

Показатели цитокинового статуса у детей с ОРВИ на фоне терапии интраназальными препаратами интерферона

О. И. Афанасьева¹, Е. Г. Головачева¹, Л. В. Осидак¹, В. С. Тимонина¹, В. В. Гончар¹, Е. В. Образцова¹, Е. А. Дондурей¹, Е. С. Гончарова¹, А. С. Симбирцев², Д. А. Лиознов¹

¹ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

²ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия

Цель: изучить особенности динамики локальной и системной цитокиновой продукции у детей с разными клиническими формами ОРВИ, включая COVID-19, и оценить эффективность местной интерферонотерапии.

Пациенты и методы: обследовано 180 пациентов в возрасте от 1 месяца до 17 лет с верифицированным диагнозом ОРВИ (включая COVID-19). Пациенты были разделены на 2 группы (основную и контрольную) по 90 человек каждая. В основной группе в составе комплексного лечения пациенты применяли интраназальный препарат рекомбинантного интерферона альфа-2b (IFN- α 2b) Гриппферон®. Цитокиновый статус оценивали по показателям содержания IFN- α и - γ , IL-1 β , IL-8, IL-4, IL-10, IL-17 в сыворотке крови и в назофарингеальных материалах методом иммуноферментного анализа.

Результаты: выявлены статистически значимые различия в системном и локальном содержании отдельных цитокинов при ОРВИ разной этиологии в зависимости от уровня поражения респираторного тракта. Интраназальное применение препарата рекомбинантного IFN- α 2b (Гриппферона) у детей в ранние сроки ОРВИ, в том числе при COVID-19, способствовало снижению высокого содержания цитокинов IL-1 β и IL-8 в носоглотке за счет уменьшения вирусной нагрузки на организм, что приводило к сокращению продолжительности катаральных симптомов заболевания и интоксикации. Статистически значимо снижались и сроки элиминации возбудителей.

Ключевые слова: цитокины, цитокиновый статус, системный и локальный иммунитет, COVID-19, острые респираторные вирусные инфекции, дети, рекомбинантный интерферон альфа-2b, Гриппферон, интраназальное применение

Cytokine status indicators in children with acute respiratory viral infections after treatment with intranasal interferon-based medicine

O. I. Afanasyeva¹, E. G. Golovacheva¹, L. V. Osidak¹, V. S. Timonina¹, V. V. Gonchar¹, E. V. Obratsova¹, E. A. Dondurey¹, E. S. Goncharova¹, A. S. Simbirsev², D. A. Lioznov¹

¹Smorodintsev Research Institute of Influenza, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg

²State Research Institute of Highly Pure Biopreparations, Federal Medical-Biological Agency of Russia, Saint Petersburg

Objective: to study the dynamics of local and systemic cytokine production in children with different clinical forms of acute respiratory viral infections (ARVI), including COVID-19, and to assess the effectiveness of local interferon-based therapy.

Patients and methods: The study included 180 patients aged from 1 month to 17 years with confirmed acute respiratory viral infections (ARVI), including COVID-19. Patients were divided into 2 groups (main and control) of 90 people each. In the main group patients received the intranasal interferon-based medicine Grippferon® in addition to the basic therapy, the control group patients received only basic therapy. The cytokine status was assessed by the content of IFN- α and - γ , IL-1 β , IL-8, IL-4, IL-10, IL-17 in blood serum and in nasopharyngeal secretions by enzyme immunoassay kits ("Cytokine", St. Petersburg).

Results: Statistically significant differences were revealed in the systemic and local content of individual cytokines in ARVI of different etiologies, depending on the level of damage to the respiratory tract. The use of the interferon-based medicine Grippferon® for intranasal use in children in the early stages of ARVI, including COVID-19, helps to decrease the high content of cytokines IL-1 β and IL-8 in the nasopharynx by reducing the viral load. As a result, the duration of catarrhal disease symptoms and intoxication was also significantly reduced as well as the pathogen elimination time.

Keywords: cytokines, cytokine status, systemic and local immunity, COVID-19, acute respiratory viral infections, children, recombinant interferon alpha-2b, Grippferon, intranasal use

Для цитирования: Афанасьева О.И., Е.Г. Головачева, Л.В. Осидак, В.С. Тимонина, В.В. Гончар, Е.В. Образцова, Е.А. Дондурей, Е.С. Гончарова, А.С. Симбирцев, Д.А. Лиознов. Показатели цитокинового статуса у детей с ОРВИ на фоне терапии интраназальными препаратами интерферона. Детские инфекции. 2021; 20(4):6-12. doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-4-6-12

For citation: Afanasyeva O.I., E.G. Golovacheva, L.V. Osidak, V.S. Timonina, V.V. Gonchar, E.V. Obratsova, E.A. Dondurey, E.S. Goncharova, A.S. Simbirsev, D.A. Lioznov. Cytokine status indicators in children with acute respiratory viral infections after treatment with intranasal interferon-based medicine. Detskie Infektsii=Children's Infections. 2021; 20(4):6-12. doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-4-6-12

Информация об авторах:

Афанасьева О.И. (O. Afanasyeva), д.м.н., заведующий отделом РВИ у детей, НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева, Санкт-Петербург, Россия; olga-afanasyeva57@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-1229-171X>

Головачева Е.Г. (E. Golovacheva), д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела РВИ у детей, НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева, Санкт-Петербург, Россия; <http://orcid.org/0000-0002-1934-7288>

Осидак Л.В. (L. Osidak), д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела РВИ у детей, НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева, Санкт-Петербург, Россия; <http://orcid.org/0000-0003-1140-3158>

Тимонина В.С. (V. Timonina), научный сотрудник отдела РВИ у детей, НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева, Санкт-Петербург, Россия; <http://orcid.org/0000-0002-2887-0126>

Дондурей Е.А. (E. Dondurey), к.м.н., ст. научный сотрудник отдела РВИ у детей, НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева, Санкт-Петербург, Россия; <http://orcid.org/0000-0003-2382-9172>

Гончар В.В. (V. Gonchar), научный сотрудник отдела РВИ у детей, НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева, Санкт-Петербург, Россия; <http://orcid.org/0000-0003-4773-889X>

Образцова Е.В. (E. Obratsova), к.м.н., ст. научный сотрудник отдела РВИ у детей, НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева, Санкт-Петербург, Россия;

<http://orcid.org/0000-0001-8762-6724>

Гончарова Е.С. (E. Goncharova), к.м.н, ст. научный сотрудник отдела РВИ у детей, НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева, Санкт-Петербург, Россия;

<http://orcid.org/0000-0002-1615-9919>

Симбирцев А.С. (A. Simbirtsev), д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, ФГУП «Гос.НИИ ОЧБ» ФМБА России;

<http://orcid.org/0000-0001-9709-9825>

Лиознов Д.А. (D. Lioznov), д.м.н. профессор, Директор ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России;

<http://orcid.org/0000-0003-3643-7354>

По структурным особенностям и биологическому действию семейство цитокинов делится на несколько самостоятельных групп — интерлейкины, интерфероны, хемокины, ростовые и колониестимулирующие факторы.

В настоящее время большое внимание уделяется про- и противовоспалительным цитокинам, участвующим в процессах врожденного иммунитета, действие которых связано с биологическими эффектами, определяющими тяжесть течения и исход острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ). Системе цитокинов принадлежит ведущая роль в надзоре за генетическим постоянством клеточных структур, ответственных за распознавание и элиминацию чужеродной генетической информации, а также в регуляции взаимодействия нервной, иммунной и эндокринной систем организма [1, 2]. Интерфероны (ИФН) — одна из наиболее изученных групп цитокинов, представленных семейством белков с противовирусной, иммуномодулирующей, антипролиферативной и другими видами биологической активности.

Наряду с изученными свойствами ИФН, обладающих универсальными противовирусными свойствами (способностью к ингибции репродукции РНК- и ДНК-содержащих вирусов и сигнализирующих здоровым клеткам об опасности заражения), особая роль отведена IL-1 β , IL-8 и IL-17. В результате непрямого иммунорегуляции воспалительных процессов путем влияния на продукцию IL-8 и GM-CSF (гемопоэтический ростовой фактор) реализуется защита против многих видов патогенов (бактерии, вирусы, грибы, гельминты) [1, 3]. Известно, что Th-17 клетки индуцируют местное воспаление и способствуют активации иммунопатологических процессов. Сигналы, которые осуществляются через IL-8 и IL-17, являются приоритетными для привлечения нейтрофилов в очаг воспаления. Кроме того, доказана роль IL-17 в активации иммунного ответа по Th-2 типу, ответственного за развитие аллергических реакций [1, 4, 5].

Установлено, что в ответ на вирусную инфекцию альвеолярные эпителиальные клетки легких выделяют ИФН первого (I) (IFN- α/β) и третьего (III) (IFN- λ) типов, которые подавляют репродукцию вирусов.

По данным некоторых зарубежных исследователей IFN- λ может вызывать апоптоз и гибель не только инфицированных, но и здоровых клеток, нарушение пролиферации и барьерной функции эпителия, что препятствует восстановлению ткани легких и способствует распространению микрофлоры носоглотки, повышая частоту развития бактериальной суперинфекции, тогда как интерфероны I типа (IFN- α/β) повреждающего действия не оказывают [1, 6].

Реальную угрозу повышения летальности в медицинской практике в эпидемические периоды создаёт развитие тяжелых вирусиндуцированных синдромов, что особенно часто наблюдалось во время последних эпидемий. У пациентов с синдромами, нарушающими функцию дыхания и представляющими опасность для жизни (стеноз гортани,

обструктивный синдром), выявлен характерный дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов, включая ИФН. Ранее авторами статьи был запатентован способ прогнозирования тяжести заболевания и продолжительности синдромов на основании разработанных коэффициентов соотношения IFN- γ /IL-10 и IFN- γ /IL-4, увеличение которых в несколько раз свидетельствовало о преимущественной направленности иммунного ответа по гуморальному типу и позволяло прогнозировать неблагоприятное течение ОРВИ [7, 8].

Исследованиями было доказано, что у пациентов с тяжелыми формами гриппа и ОРВИ различной этиологии, включая COVID-19, число плазмитоидных дендритных клеток снижается и отмечается угнетение ИФН-ответа в сочетании с повышением активности провоспалительных реакций, что способствует генерализации инфекции [8, 9].

Учитывая вышесказанное, в условиях пандемического периода оценка степени корреляции между показателями системного и местного цитокинового статуса (в крови и носоглотке) важна и необходима для оптимизации терапии респираторных инфекций. Препараты рекомбинантных интерферонов, в частности IFN- α 2b, вводимые интраназально, давно используются для профилактики и лечения различных ОРВИ и гриппа, особенно на ранней стадии заболевания. Согласно данным в работах Zhongji Meng, профилактическое использование интраназальных форм рекомбинантного IFN- α 2b у здоровых наблюдаемых в Китае ($n = 14\ 391$) достоверно снизило степень распространения COVID-19 [10, 11, 12].

Результаты исследований, проведенных российскими специалистами, показали эффективность интраназального применения препарата рекомбинантного ИФН альфа-2b (Гриппферона) в качестве средства неспецифической профилактики COVID-19 у медицинских работников [13, 14].

Цель: изучить особенности динамики локальной и системной цитокиновой продукции у детей с разными клиническими формами ОРВИ, включая COVID-19, и оценить эффективность местной интерферонотерапии.

Материалы и методы исследования

Наблюдение пациентов проводилось в осенне-зимний период 2019—2020 гг. в период подъема сезонной заболеваемости ОРВИ и в начале пандемии COVID-19 в двух педиатрических стационарах Санкт-Петербурга (базовых для ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева»). Исследование было проведено в соответствии с федеральным законом №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» от 01.09.2010 (с ред. от 01.01.2017) и Правилами Надлежащей клинической практики государств — членов ЕАЭС и согласно заключению этической комиссии института с обязательным получением информированного согласия родителей и/или пациентов на участие в исследовании [15].

Методом случайной выборки по очередности поступления в стационар из 229 пациентов, госпитализированных по поводу ОРВИ, для последующего анализа было отобрано 180 (78,6%) человек (в возрасте от 1 месяца до 17 лет) с установленной этиологией заболевания. Пациенты рандомизировались в две сравниваемые группы (основная и контрольная, n = 90 в каждой).

Для исследования был выбран отечественный оригинальный препарат рекомбинантного ИФН альфа-2b для интраназального применения — Гриппферон® (разработан и производится биотехнологической компанией ФИРН М), выпускаемый в форме готовых к применению назальных капель и спрея дозированного. В 1 мл препарата содержится не менее 10 тыс. МЕ ИФН альфа-2b. Гриппферон® обладает противовирусным, иммуномодулирующим и противовоспалительным свойствами, действует в месте первичного внедрения и размножения респираторных вирусов — в эпителиальных клетках слизистой оболочки носа. Гриппферон® показан для профилактики и лечения ОРВИ у всех возрастных групп, включая детей с первых дней жизни и беременных [16, 17, 18].

Пациенты основной группы получали интраназальный препарат рекомбинантного ИФН альфа-2b (в форме спрея) и базисную терапию (жаропонижающие средства,

деконгестанты), в группе контроля использовали только базисную терапию.

Среди включенных в исследование пациентов преобладали диагнозы: острый назофарингит (ОНФ — J.00) и ларинготрахеит (ОЛТ — J04.2). Острый обструктивный ларингит (круп — J.05) или бронхит (острый — J.20 или обструктивный — J21.9) отмечали у каждого пятого ребенка с ОРВИ. Этиологию заболевания устанавливали при помощи обнаружения антигенов возбудителя в материале из носовых ходов и носоглотки методом ПЦР и иммунофлуоресцентным (ИФЛ) экспресс-методом [19].

Содержание цитокинов (IFN-α и -γ, IL-1β, IL-8, IL-4, IL-10, IL-17), как в назофарингеальных соскобах, так и в сыворотке крови у 180 пациентов определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих наборов (производства ООО «Цитокин») в лаборатории ФГУП «ГосНИИ ОЧБ» ФМБА России. Пробы хранили при температуре -20°C до проведения иммунологического исследования.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием прикладных программ SPSS 13.0 for Windows. Оценка достоверности различия полученных результатов проводилась вычислением непараметрических критериев:

Таблица 1. Этиология ОРВИ у наблюдаемых пациентов
Table 1. Etiology of ARVI in children (n = 180)

Этиология Etiology		Частота обнаружения возбудителя Frequency of pathogen detection (абс/%), n = 180	
Грипп Influenza		Моно/Моно	12/6,7
		Микст/Mixed	8/4,4
Коронавирусы Coronaviruses	229E, OC43	Моно/Моно	15/8,3
		Микст/Mixed	5/2,8
	SARS-CoV-2	моно	33/18,3
РС-вирус RSV		моно	12/6,7
		микст	4/2,2
Аденовирус Adenovirus		моно	8/4,4
		микст	2/1,1
Парагрипп (I, II, III) Parainfluenza		моно	15/8,3
		микст	4/2,2
Риновирус Rhinovirus		моно	26/14,4
		микст	10/9,6
Метапневмовирус Metapneumovirus		моно	10/9,6
		микст	6/3,3
Микопlasма пневмонии Mycoplasma pneumoniae		моно	6/3,3
		микст	4/2,2
Всего Total		моно	137/76,1
		микст	43/23,9

Манна-Уитни (для независимых рядов) и рангового критерия Уилкоксона (для зависимых рядов) [20].

Результаты и их обсуждение

В целом, в этиологической структуре ОРВИ у наблюдаемых пациентов несколько преобладал новый коронавирус SARS-CoV-2 в виде моноинфекции (18,3% наблюдений), примерно с такой же частотой выявлялся риновирус (табл.1). Вирусы гриппа, как и CoV-OC43 и CoV-229E, определялись в 11,1% наблюдений. Другие возбудители встречались реже. Всего моноинфекции имели место у 137 (76,1%) человек, микст-инфекции (в сочетании ≥ 2 вирусных антигенов) у 43 (23,9%) пациентов.

В исследование включались пациенты со среднетяжелыми формами ОРВИ, в том числе и с COVID-19. Острое начало с повышением температуры тела от 37,5° до 38,9°С (согласно критериям включения в исследование) регистрировалось в 100% случаев. Выраженность и продолжительность интоксикационного синдрома (недомогания, снижения аппетита, головной боли и пр.), а также катаральных проявлений в носоглотке, гортани и трахее зависели как от этиологии заболевания, так и от иммунного ответа, обусловленного в первую очередь активностью продукции цитокинов. Следует отметить, что клиническая картина COVID-19 у детей не отличалась от симптомов ОРВИ другой доказанной этиологии.

Сравнительный анализ выработки цитокинов в ответ на внедрение возбудителя выявил более активную их продук-

цию в крови и очень низкую — во входных воротах инфекции (табл. 2).

Было показано, что содержание IL-1 β , IFN- α и IFN- γ в сыворотке крови пациентов в острый период гриппа (особенно при моноинфекции) оказалось статистически значимо более высоким, чем при ОРВИ другой этиологии, в том числе вызванных SARS-CoV-2 (COVID-19). Указанные цитокины способствуют стимуляции синтеза белков острой фазы воспаления, что и обуславливает выраженный интоксикационный синдром, характерный для гриппозной инфекции. При этом показатели содержания IFN- α и IFN- γ в материале из носоглотки были низкими, в большинстве случаев нулевыми. Повышенный уровень IL-1 β в материалах из носоглотки, наблюдаемый при ОРВИ разной этиологии, в том числе и при COVID-19, по сравнению с гриппом ($p < 0,05$), в совокупности с высоким уровнем хемоаттрактанта IL-8, вызывали отек и/или кратковременную потерю обоняния, а также могли стать причиной развития бронхообструкции и свидетельствовать о гиперреактивности бронхов.

Следует отметить, что уровень IL-8 в носоглотке при COVID-19 был достоверно более высоким, чем при гриппе. Это объясняет скудный катаральный синдром при гриппе в первый день заболевания и более выраженный при любой другой этиологической форме респираторной инфекции. Эти данные были сходны у пациентов разного возраста.

Таблица 2. Содержание системных и локальных цитокинов в начальный период ОРВИ
Table 2. The content of systemic and local cytokines in the initial period of ARVI

Цитокины Cytokines (M \pm m)	Показатели содержания цитокинов у наблюдаемых детей (пг/мл) Cytokine content indicators in children (pg/ml)					
	Грипп Influenza		ОРВИ (ПЦР+) ARVI (PCR+)		SARS-CoV-2	
	Моно n = 12	Микст n = 8	Моно n = 92	Микст n = 35	n = 33	
IL-1 β	А	168,0 \pm 28,5	108,0 \pm 28,5	1,27 \pm 0,62	4,2 \pm 2,17	0,87 \pm 0,26
	Б	0	0	11,4 \pm 4,67	31,0 \pm 16,94*	68,0 \pm 28,52*
IL-4	А	4,8 \pm 1,56	3,0 \pm 1,0	2,2 \pm 0,43	4,21 \pm 1,9	2,0 \pm 0,91
	Б	0	0	0	0	0,6 \pm 0,22
IL-8	А	280,4 \pm 50,3	371,3 \pm 4,7	485 \pm 32,7*	439 \pm 6,9*	369,4 \pm 15,9
	Б	527,4 \pm 291,8	2798,0 \pm 758,1*	2763,2 \pm 410,9*	1867,7 \pm 714,7*	2062,3 \pm 566,7*
IL-10	А	40,14 \pm 4,1	33,0 \pm 7,1	30,23 \pm 5,47	44,11 \pm 3,44	37,57 \pm 6,67
	Б	0	0	0	0	0
IL-17	А	318,62 \pm 67,6	63,4 \pm 37,8*	118,3 \pm 24,8*	443,8 \pm 87,7#	197,75 \pm 43,3 #
	Б	0	0	0	0	0
IFN- α	А	110,4 \pm 10,4	100,6 \pm 2,8	81,5 \pm 9,7*	66,4 \pm 7,4**	96,7 \pm 18,1
	Б	0	0	0	0	0
IFN- γ	А	974,2 \pm 135,6	557,5 \pm 87,9*	501,6 \pm 148,0 *	578,8 \pm 17,5*	622,1 \pm 108,2*
	Б	0	0	0	0	2,5 \pm 0,7

А — в сыворотке крови; Б — в носоглотке; А — in the blood serum; Б — in the nasopharynx;

* — $p < 0,05$ по отношению к показателям при гриппе моно-; # — $p < 0,05$ по отношению к соответствующему показателю при гриппе микст-; * — $p < 0.05$ in relation to the indicators for flu (mono-infection); # — $p < 0.05$ in relation to the corresponding indicator for flu (mixed infection)

Таблица 3. Содержание цитокинов в сыворотке крови в острый период ОРВИ
Table 3. The content of cytokines in the blood serum in the acute period of ARVI

Цитокины пг/мл Cytokines pg/ml	Наблюдаемые группы детей/Children groups			
	Норма/Norm [8]	Назофарингит Nasopharyngitis n = 95	Острый ларинготрахеит Acute laryngotracheitis n = 63	Бронхит/Bronchitis n = 22
IL-1 β	15,6 \pm 2,4	74,0 \pm 28,52*	58,0 \pm 28,52*	36,4 \pm 0,26
IL-4	1,5 \pm 0,5	3,7 \pm 2,9	6,3 \pm 2,4	5,8 \pm 0,5
IL-8	25,1 \pm 3,5	120,3 \pm 49,7*	147,3 \pm 59,7*	425,1 \pm 60,6
IL-10	18,3 \pm 4,3	49,7 \pm 10,4 **	26,1 \pm 3,3*	38,3 \pm 4,3
IL-17	21,0 \pm 3,1	212,7 \pm 71,9#	425,1 \pm 77,0*	322,0 \pm 93,1
IFN- α	23,3 \pm 3,8	113,3 \pm 19,1**	83,2 \pm 20,4	73,3 \pm 15,8
IFN- γ	25,6 \pm 2,7	733,7 \pm 227,1	993,6 \pm 198,3	477,6 \pm 126,3#
IFN- γ /IL-10	1,5 \pm 0,3	15,5 \pm 2,8**	39,3 \pm 4,8*	26,5 \pm 3,2#

* — различия достоверны ($p < 0,05$) по отношению к показателям при бронхите; # — при сравнении с соответствующим показателем при остром ларинготрахеите; * — the differences are significant ($p < 0.05$) in relation to the indicators for bronchitis; # — when comparing with the corresponding indicator for acute laryngotracheitis

Значимые отличия активности образования цитокинов были выявлены при различном уровне поражения дыхательных путей независимо от возбудителя. Так, содержание в сыворотке крови IFN- α , ответственного за ранние цитокиновые реакции и непосредственно за противовирусную защиту организма, было статистически значимо выше при остром назофарингите по сравнению с его содержанием при остром бронхите ($p < 0,05$).

Достоверно высокий уровень IL-8, определяемый в сыворотке крови у пациентов с бронхитом, приводит к значительной миграции нейтрофилов в очаг воспаления, что является частью системных защитных иммунологических реакций. Однако при этом отмечалась обратная корреляция с более низким уровнем IFN- α ($r = -0,58$), что в свою очередь свидетельствует о недостаточной активации врожденного иммунитета при встрече с возбудителями ОРВИ и становится одним из факторов поражения нижних отделов респираторного тракта (табл. 3).

Следует также отметить достоверное повышение IL-17 в сыворотке крови при остром ларинготрахеите, сопровождающемся ложным крупом, тогда как при остром назофарингите и остром бронхите этот показатель был статистически значимо более низким ($p < 0,05$).

Коэффициент соотношения IFN- γ /IL-10 при остром ларинготрахеите и остром обструктивном бронхите был статистически значимо выше, чем при остром назофарингите, что свидетельствовало о преимущественной направленности иммунного ответа по гуморальному типу, менее эффективному при вирусных инфекциях, с чем обычно связано тяжелое течение заболевания [8, 21]. Выявлена тесная корреляция этого показателя с высоким содержанием IL-17 ($r = 0,67$), что также может способствовать проявлению аллергической реакции и развитию такого угрожающего жизни состояния, как круп у детей младшего возраста [17, 18, 22].

В назофарингеальных материалах не удалось выявить присутствия IL-4 и IL-10, а также IFN- α и IFN- γ , что может быть связано с их быстрым разрушением на слизистых оболочках. В связи с полученными результатами в острый период ОРВИ становится актуальным местное применение препаратов рекомбинантного ИФН. Включение в комплексную терапию интраназального препарата рекомбинантного ИФН альфа-2b (Гриппферона) показало статистически значимую ускоренную ликвидацию всех симптомов заболевания и способствовало более быстрому выздоровлению пациентов в целом (табл. 4).

Зафиксировано наиболее выраженное влияние препарата рекомбинантного ИФН альфа-2b на динамику температурной реакции, которая уже на второй день после начала применения Гриппферона в 80,0% случаев снизилась до субфебрильных цифр, сохраняясь фебрильной у 6 (6,7%) детей в основной группе в отличие от 42 (42,2%) пациентов группы контроля.

Кроме того, начало элиминации вирусов из носоглотки на фоне местной интерферонотерапии отмечено на 3 сутки от начала заболевания: возбудители определялись у 37 (41,1%) пациентов из 90 (100%), тогда как у детей группы контроля вирусные антигены сохранялись у 71 (78,9%) человека из 90 — на 3 сутки и у 57 (63,3%) пациентов — на 5 сутки. Полное очищение носоглотки от антигенов, в том числе и SARS-CoV-2, через 5 дней после начала применения рекомбинантного ИФН альфа-2b регистрировалось у всех пациентов основной группы (100%).

Данный факт нашел отражение и в динамике медиаторов воспаления. Применение препарата способствовало снижению содержания наиболее информативных цитокинов в материале из носоглотки: IL-1 β , ответственного за развитие острого воспаления, и IL-8, хемоаттрактанта, привлекающего нейтрофилы в очаг воспаления (табл. 5).

Выраженность и продолжительность катарального синдрома коррелировала с уровнем содержания IL-1 β и IL-8 в

Таблица 4. Результаты изучения лечебной эффективности интраназального препарата рекомбинантного IFN- α 2b (Гриппферон)
Table 4. Treatment effectiveness results of intranasal recombinant interferon alpha-2b medicine (Grippferon)

Продолжительность симптомов в группах, дни Symptoms duration in groups, days (M \pm m)				
Симптомы ОРВИ Symptoms of ARVI		Основная группа Main group n = 90	Группа контроля Control group n = 90	p < 0,01
Повышение температуры тела Body temperature increase	$\geq 38^{\circ}\text{C}$	1,1 \pm 0,07	2,6 \pm 0,08	+
	Всего/Total	2,6 \pm 0,12	4,2 \pm 0,17	+
Интоксикация Intoxication		2,4 \pm 0,06	3,6 \pm 0,25	+
Катаральные симптомы в носоглотке, гортани и бронхах Catarhal symptoms in the nasopharynx, larynx and bronchi		4,8 \pm 0,3	6,5 \pm 0,2	+

Таблица 5. Динамика цитокинов IL-1 β и IL-8 в материале из носоглотки
Table 5. Dynamics of IL-1 β and IL-8 cytokines in nasopharyngeal secretions

Цитокины pg/ml Cytokines pg/ml	Наблюдаемые группы детей Children groups						
	Основная группа Main group n = 90			Группа контроля Control group n = 90			
	I n = 48	II n = 33	III n = 9	I n = 47	II n = 30	III n = 13	
IL-1 β	1	12,4 \pm 1,7	32,4 \pm 11,9*	36,1 \pm 2,5*	11,4 \pm 1,5	29,0 \pm 6,4*	42,0 \pm 2,5*
	2	3,2 \pm 0,8**	14,2 \pm 2,4**	18,8 \pm 3,6**	9,7 \pm 1,6	24,2 \pm 7,3	34,8 \pm 3,2*
IL-8	1	2643,3 \pm 343,4	9940,5 \pm 326,7	3940,0 \pm 109,2	1966,1 \pm 508,8	8531,7 \pm 462,8	3670,0 \pm 506,8
	2	1757,1 \pm 415,7**	4875,0 \pm 923,5**	1140,0 \pm 446,7**	2216,4 \pm 496,3	6560,0 \pm 712,1	2180,0 \pm 327,5

I – Назофарингит; II – Острый Ларинготрахеит; III – Бронхит; I – Nasopharyngitis; II – Acute laryngotracheitis; III – Bronchitis

1 – 1-й день; 2 – 5-й день; 1 – 1st day; 2 – 5th day

* – различия статистически значимы (p < 0,05) по отношению к показателям при назофарингите; ** – по отношению к показателю в 1-й день исследования; * – the differences are significant (p < 0.05) in relation to the indicators for nasopharyngitis; ** – in relation to the indicator on the first study day

носовых смывах на первом визите, а снижение их уровня на пятый день наблюдения соответствовало редукции местного воспаления и, соответственно, катарального синдрома в носоглотке, гортани и бронхах.

Таким образом, сопоставление показателей содержания интерферонов и других интерлейкинов в назофарингеальных смывах и сыворотке крови имеет информативное значение для рационального назначения интерферонотерапии.

Выводы

■ В результате изучения динамики цитокиновых реакций при ОРВИ разной этиологии, в том числе вызванных SARS-CoV-2, определены достоверные различия в содержании отдельных цитокинов на системном и местном уровне (во входных воротах инфекции). Сравнительный анализ выработки цитокинов в ответ на внедрение вирусов ОРВИ (за исключением вирусов гриппа) выявил более активную их продукцию в крови и очень низкую во входных воротах инфекции. При этом в материале из носоглотки информативным следует считать IL-1 β , IL-8, ответственные за воспалительный синдром, проявляющийся катаральными симптомами.

■ Низкие показатели продукции IFN как - α , так и - γ в сочетании с повышением содержания IL-10, приводили к увеличению соотношения IFN- α и IFN- γ /IL-10, что позволяло прогнозировать вероятность развития осложнений и требовало назначения препаратов интерферона.

■ Использование материала из носоглотки для определения наиболее информативных цитокинов IL-1 β , IL-8, IFN- α , IFN- γ в динамике следует считать менее инвазивным методом, позволяющим прогнозировать продолжительность заболевания.

■ Показатель содержания сывороточного IL-17, оказавшегося статистически значимо более высоким у пациентов с крупом и обструктивным бронхитом, может использоваться как предиктор тяжести заболевания и развития этих угрожающих жизни состояний.

■ Применение интраназального препарата рекомбинантного интерферона альфа-2b (Гриппферона) у детей разного возраста в ранние сроки ОРВИ, в том числе COVID-19, способствует сокращению продолжительности периода интоксикации и катаральных симптомов, и, соответственно, всего заболевания в целом за счет противо-

вирусного действия ИФН, обуславливающего снижение вирусной нагрузки на организм.

■ Сокращение сроков вирусыведения предотвращает опасность заражения окружающих людей, особенно медицинских работников.

Литература/ References:

- Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции. Цитокины и воспаление. 2004; 3(2):16–21. [Simbircev A.S. Cytokines: classification and biological functions. *Cytokines and Inflammation*. 2004; 3(2):16–21. (In Russ)].
- Onishi R.M., Gaffen S.L. Interleukin-17 and its target genes: mechanisms of interleukin-17 function in disease. *Immunology*, 2010; 129(3):311–321.
- Henry T., Kirimanjswara G.S., Ruby T., Jones J.W., Peng K., Perret M., Ho L., Sauer J.D., Iwakura Y., Metzger D.W., Monack D.M. Type I IFN signaling constrains IL-17A/F secretion by gammadelta T cells during bacterial infections. *J Immunol*, 2010; 184(7): 3755–3767.
- Harrington L.E., Hatton R.D., Mangan P.R., Turner H., Murphy T.L., Murphy K.M., Weaver C.T. Interleukin 17-producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nat Immunol*, 2005; 6(11):1123–1132.
- Бережная Н.М., Сепиашвили Р.И. Семейство интерлейкинов-17. Аллергология и иммунология. 2015; 16(1):154–164. [Berezhnaya N.M., Sepiashvili R.I. Interleukin 17 family. *Allergology and Immunology*. 2015; 16(1):154–164. (In Russ)].
- Major J. Type I and III interferons disrupt lung epithelial repair during recovery from viral infection. J. Major, Stefania Crotta, 1 Miriam Llorian2, Teresa M. McCabe1, Hans Henrik Gad3 et al *Science* 07 Aug 2020:Vol. 369, Issue 6504, pp. 712–717 DOI: 10.1126/science.abc2061
- Патент №2424768 — Способ прогнозирования течения заболевания у детей при острых респираторных вирусных инфекциях от 19.06.2009. Афанасьева О.И., Головачева Е.Г., Калинина Н.М., Образцова Е.В., Осидак Л.В. [Patent No. 2424768 — A method for predicting the course of the disease in children with acute respiratory viral infections from 06/19/2009 Afanasyeva O.I., Golovacheva E.G., Kalinina N.M., Obraztsova E.V., Osidak L.V. (In Russ)].
- Головачева Е.Г., Афанасьева В.С., Осидак Л.В., Афанасьева О.И., Образцова Е.В., Королева Е.Г., Тимченко В.Н. Особенности динамики иммунного ответа при гриппе у детей на фоне интерферонотерапии. Детские инфекции. 2017;16(1):7–12. [Golovacheva E.G., Afanasyeva V.S., Osidak L.V., Afanasyeva O.I., Obraztsova E.V., Koroleva E.G., Timchenko V.N. The dynamics of the immune response to influenza in children treated with interferon. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2017; 16(1):7–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2017-16-1-7-12>]
- Hadjadj J., Nader Yatim, Laura Barnabei, Aurélien Corneau, Jeremy Bouscier et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science* 07 Aug 2020; 369(6504):718–724 DOI: 0.1126/science.abc6027
- Zhongji Meng, Tongyu Wang, Chen Li, Xinhe Chen, Longli Li, Xueqin Qin, Hai Li, Jie Luo. An experimental trial of recombinant human interferon alpha nasal drops to prevent coronavirus disease 2019 in medical staff in an epidemic area. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.11.20061473>
- García-Sastre A. Induction and evasion of type I interferon responses by influenza viruses. *Virus Res*. 2011; 162(1):12–8. Doi: 10.1016/j.virusres.2011.10.01711
- Wadman M. Can interferons stop COVID-19 before it takes hold? *Science*, 10 Jul 2020; 369(6500):125–126. DOI: 1126/science.369.6500.12512
- Фельдблюм И.В., Девятков М.Ю., Гендлер А.А., Мальцева С.М., Репин Т.М., Николенко В.Н. Эффективность рекомбинантного интерферона альфа-2b при интраназальном применении для экстренной профилактики COVID-19 у медицинских работни-

ков. Инфекционные болезни. 2021; 19(1):26–32. [Feldblum I.V., Devyatkov M.Yu., Gendler A.A., Maltseva S.M., Repin T.M., Nikolenko V.N. The efficacy of intranasal recombinant interferon alpha-2b for emergency prevention of covid-19 in healthcare workers. *Infectious Diseases*. 2021; 19(1):26–32. (In Russ)].

- Хлынина Ю.О., Арова А.А., Невинский А.Б. Применение интерферона альфа-2b для профилактики новой коронавирусной инфекции у медицинских работников. Инфекционные болезни. 2021; 19(2): 65–69. [Khlynina Yu.O., Sharova A.A., Nevinsky A.B. The use of interferon alpha-2b for prevention of novel coronavirus infection in healthcare workers. *Infectious Diseases*. 2021; 19(2):65–69 (In Russ)].
- Белоусов Д.Ю., Чеберда А.Е. Фармакоэпидемиологические исследования: методология и регулирование. Качественная клиническая практика. 2017; 1:34-41. [Belousov D.Yu., Cheberda A.E. Pharmacoepidemiological research: methodology and regulation. *Qualitative clinical practice=Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2017; 1:34–41. (In Russ)].
- Гапонюк П.Я., Дорошенко Е.М. Роль российского препарата Гриппферон в лечении и профилактике гриппа и других ОРВИ. Поликлиника. 2008; 5:22–26. [Gaponyuk P.Ya., Doroshenko E.M. The role of the Russian medicine Grippferon in the treatment and prevention of influenza and other acute respiratory viral infections. *Poliklinika*. 2008; 5:22–26. (In Russ)].
- Краснов В.В. Эффективность рекомбинантного интерферона-альфа в лечении и профилактике ОРВИ. Вопросы практической педиатрии. 2016; 11(4):44–52. [Krasnov V.V. The effectiveness of recombinant interferon-alpha in the treatment and prevention of acute respiratory viral infections. *Questions of Practical Pediatrics*. 2016; 11(4):44–52. (In Russ)].
- Осидак Л.В., Афанасьева О.И., Головачева Е.Г., и др. Рекомбинантный интерферон α-2b в терапии и профилактике ОРВИ. Фарматека. 2020; 27(1):80–9. [Osidak L. V., Afanasyeva O. I., Golovacheva E. G., et al. Recombinant interferon α-2b in the treatment and prevention of acute respiratory viral infections. *Pharmateca*. 2020; 27(1): 80–9. (In Russ) <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2020.1.80-9.>]
- Сборник методических рекомендаций по выделению вирусов, ИФ и ПЦР-диагностике гриппа, вводу данных сигнального надзора в системе online, СПб.: Медицинское информационное агентство, 2011:68. [Collection of methodological recommendations on the isolation of viruses, IF and PCR diagnostics of influenza, the introduction of signaling surveillance data in the system. St. Petersburg: Medical News Agency, 2011:68. (In Russ)].
- Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиа Сфера, 2002:312. [Rebrova O.Yu. Statistical analysis of medical data. Application of STATISTICA package. М.:MediaSphere, 2002:312. (In Russ)].
- Волощук Л.В., Головачева Е.Г., Мушкатина А.Л., Осидак Л.В., Заришнюк П.В., Го А.А. Цитокинсодержащие препараты в комплексной терапии гриппа и гриппоподобных заболеваний у взрослых. Журнал инфектологии. 2012; 4(4):52–58. [Voloshchuk L. V., Golovacheva E. G., Mushkatina A. L., Osidak L. V., Zarishnyuk P. V., Go A. A. Cytokine-containing drugs in the complex therapy of influenza and flu-like diseases in adults. *Journal of Infectology*. 2012; 4(4):52–58. (In Russ)].
- Hizawa N., Kawaguchi M., Huang S.K., Nishimura M. Role of interleukin-17F in chronic inflammatory and allergic lung disease. *Clin Exp Allergy*, 2006; 36(9):1109–1114.

Статья поступила 29.11.21

Конфликт интересов: Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest: The authors confirmed that there is no conflict of interest and financial support.