слова:** діти, бронхіальна астма, ГРВІ, цитокини, Анаферон дитячий.

**IMMUNE ACTIVE TREATMENT OF ACUTE RESPIRATORY VIRAL DISEASES IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA**

*U.K. Bolbot, O.V. Belyaeva*

**Summary.** Results of studying of the dynamics of cytokine production in children with acute respiratory viral diseases and bronchial asthma are presented in the article. Results of using of immune active preparation «Child Anaferon» in such children are expounded. It is shown that using of «Child Anaferon» for treatment of acute respiratory viral infections in children with bronchial asthma lead to increasing of interferon- $\gamma$  level, and interleukin profile became similar to that one in children without any allergic diseases. Clinical efficiency of Child Anaferon expressed in diminishing of duration of disease and decreasing of the amount of allergic and bacterial complications.

**Key words:** children, bronchial asthma, acute respiratory viral infections, cytokines, Child Anaferon.



**щоб грип не хооріти!**

Реклама: лікарський засіб.  
Р.П. МОЗ України № UA/7756/01/01 від 15.02.2008.  
Зберігати у недоступному для дітей місці. Перед застосуванням уважно перечитайте листок-вкладиш, проконсультуйтеся із лікарем.  
ТОВ "НВФ"Матеріа Медика Холдинг", Росія. Тел.(044)229-88-96

[www.anaferon.com.ua](http://www.anaferon.com.ua)