

Интерфероновый статус и выбор индукторов интерферонов у часто болеющих детей

М. С. САВЕНКОВА, О. В. КАРАШТИНА, М. Б. ШАБАТ, Г. Н. КРАСЕВА, Н. А. АБРАМОВА, Т. Е. КРАСЕВА

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва

Представлены литературные данные по изучению интерфероновому статусу у детей. Собственные результаты обследования группы часто болеющих детей (ЧБД) показали недостаточность выработки альфа-ИФН и гамма-ИФН, гуморального иммунитета. Выявлено, что у 66% группы ЧБД имеется только недостаточность системы интерферонов, а у 34% ЧБД имеются нарушения гуморального иммунитета в сочетании с недостаточностью системы интерферонов. В то же время, у всех эпизодически болеющих детей выявлена недостаточность только системы интерферонов, а показатели гуморального иммунитета находятся в пределах нормы. На основании исследования индивидуальной чувствительности лейкоцитов обосновывается выбор индукторов интерферонов.

Ключевые слова: интерфероновый статус, альфа-ИФН, гамма-ИФН, индукторы интерферонов, дети

Interferon Status and Choice of Interferons Inducers in Frequently Ill Children

M. S. Savenkova, O. V. Karashtina, M. B. Shabat, G. N. Kraseva, N. A. Abramova, T. E. Kraseva

Russian National Research Medical University after N.I. Pirogov Russian Ministry of Health, Moscow

Literature data on the study of interferon status in children. Own results of the survey group of frequently ill children (FIC) have shown insufficient production of IFN alpha and gamma-IFN, humoral immunity. It was revealed that 66% of the group FIC has only failure of interferon system, and 34% of FIC has violations of humoral immunity in combination with interferon system failure. At the same time, all children suffering occasionally was detected only insufficiency of interferon system and humoral immunity was within normal limits. Based on the study of individual sensitivity of white blood cells justifies the choice of interferons inducers.

Keywords: interferon status, IFN-alpha, IFN-gamma, interferons inducers, children

Контактная информация: Савенкова Марина Сергеевна — д.м.н., профессор кафедры клинической функциональной диагностики РНИМУ; 117049, Москва, 4-й Добрынинский пер., 1, МДГКБ; (499) 236-13-20

Savenkova Marina — Dr Med. Sci., Professor, department clinical functional diagnostics RNRMU; 117049, Moscow, 4th Dobryninsky lane, 1; (499) 236-13-20

УДК 615.37:616

Интерес к интерферонам (ИФН) возник более 57 лет назад, сразу же после их открытия. Вклад отечественных ученых в исследование интерферонов значителен. Первыми отечественными монографиями, посвященными интерферонам, были книги Ершова Ф.И. и Новохатского А.С. «Интерферон и его индукторы» (1980), Соловьева В.Д. и Бектемирова Т.А. «Интерфероны в теории и практике медицины» (1981) [1, 2]. Именно российским ученым принадлежит приоритет широкомасштабного использования интерферонов в разных направлениях — лечении и профилактике гриппа, ОРВИ, гепатитов, ВИЧ-инфекции, герпетических заболеваний. За этот период времени были открыты и с успехом применяются на практике препараты интерферонов и их индукторов.

Образование ИФН относится к врожденной реакции организма на внедрение вирусов. Ведущая роль в надзоре за генетическим постоянством многоклеточных популяций организма принадлежит системе ИФН. Данная система диссеминирована практически по всем клеткам организма [2].

Основная функция интерферонов — это распознавание, деградация и элиминация чужеродных нуклеиновых кислот. Интерфероны — это семейство белков местной регуляции, которые способны активировать внутриклеточные процессы и межклеточные взаимодействия, обеспечивающие устойчивость к вирусным инфекциям. При встрече организма с вирусной инфекцией, именно продукция ИФН является быстрой защитной реакцией в ответ на заражение. ИФН формируют защитный барьер на пу-

ти вирусов значительно раньше специфических защитных реакций иммунитета [4].

Интерфероны подразделяются на три типа (I, II и III). Интерфероны α и β , несмотря на значительные структурные различия, имеют общие рецепторы и сходные функции. Вместе их называют ИФН I типа, в отличие от ИФН- γ , который имеет свои рецепторы и относится к ИФН II типа.

ИФН- α также называются лейкоцитарными интерферонами, что подчеркивает их первичный источник выделения [3]. Основная функция — противовирусная защита.

ИФН- β получили название фибробластных ИФН по этой же причине [3]. Основная функция — противовирусная защита.

ИФН- γ продуцируется Т-лимфоцитами. Основная функция ИФН- γ — иммунорегуляция. Проявляет противовирусную и антипролиферативную активность.

Интерфероны α и β имеют молекулярную массу около 20 000 кДа, играют важную роль в регуляции активности Th1 лимфоцитов при иммунных реакциях. Интерферон- γ имеет молекулярную массу 45 000 кДа, существует в виде димера, более специфичен чем другие цитокины, выделяется Т-лимфоцитами и НК-клетками [5].

Исследование параметров интерфероновому статусу может служить ориентиром в лечении и прогнозе заболеваний вирусной, бактериальной и смешанной этиологии.

В норме основные типы интерферонов α , β , γ синтезируются в строгой пропорциональной зависимости. Нарушение продукции одного из типов ИФН свидетельствует о

Таблица 1. Индукторы интерферонов, применяемые в медицинской практике [3]

Химическая природа	Коммерческое название
Синтетические соединения	
Низкомолекулярные (ароматические углеводы) флуореноны акриданоны	Амиксин Циклоферон, неовир
Полимеры (дсРНК) поли(И)поли(Ц) поли (А)поли(У)	Амплиген Полудан
Природные соединения	
Низкомолекулярные полифенолы Высокомолекулярные	Мегасин Кагоцел, саврац
Двухспиральные РНК	Ларифан, ридостин

развитии патологического процесса, выраженность которого определяется уровнем продукции данного типа интерферонов. У больных с вирус-ассоциированными инфекциями обнаружено заметное подавление синтеза интерферонов, играющих важную роль в поддержании гомеостаза на уровне нейро-иммуно-эндокринных взаимодействий [6].

В последние годы с открытием так называемых паттерн-распознающих рецепторов (pattern recognition receptors (PRRs)), было выяснено, как клетки распознают патогены и чужеродные нуклеиновые кислоты, за что в 2011 году Брюс Бойтлер и Жюль Хоффманн (Bruce Beutler and Jules Hoffmann) как первооткрыватели Toll-like рецепторов (TLRs) были удостоены Нобелевской премии [7].

Создание отечественными учеными новой перспективной группы противовирусных препаратов, относящихся к индукторам эндогенных ИФН, органично дополнило начатое ранее использование в клинической практике экзогенных ИФН. Индукторы ИФН (ИИ), обладая теми же иммуномодулирующими свойствами, что и собственно ИФН, стимулируют пролиферацию и дифференцировку клеток костного мозга, используя механизмы врожденного и адаптивного иммунитета. Известно, что одним из свойств ИИ является формирование в организме длительной противовирусной резистентности. Сформировавшаяся на длительный период резистентность не может быть объяснена только действием эндогенных ИФН, синтезированных в ответ на введение индуктора, т.к. ИФН выводятся из организма гораздо раньше. По-видимому, она является следствием непосредственного влияния ИИ на клеточный и гуморальный иммунитет, что требует дальнейшего изучения [7].

Все наиболее известные индукторы интерферонов, (за исключением Амплигена), разработаны отечественными учеными (табл. 1).

Ароматические углеводороды обладают разнообразной химической структурой, разными физико-химическими свойствами и, соответственно, разными биологическими эффектами. К синтетическим ароматическим соединениям относятся флуорены, пирамидоны, акридоны, соли малеинового ангидрида, хинолины и др. Кроме того, к ароматическим соединениям, активно индуцирующим ИФН, относятся полифенолы растительного происхождения. Двухспиральные индукторы ИФН способны стимулировать синтез ИФН у широкого круга клеточных популяций (клетки мононуклеарно-фагоцитарной системы, гранулоциты, нейтрофилы, клетки эндотелия, фибробласты). К недостаткам двухспиральных индукторов относится невозможность преодолеть гемато-энцефалический барьер, невозможность индуцировать ИФН при приеме внутрь и быстрая инактивация этих препаратов ферментами желудочно-кишечного тракта [3]. Флуореноны обладают высокой интерферониндуцирующей активностью в ответ на их введение, причем их синтез Т-клетками осуществляется без посредства макрофагов. К недостаткам следует отнести высокую токсичность многих препаратов, а также образование устойчивых молекулярных комплексов с ДНК, что представляет опасность при их длительном применении [3]. Полифенолы способны активно ингибировать репликацию вирусов, реагируя с аминокетонами пуриновых и пиримидиновых соединений нуклеиновых кислот вирусов. Среди этого класса индукторов интерферонов особо выделяется группа производных госсипола со слабой токсичностью и высокой интерферониндуцирующей способностью. Представители данной группы стимулируют функциональную активность многих клеточных популяций, индуцируют синтез смеси α/β -ИФН в разных пропорциях. Достоинствами данной группы является низкая токсичность, широкий спектр биологической активности, иммуномодулирующих эффектов, хорошая растворимость в биологических жидкостях и способность легко выводиться из организма [7]. В процессе исследований в области ИИ, были сделаны важные выводы об их преимуществе перед экзогенными ИФН [3]:

- При использовании ИИ синтезируются собственные ИФН, которые, в отличие от рекомбинантных интерферонов, не обладают антигенностью;

- Участвуя в иммунных реакциях организма, ИФН стимулируют неспецифическую цитотоксичность иммунных клеток, и кроме того, вызывают экспрессию молекул HLA в тех популяциях клеток, которые обычно не экспрессируют антигены. В свою очередь это может стать причиной усугубления аутоиммунного ответа организма. При использовании ИИ такой опасности нет, поскольку синтез ИФН сбалансирован;

- Однократное введение ИИ обеспечивает относительно длительную циркуляцию ИФН на терапевтическом уровне, тогда как для достижения подобных концентра-

Таблица 2. Степень недостаточности α - и γ -ИФН-продуцирующей способности лейкоцитов крови у детей (0–14 лет), Ед/мл

Референсные значения		I степень	II степень	III степень	IV степень
α -ИФН	320–640	160	40–80	20	< 20
γ -ИФН	64–128	16–32	8–16	4	< 4

ций при применении экзогенных ИФН требуется многократное введение значительных доз препаратов;

- Некоторые ИИ обладают уникальной способностью «включать» синтез ИФН в определенных популяциях клеток и органов (это преимущество перед препаратами ИФН);

- ИИ обладают теми же эффектами, что и ИФН, хорошо сочетаются с другими противовирусными препаратами. При таком комбинированном применении наблюдается либо аддитивный, либо синергидный эффект.

Наиболее часто интерфероны и их индукторы применяют у детей с частыми респираторными заболеваниями, поскольку именно у данного контингента наиболее часто выявляется вторичная дисфункция иммунитета.

Часто болеющий ребенок — это ребенок с повторной или рецидивирующей респираторной вирусной, бактериальной или смешанной инфекционной патологией ЛОР-органов (аденоидит, тонзиллит, отит), верхних (ларингит) или нижних (трахеит, бронхит, пневмония) дыхательных путей, развивающейся на фоне сниженного иммунитета или неадекватного лечения острого респираторного заболевания, с повышенным риском развития местных гнойных, системных воспалительных и функциональных легочных (круп, бронхообструкция) и сердечно-сосудистых осложнений [8].

В структуре острых респираторных заболеваний на сегодняшний день преобладают острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), герпесвирусные и внутриклеточные инфекции. Следует подчеркнуть особую ответственность со стороны врача при лечении детей, поскольку именно им часто назначаются иммуномодулирующие препараты. Сложность при лечении ЧБД заключается в том, что нередко за медицинской помощью обращаются дети, которые уже неоднократно получали какое-либо лечение различными препаратами, в том числе — ИФН, иммуномодуляторами и ИИ.

В этой связи нами было проведено исследование, **целью** которого было изучение гуморального иммунитета, интерферонового статуса у часто и эпизодически болеющих детей (ЭБД), для выбора препарата из группы ИИ (с учетом чувствительности).

Материалы и методы исследования

Материалом работы являются результаты открытого проспективного исследования, проведенного в период с 2009 по 2012 годы в педиатрическом отделе-

нии №1 филиала №2 поликлиники ОАО «Газпром» г. Москвы (главный врач д.м.н., проф. Лебедев Н.Н.; заведующая филиалом №2 Караштина О.В.). В исследование вошло 143 ребенка в возрасте от 1 года до 17 лет.

Критерии включения в исследование: возраст от 1 года до 17 лет; постоянное проживание в г. Москве с рождения; дети с повторными эпизодами острой респираторной инфекции за год по критериям, разработанным В.Ю. Альбицким и А.А. Барановым (от 1 года до 3 лет — 6 и более, от 4 до 5 лет — 5 и более и старше 5 лет — 4 и более; по инфекционному индексу у детей старше 3 лет, равному 1,5–3,5); отсутствие тяжелой сопутствующей патологии (врожденные пороки развития, онкологические заболевания, сахарный диабет); информированное согласие законных представителей пациента для включения ребенка в исследование. Критериями исключения являлись: дети первого года жизни; непостоянное проживание в г. Москве; наличие тяжелой сопутствующей патологии; отсутствие согласия законных представителей ребенка для включения его в исследование.

Были сформированы 2 группы пациентов: группа 1 ($n = 120$) — дети с частыми повторными острыми респираторными заболеваниями в течение года (ЧБД); группа 2 ($n = 23$) — группа контроля, представленная детьми с эпизодическими острыми респираторными заболеваниями (ЭБД). Все дети были с основным клиническим диагнозом: острое респираторное вирусное заболевание.

Для оценки гуморального иммунитета были исследованы титры иммуноглобулинов IgA, IgM и IgG с помощью иммунологического анализатора COBAS c-501 (Япония), калибратора и реактивов Roche (Швейцария). Для оценки ИФН статуса проводили количественный анализ циркулирующих интерферонов (ИФН) альфа (α) и гамма (γ) в сыворотках крови пациентов, а также спонтанную и индуцированную продукцию данных цитокинов лейкоцитами периферической крови *in vitro* методом ИФА. Оценка результатов проводилась по степеням недостаточности α - и γ -ИФН (Burtis С.А. et al., 2006) (табл. 2) [9].

Принимая во внимание всю сложность и ответственность лечения ЧБД, становится очевидным — необходим индивидуальный подход к лечению данного контингента детей. На сегодняшний день существует методика определения индивидуальной чувствительности к лекарственному препарату. Данный метод начал применяться в клинической практике сравнительно недавно, в 2010 году.

Таблица 3. Показатели гуморального иммунитета у детей групп 1 и 2

Показатель		Число детей, n (%)			Уровень, мг/дл, Ме (25%; 75%)		
		группа 1	группа 2	p ¹	группа 1	группа 2	p ²
IgA	норма	85 (70,8)	23 (100)	0,007	113 (86; 184,1)	112 (80; 158,5)	0,442
	снижен	34 (28,3)	0	0,008	44,7 (35; 59,4)	—	—
	повышен	1 (0,83)	0	0,354	315	—	—
IgM	норма	115 (94,9)	23 (100)	0,706	114,1 (90; 163,8)	92 (56; 112,3)	0,003
	снижен	1 (0,83)	0	0,354	31	—	—
	повышен	4 (3,33)	0	0,843	241 (237; 280,1)	—	—
IgG	норма	109 (90,8)	23 (100)	0,278	1002 (902,2; 1106)	808 (615; 1001)	0,0006
	снижен	11 (9,2)	0	0,278	620 (526; 669)	—	—
	повышен	0	0	1	—	—	—

1 — χ^2 с поправкой Йетса, 2 — критерий Манна-Уитни

Таблица 4. Значения показателей альфа- и гамма-ИФН у детей групп 1 и 2

Степень недостаточности		Число детей, n (%)			Уровень, ед/мл, Ме (25%; 75%)		
		группа 1	группа 2	p ¹	группа 1	группа 2	p ²
альфа-ИФН	норма	29 (24,2)	15 (65,2)	0,0003	320 (320; 320)	480 (320; 480)	0,034
	I	53 (44,2)	5 (21,8)	0,076	160 (160; 240)	240 (160; 240)	0,536
	II	38 (31,6)	3 (13)	0,119	120 (120; 120)	120 (120; 120)	0,93
гамма-ИФН	I	2 (1,7)	5 (21,7)	0,0004	24 (24; 24)	32 (24; 32)	0,18
	II	101 (84,2)	17 (73,9)	0,375	12 (8; 12)	12 (12; 16)	0,054
	III	17 (14,2)	1 (4,2)	0,338	6 (6; 8)	8	1

1 — χ^2 с поправкой Йетса, 2 — критерий Манна-Уитни

Метод С.С. Григорян и Р.А. Арутюнян «Способ определения индивидуальной чувствительности лейкоцитов крови людей к лекарственному препарату», имеет патент на изобретение. Способ обеспечивает индивидуальный подбор адекватных лекарственных средств и соответственно повышение их клинической эффективности, а также оценивает предупреждение развития возможных лекарственных интерферено-иммунодефицитов» [10].

Интерфероновый статус:

Сывороточные интерфероны: 8 Ед/мл

Спонтанные интерфероны: 2 Ед/мл

Индуктированный ИФН- α (дети от 1 года до 14 лет) — 320—640 Ед/мл

Индуктированный ИФН- γ (дети от 1 года до 12 лет) — 64—128 Ед/мл

Пациента считают чувствительным к исследуемым препаратам, если клетки его крови отвечают увеличением фитоген-индуцируемой продукции ИФН- γ после воздействия исследуемого препарата.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы Statistica 8 (StatSoft, США). С помощью критерия Шапиро-Уилка было установлено, что исследуемые признаки не подчиняются закону нормального распределения ($p < 0,001$). Поэтому для описания количественных признаков использовали медиану (Ме), верхний и нижний квартили (25%; 75%), а для анализа — методы непараметрической статистики. Достоверность гипотезы об отсутствии различий (0-гипотезы) в связанных группах проверяли с помощью критерия Уилкоксона, а в независимых группах — с помощью критерия

Таблица 5. Варианты недостаточности интерферонового статуса в группах 1 и 2

Варианты недостаточности интерферонового статуса	Число детей, n (%)		p ¹
	группа 1	группа 2	
Изолированная недостаточность ИФН:			
γ1	29 (24,2)	15 (65,2)	< 0,001
γ2	1 (0,83)	5 (21,7)	< 0,001
γ3	27 (22,5)	10 (43,5)	0,065
	1 (0,83)	0	0,354
Сочетанная недостаточность ИФН:			
α1 + γ1	91 (75,8)	8 (34,8)	< 0,001
α1 + γ2	1 (0,83)	0	0,354
α1 + γ3	46 (38,3)	5 (21,7)	0,199
α2 + γ2	6 (5)	0	0,597
α2 + γ3	28 (23,3)	2 (8,7)	0,194
	10 (8,3)	1 (4,4)	0,818
Всего	120 (100)	23 (100)	0,843

1 — 2 с поправкой Йетса

Манна-Уитни. Для описания качественных порядковых и номинальных признаков вычисляли абсолютные и относительные частоты. Для проверки 0-гипотезы об отсутствии различий между относительными частотами одной группы использовали двусторонний критерий статистической значимости, а в двух связанных группах — критерий МакНемара. Достоверность гипотезы об отсутствии различий качественных признаков в группе 1 и 2 проверяли с помощью критерия χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность, т.к. предварительный анализ показал неустойчивость критерия χ^2 . Различия значений считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Оценка влияния исследуемых факторов на риск развития частых ОРИ у детей осуществлялась методом логистической регрессии.

Результаты и их обсуждение

Результаты исследования гуморального иммунитета и интерферонового статуса представлены в таблице 3. Уровень IgA был в пределах нормы у всех ЭБД и у большинства — 85 (70,8%) — ЧБД ($p = 0,007$). При этом его значения в группах существенно не различались ($p = 0,442$). Снижение уровня IgA выявлено у 34 (28,3%) ЧБД, и только у 1 (0,83%) ребенка группы ЧБД уровень IgA был повышен.

Уровень IgM был в пределах нормы так же у всех ЭБД и у большинства — 94,9% — ЧБД. Причем его значения, хотя и находились в пределах нормы, но были существенно ниже в группе ЭБД, чем в группе ЧБД, вероятно из-за меньшего количества инфицированных детей.

Уровень IgG хотя был в пределах нормы у 100% ЭБД и у 90,8% ЧБД ($p = 0,278$), однако был существенно ниже у ЭБД.

Таким образом, у большинства ЧБД и у всех ЭБД показатели гуморального иммунитета не были изменены. Однако у 41 (34,2%) ЧБД были выявлены изменения

уровней иммуноглобулинов. При этом у 32 (26,7%) ЧБД были выявлены изолированные изменения уровней иммуноглобулинов классов А, М и G, а у 9 (7,5%) ЧБД — одновременное изменение уровней двух или трех классов иммуноглобулинов.

В таблице 4 и 5 представлены показатели значений альфа-ИФН и гамма-ИФН.

Уровень альфа-ИФН был в пределах нормы у 65,2% детей группы контроля и значительно ниже — у 24,2% детей группы ЧБД ($p < 0,001$).

Недостаточность альфа-ИФН 1 степени ($\alpha 1$) была выявлена у 44,2% ЧБД и у 21,8% ЭБД ($p = 0,076$). Недостаточность альфа-ИФН 2 степени ($\alpha 2$) выявлена у 31,6% ЧБД и у 13% ЭБД ($p = 0,119$).

Нормальных показателей гамма-ИФН не было выявлено ни у одного ребенка как в группе ЧБД, так и ЭБД. При этом недостаточность гамма-ИФН 1 степени ($\gamma 1$) была выявлена у 21,7% ЭБД и только у 1,7% ЧБД ($p < 0,001$), в то же время у большинства ЧБД — 84,2% и ЭБД — 73,9% преобладала недостаточность гамма-ИФН 2 степени ($\gamma 2$). Недостаточность гамма-ИФН 3 степени ($\gamma 3$) была выявлена у меньшего количества детей обеих групп.

Таким образом, недостаточность системы интерферонов была выявлена у всех ЧБД и ЭБД. У большинства ЧБД — 75,8% — была выявлена сочетанная недостаточность как α -, так и γ -ИФН, в то время как в группе контроля таких детей было существенно меньше — 34,8% ($p < 0,001$).

Таким образом, проведенный анализ показателей гуморального иммунитета и интерферонового статуса выявил, что в группе ЧБД у 65,8% детей имела место недостаточность только системы интерферонов, а у 34,2% детей выявлены нарушения гуморального иммунитета в сочетании с недостаточностью системы интерферонов. У 5% детей выявлена недостаточность α -ИФН в сочетании

Таблица 6. Определение чувствительности у ЧБД к индукторам ИФН

	Чувствительность (%), n = 93		
	Слабая	Выраженная	Сильная
Амиксин	53,9	53	11,1
Кагоцел	8	53,6	38,7
Неовир	31,3	61,2	7,5
Ридостин	29,6	63	7,4
Циклоферон	17,8	63,3	18,9

с нарушением гуморального иммунитета, а у 35 (29,2%) детей — недостаточность как α -, так и γ -ИФН в сочетании с нарушением гуморального иммунитета. В то же время, у всех 23 (100%) ЭБД выявлена только недостаточность системы интерферонов, а показатели гуморального иммунитета были в пределах нормы.

В связи с выявленными нарушениями иммунного статуса, стала очевидной необходимость их коррекции. Однако у часто болеющих детей, у которых нередко применялись ранее различные иммунные препараты, для более эффективного лечения, необходим индивидуальный подход. Выбор препарата должен осуществляться с учетом их индивидуальной чувствительности.

В настоящей работе рассмотрим определение чувствительности к индукторам интерферонов и у 93-х часто болеющих детей (в возрасте от 1 до 15 лет). Результаты исследования представлены в таблице 6.

Интерпретация результатов (по таблице 6):

- По значению полученных показателей ИФН можно судить об иммунореактивности организма;
- Низкая продукция интерферонов является показателем для ИФН-стимулирующей терапии;
- Для эффективного лечения необходим мониторинг показателей ИФН статуса с проведением контрольного исследования через 2,5—3 месяца. О восстановлении ИФН-статуса свидетельствует нормализация его показателей.

Среди синтетических индукторов интерферонов используют высоко- и низкомолекулярные препараты — циклоферон, амиксин, кагоцел, неовир, ридостин. Циклоферон индуцирует синтез ранних ИФН, нарушает репликацию вирусных частиц. Применяется перорально и внутримышечно у детей с 4-х лет. Амиксин индуцирует образование поздних интерферонов, у детей применяется с 7-и лет. Ридостин — препарат природного происхождения, получен из киллерных дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*. Кагоцел — синтезирован на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы и низкомолекулярного полифенола госсипола, выделенного из хлопчатника, также индуцирует образование поздних интерферонов. Согласно инструк-

ции, он может применяться у взрослых и детей с 3-х летнего возраста.

При обследовании детей с рекуррентными заболеваниями наибольшая чувствительность (выраженная и сильная) была выявлена к двум препаратам — кагоцелу и циклоферону. У многих препаратов существуют различные ограничения — в основном они касаются возраста: амиксин и ридостин не применяются у детей младше 7 лет, циклоферон — до 4-х лет, неовир у детей не применяется.

Согласно действующей инструкции, Кагоцел вызывает в организме человека выработку поздних интерферонов, являющихся смесью α - и β -интерферонов, которые обладают высокой противовирусной активностью. Кагоцел вызывает продукцию ИФН практически во всех популяциях клеток, принимающих участие в противовирусном ответе организма: Т- и В-лимфоцитах, макрофагах, гранулоцитах, фибробластах, эндотелиальных клетках. При приеме внутрь Кагоцела титр интерферонов в сыворотке крови достигает максимальных значений через 48 часов, а в кишечнике продукция ИФН отмечается уже через 4 часа. Приоритет изучения данного препарата, а также работы по изучению его эффективности, экспериментальные данные принадлежат отечественным ученым. В НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского изучалась противовирусная активность препарата Кагоцел (2006 г.) в культуре клеток, зараженных высокопатогенным вирусом гриппа А (H5N1), в 2009 г. там же изучалась вирусингибирующая активность препарата вируса гриппа А (H1N1). В обоих случаях доказана высокая эффективность. В 2007—2009 гг. проведены рандомизированные слепые плацебо контролируемые исследования безопасности и эффективности применения препарата Кагоцел для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ в отношении детей старше 6 лет, а затем у детей с 2 до 6 лет. Окончательные результаты исследования были опубликованы в 2011 году [11, 12]. Была доказана высокая противовирусная активность Кагоцела, отсутствие токсичности. На фоне терапии наблюдалось (по сравнению с группой контроля) купирование катаральных симптомов, более ранняя нормализация температуры, уменьшение интоксикации

[11]. Терапевтическая эффективность Кагоцела была подтверждена у детей с обструктивным ларингитом (с осложненным и не осложненным течением), у часто болеющих детей, у детей при вирусных поражениях желудочно-кишечного тракта [12–14].

Заключение

Таким образом, изучение показателей интерферонового статуса и гуморального иммунитета у часто болеющих детей, а также индивидуальной чувствительности лейкоцитов к лекарственному препарату, доказало эффективность выбора препаратов из группы индукторов интерферонов для лечения острых респираторных инфекций у данной категории детей. Назначение противовирусного препарата, индуктора интерферонов Кагоцел для лечения и профилактики острых респираторных инфекций поможет на практике сократить не только сроки заболевания, но и предупредить назначение антибиотиков, которые в последние годы неоправданно часто используются у данной группы детей, формируя повышение сенсбилизации и полипрагазию. Для лечения гриппа и ОРВИ детям в возрасте от 3 до 6 лет назначают Кагоцел в первые два дня по 1 таблетке 2 раза в день, в последующие два дня — по одной таблетке 1 раз в день. Всего на курс — 6 таблеток. Длительность курса — 4 дня. Детям в возрасте от 6 лет и старше назначают в первые два дня по 1 таблетке 3 раза в день, в последующие два дня — по 1 таблетке 2 раза в день. Всего на курс — 10 таблеток, длительность курса — 4 дня.

Литература/References:

1. Ершов Ф.И., Новохватский А.С. Интерферон и его индукторы. — М., Медицина, 1980. — 173 с.
Ershov F.I., Novohvatky A.S. [Interferon and its inducers]. — M., Medicine, 1980. — 173 p. (In Russ.)
2. Соловьев В.Д., Бектемиров Т.А. Интерфероны в теории и практике медицины. — М., Медицина, 1981. — 400 с.
Solovyov V.D., Bektemirov T.A. [Interferon in the theory and practice of medicine]. — M., Medicine, 1981. — 400 p. (In Russ.)
3. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарства). — Москва: «ГЭОТАР-Медиа», 2005. — 368 с.
Ershov F.I., Kiselev O.I. [Interferons and their inducers (from molecules to drugs)]. — Moscow, «GEOTAR Media», 2005. — 368 p. (In Russ.)
4. Иммуный ответ при вирусных инфекциях: Руководство для врачей / под редакцией М.Г.Романцова, Ф.И. Ершова. — Санкт-Петербург, 1998. 67 с.
[The immune response to viral infections: Guidelines for doctors] / edited M.G.Romantsov, F.I. Ershov. — St. Peterburge, 1998. 67 p. (In Russ.)
5. Плейфайер Ж., Чейн Б.М. Наглядная иммунология, 20е издание переработанное и дополненное. — Москва. «Гэотар-Медиа», 2008. — 120 с.
Pleyfeyer G., Cheyne B.M. [Transparent immunology], 20e edition revised and enlarged. — Moscow. «GEOTAR-Media», 2008. — 120 p. (In Russ.)
6. Ершов Ф. И. Система интерферона в норме и при патологии. — М.: «Медицина», 1996. 238 с.
Ershov F.I. [Interferon system in health and disease] — Moscow: «Medicine», 1996. 238 p. (In Russ.)
7. Ершов Ф.И. Интерферон — 2011: сборник научных статей к 80-летию академика РАМН Феликса Ивановича Ершова. — Москва, 2012. — 512 с.
Ershov F.I. [Interferon — 2011: collection of scientific articles on the 80th anniversary of academician Felix Ivanovich Ershov]. — Moscow, 2012. — 512 p. (In Russ.)
8. Савенкова М.С., Савенков М.П., Абрамова Н.А. и др. Опыт лечения пидотимодом часто болеющих детей в условиях поликлиники // Практика педиатра. 2011, октябрь. — С. 53–58.
Savenkova M.S., Savenkov M.P., Abramova N.A. et al. [Treatment experience pidotimodom sickly children in outpatient pediatric practice] // The Practice of Pediatrician. 2011, October. P. 53–58. (In Russ.)
9. Burtis C.A., Ashwood E.R., Bruns D.E. / eds. Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics, 4th ed., St. Louis: Saunders/Elsevier, 2006.
10. Григорян С.С., Арутюнян Р.А. Способ определения индивидуальной чувствительности лейкоцитов крови людей к лекарственному препарату. Патент РФ 2009 г. №2324705.
Grigoryan S.S., Arutyunyan R.A. [The method for determining the sensitivity of the individual human blood leukocytes to the drug]. Patent RF 2009 №2324705. (In Russ.)
11. Харламова Ф.С., Кладова О.В., Учайкин В.Ф., Сергеева Э.М. и др. Возможности применения противовирусного препарата Кагоцел для профилактики и лечения гриппа и других острых респираторных инфекций у часто болеющих детей младшего возраста // Эффективная фармакотерапия. Эпидемиология и инфекции. 2012. №1. С. 26–34.
Kharlamova F.S., Kladova O.V., Uchaikin V.F., Sergeeva E.M. et al. [Possible applications Kagocel antiviral drug for the prevention and treatment of influenza and other acute respiratory infections in frequently ill infants] // Effective Pharmacotherapy. Epidemiology and Infection. 2012. №1. P. 26–34. (In Russ.)
12. Вартамян Р.В., Сергеева Э.М., Чешик С.Г. Оценка терапевтической эффективности препарата Кагоцел у детей младшего и дошкольного возраста с острыми респираторными вирусными инфекциями // Детские инфекции. 2011. №1. С. 36–41.
Vartanian R.V., Sergeeva E.M., Cheshik S.G. [Evaluation of the therapeutic efficacy of the drug Kagocel in infants and preschool children with acute respiratory viral infections] // Baby Infection. 2011. №1. P. 36–41. (In Russ.)
13. Харламова Ф.С., Учайкин В.Ф., Кладова О.В., Фомина В.Л. и др. Лечение и профилактика острых респираторных инфекций у часто болеющих детей // Леч. Врач. 2011, №1. С. 13–20.
Kharlamova F.S., Uchaikin V.F., Kladova O.V., Fomina V.L. et al. [Treatment and prevention of acute respiratory infections in sickly children] // Lech. Doctor. 2011, №1. P. 13–20. (In Russ.)
14. Елкина Т.Н., Пирожкова Н.И., Грибанова О.А., Лиханова М.Г. Комплексная терапия острых респираторных заболеваний у детей дошкольного возраста на педиатрическом участке // Леч. Врач. 2014. — №2.
Elkina T.N., Pyrozhkova N.I., Gribanova O.A., Likhanova M.G. [Combination therapy of acute respiratory infections in children of preschool age in the pediatric area] // Lech. Doctor. 2014. — №2. (In Russ.)