

Профилактическая эффективность препарата рекомбинантного интерферона альфа-2b при бронхиальной астме у детей

¹ Я. И. ЖАКОВ, ² Е. Е. МИНИНА, ² Л. В. МЕДВЕДЕВА

¹ Медицинский институт БУ ВО ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет», г. Сургут, Россия

² ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Челябинск, Россия

Проведено проспективное когортное исследование с целью оценки влияния профилактического курса рекомбинантного интерферона альфа-2b (суппозитории и гель) на клиническое течение и цитоиммунологические показатели индуцированной мокроты у детей с легкой бронхиальной астмой, основным триггером обострения которой являлись острые респираторные вирусные инфекции.

В исследование было включено 40 детей в возрасте от 1 до 7 лет (средний возраст — $4,8 \pm 0,2$ лет), половина из которых получали курс рекомбинантного интерферона альфа-2b по схеме в течение 29 дней. Проводилось цитологическое исследование назального секрета и индуцированной мокроты, мазков из зева и носа на респираторные вирусы методом ПЦР, методом ИФА в мокроте определяли уровни интерлейкина-10, фактора некроза опухоли альфа, интерферона альфа и иммуноглобулина E, на 1-й и 30-й день исследования.

Показано уменьшение количества обострений астмы на фоне острых респираторных инфекций в 4,5 раза. У детей, получивших рекомбинантный интерферон альфа-2b, отмечено уменьшение выраженности аллергического воспаления на уровне слизистых оболочек носа и бронхов. Значительно снизилось как среднее количество эозинофилов в мокроте — в 7,6 раз, так и число детей с эозинофилией мокроты ($\geq 3\%$). Уровень эозинофилов назального секрета через 2 месяца от начала исследования был ниже первоначального на 30%. Параллельно произошло снижение уровня IgE в мокроте на 35% и повышение уровня IL-10 в 1,5 раза. В группе детей, получавших рекомбинантный интерферон альфа-2b, 75% родителей положительно высказались о проведенном курсе. Не было отмечено нежелательных явлений на прием препарата ни в одном случае.

Полученные результаты позволяют рекомендовать применение курса рекомбинантного интерферона альфа-2b у детей с вирус-индуцированной бронхиальной астмой для уменьшения эпизодов обострений, связанных с острыми респираторными заболеваниями.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, индуцированная мокрота, рекомбинантный интерферон альфа-2b

The prophylactic efficacy of a recombinant interferon alfa-2b drug in children with bronchial asthma

¹ Y. I. Zhakov, ² E. E. Minina, ² L. V. Medvedeva

¹ Surgut State University, Surgut, Russia

² South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

A prospective cohort study was conducted to assess the effect of a recombinant interferon alpha-2b prophylactic course on cyto-immunological parameters of induced sputum in children with mild asthma, the main trigger of exacerbation of which was respiratory viral infections.

We examined 40 children aged 1 to 7 years with (mean age — 4.8 ± 0.2 years), half of whom received a course of recombinant interferon alpha-2b. The authors detected respiratory viruses in scrapings from throat and nose (PCR method) and evaluated the different cell counts, also the levels of interleukin-10, tumor necrosis factor alpha, interferon alpha and immunoglobulin E on the 1st and 30th day of the study (ELISA method) were determined in sputum.

The number of asthma exacerbations, triggered by respiratory viral infection, decreased in 4.5 times against. In children who received recombinant interferon alpha-2b the count of sputum eosinophils and the number of children with sputum eosinophilia ($\geq 3\%$) reduced. After two months the level of nasal eosinophils was 30% lower than the start level. The level of IgE in induced sputum decreased by 35%, but the level of IL-10 was increased by 1.5 times. 75% of parents whose children received recombinant interferon alpha-2b, note positive effect of this drug.

There were no adverse events to receive the drug in any case. Thus, the use of recombinant interferon alpha-2b in children with virus-induced asthma to reduce episodes of exacerbations associated with acute respiratory diseases can be recommended.

Keywords: bronchial asthma, children, induced sputum, recombinant interferon alpha-2b

Для цитирования: Я. И. Жаков, Е. Е. Минина, Л. В. Медведева. Профилактическая эффективность препарата рекомбинантного интерферона альфа-2b при бронхиальной астме у детей. Детские инфекции. 2019; 18(3):25-30 <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-3-25-30>

For citation: Y.I. Zhakov, E.E. Minina, L.V. Medvedeva. The prophylactic efficacy of a recombinant interferon alfa-2b drug in children with bronchial asthma. *Det-skie Infektsii=Children's infections*. 2019; 18(3):25-30 <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-3-25-30>

Контактная информация: Жаков Ярослав Игоревич (Yaroslav Zhakov), д.м.н., профессор кафедры детских болезней медицинского института БУ ВО ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет», Тюменская область, г. Сургут; MD, Professor, Professor of the Department of Pediatric Diseases, Medical Institute of Surgut State University, Surgut, Russia; eminina79@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1741-8991>

Эпидемиологические исследования последних лет свидетельствуют о значительном росте во всем мире количества больных бронхиальной астмой (БА), в том числе и в детском возрасте. Международными и национальными программами четко регламентирована ступенчатая базисная (противовоспалительная) терапия

БА в соответствии с тяжестью заболевания и его контролируемостью [1]. Одним из наиболее значимых триггеров обострения астмы в детском возрасте признаны респираторные вирусные инфекции.

В свою очередь дети с БА предрасположены к частым респираторным вирусным инфекциям, что связано с

наличием дисрегуляторных нарушений в системе интерферона (IFN), которые приводят к снижению синтеза всех типов интерферонов (альфа, бета и гамма).

В последние годы активно разрабатываются новые подходы к ведению детей с БА с включением в комплексную терапию препаратов интерферона и их индукторов [2, 3]. Препарат ВИФЕРОН® представляет собой рекомбинантный интерферон-альфа-2b, который выпускается в виде суппозитория, мази, геля; содержит также альфа-токоферола ацетат и аскорбиновую кислоту (суппозитории) в качестве антиоксидантов. Данный препарат официально разрешен фармакологическим комитетом Минздрава России к использованию у детей с периода новорожденности и недоношенных, обладает противовирусным и иммуномодулирующим эффектом. Было показано, что через 3 месяца от начала лечения препаратом интерферона способность к продукции IFN-альфа у большинства детей с БА соответствовала показателям здоровых детей. Установлено, что применение препарата ВИФЕРОН® способствовало уменьшению частоты острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) в 4 раза, а также снижению количества обострений астмы на фоне респираторных инфекций в 3 раза, что положительно влияло на течение основного заболевания [2, 3].

Цель исследования: оценить влияние профилактического курса препарата ВИФЕРОН® (суппозитории и гель) на клиническое течение, клеточный состав и иммунологические показатели индуцированной мокроты у детей с бронхиальной астмой.

Материалы и методы исследования

Проведено проспективное когортное исследование. Наблюдались дети с легкой бронхиальной астмой по мере обращаемости к аллергологу в МАУЗ ОТКЗ ГКБ №1 г. Челябинска за период январь-февраль 2018 г.

Критерии включения: возраст от 1 года до 7 лет, наличие бронхиальной астмы легкой степени тяжести (в соответствии с критериями «Национальной программы», 2017 [1]), отсутствие противопоказаний к применению препарата ВИФЕРОН®, отсутствие терапии препаратами группы цитокинов и их индукторов в течение предыдущих 4 недель до начала исследования, согласие на участие в исследовании (получено информированное согласие родителей на проведение исследования). Критерии исключения: аутоиммунные заболевания, заболевания эндокринной системы (сахарный диабет), тяжелые заболевания системы кроветворения, эпилепсия и другие заболевания ЦНС, вакцинация, обострение БА или острая респираторная инфекция в течение последних 4 недель до начала исследования, базисная терапия БА ингаляционными кортикостероидами.

В исследование было включено 40 детей с БА, которые были рандомизированы на 2 группы:

— первая группа (основная) — 20 пациентов с БА, которым были назначены препараты рекомбинантного интерферона альфа-2b (ВИФЕРОН®) в форме ректальных суппозитория и геля для наружного и местного применения по схеме;

— вторая группа (сравнения) — 20 пациентов с БА, которые не получали препараты рекомбинантного интерферона альфа-2b.

Базисную терапию БА дети в группах 1 и 2 либо не получали, либо получали ее не менее 1 месяца до момента включения в исследования (монтелукаст) и она была сопоставима между группами.

Третью группу (контрольную) составили 10 условно здоровых детей без БА и других атопических заболеваний, которые не получали терапию по поводу профилактики острых респираторных заболеваний в течение последних 3-х месяцев, не были вакцинированы и не болели острой респираторной инфекцией в течение последних 4 недель до начала исследования.

Длительность исследования составила 60 дней. Продолжительность приема профилактического курса препарата ВИФЕРОН в основной группе (группа 1) составила 29 дней. Схема приема: ВИФЕРОН® 150 000 МЕ по 1 суппозиторию 2 раза в сутки (утро и вечер) в течение 5 дней (1 профилактический курс), затем перерыв в применении препарата 5 дней и повторный курс по 1 суппозиторию 2 раза в сутки (утро и вечер) в течение 5 дней. Далее профилактический поддерживающий курс препаратом ВИФЕРОН® гель 36 000 МЕ: по 0,5 мл 2 раза в сутки (утро и вечер) на слизистую носа и/или небных миндалин ежедневно в течение 14 дней.

На всех детей во время визитов заполнялась персональная анкета. Дети были осмотрены аллергологом в первый день, на 30 ± 2 и 60 ± 2 день; через 3 месяца от начала исследования проводился сбор информации путем телефонного разговора, а также была заполнена анкета удовлетворенности результатами лечения по шкале Integrative Medicine Patient Satisfaction Scale (ImpSS) в группе, получавших препарат интерферона.

В первый день, на 30 ± 2 день и на 60 ± 2 день от начала исследования проводилось цитологическое исследование назального секрета и индуцированной мокроты (ИМ) (окраска по Романовскому Д.Л., с подсчетом клеточных элементов не менее чем в 10 полях зрения, не менее 200 клеток, результат отображался в процентах). Индукция мокроты проводилась по разработанному нами способу с использованием гипертонического раствора хлорида натрия [4]. В ИМ также определяли методом ИФА следующие иммунологические показатели: интерлейкина — 10 (IL-10), фактора некроза опухоли альфа (TNF-α), интерферона альфа (IFN-α) и иммуноглобулина E (IgE) (тест-системы производства ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск), а также белка.

Все иммунологические показатели были пересчитаны на единицу белка. В контрольной группе данные исследования проводились однократно.

Всем детям проводилось исследование мазков из ротоглотки и полости носа методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации с использованием набора реагентов «АмплиСенс ОРВИ-скрин-FL» (производитель ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Россия) для выявления возбудителей острых респираторных вирусных инфекций человека (ОРВИ): РНК респираторно-синцитиального вируса (human Respiratory Syncytial virus — hRSv), метапневмовируса (human Metapneumovirus — hMpv), вирусов парагриппа 1,2,3 и 4 типов (human Parainfluenza virus-1-4 — hPiv), коронавирусов (human Coronavirus — hCov), риновирусов (human Rhinovirus — hRv), ДНК аденовирусов групп В, С и Е (human Adenovirus В, С, Е — hAdv), и бокавируса (human Bocavirus — hBov). Дети первой и второй групп были обследованы двукратно на первый и на 30 ± 2 день, группа контроля — однократно.

Для статистической обработки материала использовалась прикладная программа SPSS Statistics 17.0. Для нормально распределенных данных рассчитывались среднее и ошибка средней ($M \pm SE$). Оценка межгрупповых различий при нормальном распределении признака производилась с использованием t-критерия Стьюдента; для категориальных переменных использовали критерий χ^2 и точный критерий Фишера. Для всех видов анализов статистически достоверными считались значения $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В группе наблюдения количество эпизодов острой респираторной инфекции (ОРИ) за последний год в среднем составило $6,4 \pm 0,8$, при этом $3,2 \pm 0,4$ эпизода протекали с обострением БА; в группе сравнения — $6,2 \pm 0,52$, при этом $2,8 \pm 0,4$ эпизода протекали с обострением БА. Средняя продолжительность одного эпизода респираторной инфекции на момент первого осмотра в группе наблюдения составляла $11,0 \pm 0,9$ дней, в группе сравнения — $9,6 \pm 0,6$, в то время как в группе контроля — $10,0 \pm 0,9$ ($p > 0,05$).

За первые 30 дней исследования в группе наблюдения заболели ОРИ 9 человек, при этом у 5 детей респираторная инфекция послужила триггером обострения БА. За второй месяц исследования (с 30-го по 60-го день) также заболели 9 человек, но обострение БА на фоне ОРИ было только у одного ребенка, что достоверно меньше, чем за первый месяц ($p < 0,05$). В группе сравнения за первые 30 дней перенесли ОРИ 13 человек, при этом 4 эпизода респираторной инфекции сопровождались обострением основного заболевания. В течение второго месяца респираторную инфекцию также перенесли 13 человек с обострением БА у 6 из

них, что достоверно выше, чем соответствующий показатель в группе, получавших профилактический курс препаратом ВИФЕРОН® ($p < 0,05$).

Средняя длительность температурного периода во время ОРИ на момент первого осмотра в группе наблюдения была $3,1 \pm 0,3$ дня (с лихорадкой $38,3 \pm 0,8^\circ\text{C}$), в группе сравнения — $3,0 \pm 0,2$ дня ($38,4 \pm 0,8^\circ\text{C}$), в группе контроля — $3,1 \pm 0,3$ дня ($38,6 \pm 0,4^\circ\text{C}$) ($p > 0,05$). Не получено достоверных отличий между группами по данным показателям ни на 30-й, ни на 60-й день исследования, а также по частоте использования антибактериальных препаратов.

Длительность кашля при респираторных заболеваниях на момент первого осмотра в группе наблюдения в среднем составляла $17,8 \pm 3,1$ дня, в группе сравнения — $14,1 \pm 2,6$ дня, а группе контроля — $9,7 \pm 2,3$ дня. Через 30 дней в группе 1 (получавших профилактический курс интерферона) длительность кашля уменьшилась и составила в среднем $9,2 \pm 2,4$ дня; через 60 дней — $7,9 \pm 0,6$ дней ($p < 0,05$). В группе сравнения через 30 дней средняя продолжительность кашля составила $10,4 \pm 1,9$ дней; через 60 дней — $10,6 \pm 1,7$ дней, что достоверно дольше, чем в группе наблюдения ($p < 0,05$).

Вирусологическое исследование мазков из ротоглотки и полости носа в 1 группе (группа наблюдения) позволило идентифицировать возбудителя в 6 случаях (30%): риновирус у 5 детей (83,3%), вирус парагриппа IV типа у 1 ребенка (16,7%). Количество детей в группе сравнения, у которых определялись вирусы, составило 35% (7 случаев): риновирус — 5 (71,4%), метапневмовирус — 1 (14,3%), коронавирус — 1 (14,3%). В исследовании, где спектр возбудителей определяли у детей при обострения БА на фоне респираторной инфекции [5, 6], также наиболее часто выделялся риновирус (более чем у 2/3 детей). Как было показано Le Souëf P., реснитчатые эпителиальные клетки дыхательных путей у пациентов с БА при инфицировании риновирусом-С имеют дефект в способности продуцировать IFN- β . Риновирус-С, по-видимому, способен влиять на врожденный иммунный ответ, что может быть причиной персистирующего течения БА [6, 7].

В динамике через 30 дней вирус продолжал определяться у одного ребенка в группе наблюдения (риновирус), в группе сравнения — не был обнаружен. У 3 детей группы наблюдения, имевших катаральные симптомы за этот период, выделены респираторно-синцитиальный вирус (у 2 человек) и в одном случае — метапневмовирус, а в группе сравнения — у одного ребенка (коронавирус). В группе контроля вирус выделен у одного ребенка (риновирус). Учитывая обнаружение вирусов у детей без признаков респираторного заболевания на момент исследования и элиминацию вирусов в динамике в большинстве случаев в обеих группах, по-видимому, следует рассматривать данный факт как транзитное носительство. По данным исследования Jariti T.,

Таблица 1. Уровень эозинофилов назального секрета (%) у детей в исследуемых группах, $M \pm SE$
Table 1. Percentage of nasal eosinophil (%) in children in the studied groups, $M \pm SE$

Показатели	Группа 1 n = 20	Группа 2 n = 20	Группа контроля n = 10	p
Эозинофилы/Eosinophils, %, 1 день	10 ± 4,6	7,9 ± 3,9	1,4 ± 1,0	
Эозинофилы/Eosinophils, %, 30 день	2,1 ± 0,8*	9,0 ± 4,5	—	1–2 = 0,04
Эозинофилы/Eosinophils, %, 60 день	7,0 ± 2,7	15,1 ± 5,7	—	1–2 = 0,04

* — $p < 0,05$ между показателями в 1-й и 30-й день

Таблица 2. Цитологические показатели индуцированной мокроты в исследуемых группах, $M \pm SE$
Table 2. Cytological indices of induced sputum in the studied groups, $M \pm SE$

Показатели	Группа 1 n = 20	Группа 2 n = 20	Группа контроля n = 10	p
Эозинофилы/Eosinophils, %, 1 день	2,9 ± 0,87	2,2 ± 0,97	0	1,2–к < 0,05
Эозинофилы/Eosinophils, %, 30 день	0,68 ± 0,27*	2,4 ± 1,0	—	1–2 = 0,01
Эозинофилы/Eosinophils, %, 60 день	0,38 ± 0,14**	2,1 ± 0,8	—	1–2 = 0,005
Нейтрофилы/Neutrophils, %, 1 день	76,0 ± 4,5	69,5 ± 3,6	35,9 ± 3,2	1,2–к < 0,05
Нейтрофилы/Neutrophils, %, 30 день	65,0 ± 5	78,1 ± 3,3	—	1–2 < 0,05
Нейтрофилы/Neutrophils, %, 60 день	60,0 ± 6,2**	76,5 ± 3,2	—	1–2 = 0,006
Макрофаги/Macrophages, %, 1 день	18,0 ± 4,6	26,1 ± 3,2	59 ± 4,6	1,2–к < 0,05
Макрофаги/Macrophages, %, 30 день	32 ± 4,8*	17,6 ± 3,2	—	1–2 < 0,05
Макрофаги/Macrophages, %, 60 день	37 ± 6,3**	19,5 ± 3,1	—	1–2 = 0,005
Лимфоциты/Lymphocytes, %, 1 день	1,95 ± 0,05	2,1 ± 0,1	2,1 ± 0,17	
Лимфоциты/Lymphocytes, %, 30 день	2 ± 0,00	1,9 ± 0,1	—	
Лимфоциты/Lymphocytes, %, 60 день	1,9 ± 0,15	1,9 ± 0,8	—	

* — $p < 0,05$ между показателями в 1-й и 30-й день; ** — $p < 0,05$ между показателями в 30-й и 60-й день

бронхиолит, индуцированный респираторно-синцитиальным вирусом, может повреждать дыхательные пути, способствуя обструкции дыхательных путей и рецидивирующим хрипам. Риновирус, вероятно, вызывает меньше структурных повреждений, но в то же время более значим в развитии астмы и одышки у детей раннего возраста. Оба вируса способствуют развитию более тяжелых обструктивных заболеваний и повышают риск прогрессирования астмы [8].

На момент начала исследования эозинофилия назального секрета ($\geq 5\%$) выявлена у 5 детей из группы 1 (25%) и у 7 детей из группы 2 (35%, $p > 0,05$). Через 30 дней количество детей с эозинофилией назального секрета между группами достоверно отличалось (20% и 50% соответственно, $p = 0,047$). В группе 1 отмечено как уменьшение количества детей с эозинофилией, так

и значительное снижение среднего уровня эозинофилов (табл.1).

К 60-му дню исследования средний уровень эозинофилов назального секрета в группе 1 был ниже первоначального на 30%, в то время как в группе 2 — вырос почти в 2 раза.

При анализе клеточного состава индуцированной мокроты (ИМ) (табл. 2) также выявлено значительное снижение в динамике уровня эозинофилов в группе детей, получающих ВИФЕРОН®, причем в отличие от эозинофилов назального секрета, снижение продолжалось и от 30-го к 60-му дню (к 30-му дню в 4,3 раза, к 60-му — в 7,6 раза). Количество детей с эозинофилией ИМ ($\geq 3\%$) в группе 1 уменьшилось с 35% до 0% ($p = 0,004$), в группе 2 — увеличилось с 25% до 30% ($p_{1-2} = 0,008$). Kikkawa Y. с соавт. изучали влияние IFN- α на эозинофилию дыхательных путей на модели астмы у морских сви-

Таблица 3. Иммунологические показатели индуцированной мокроты в исследуемых группах, $M \pm SE$
Table 3. Immunological indicators of induced sputum in the studied groups, $M \pm SE$

Показатели	Группа 1 $n = 20$	Группа 2 $n = 20$	Группа контроля $n = 10$	p
TNF- α , пг/г белка, 1 день	0,61 \pm 0,6	0,53 \pm 0,1	0,78 \pm 0,2	
TNF- α , пг/г белка, 30 день	0,67 \pm 0,2	1,2 \pm 0,44*	—	
IFN- α , пг/г белка, 1 день	4,33 \pm 1,1	6,89 \pm 1,59	7,24 \pm 2,89	
IFN- α , пг/г белка, 30 день	5,33 \pm 1,25	8,71 \pm 2,44	—	
IL-10, пг/г белка, 1 день	0,78 \pm 0,14	0,56 \pm 0,14	1,61 \pm 0,8	1,2-к < 0,05
IL-10, пг/г белка, 30 день	1,16 \pm 0,38*	0,93 \pm 0,18	—	
IgE, МЕ/г белка, 1 день	0,7 \pm 0,21	0,81 \pm 0,36	0,42 \pm 0,19	1,2-к < 0,05
IgE, МЕ/г белка 30 день	0,45 \pm 0,4*	0,94 \pm 0,37	—	

* — $p < 0,05$ между показателями в 1-й и 30-й день

нок с введением IFN- α в дыхательные пути или без него и показали, что IFN- α ингибировал рекрутирование эозинофилов в стенку трахеи и уменьшал гиперреактивность дыхательных путей у сенсibilизированных морских свинок [9].

Содержание нейтрофилов в ИМ на фоне курса препарата ВИФЕРОН® достоверно снизилось к 60-му дню исследования, в то время как в группе сравнения несколько увеличилось. В свою очередь количество макрофагов за время исследования увеличилось в группе 1 в 2 раза ($p < 0,05$), значимо не изменившись в группе 2 ($p_{1-2} < 0,05$). Аналогичные изменения — повышение количества макрофагов и снижение эозинофилов в ИМ у детей с БА, были выявлены на фоне применения индуктора интерферона «Амиксин», а также показано его положительное влияние на параметры спирометрии и уровень провоспалительных цитокинов в мокроте [3].

При исследовании иммунологических показателей ИМ (табл. 3) в обеих группах детей с БА выявлено низкое содержание IL-10 — в 2 раза меньше относительно группы контроля. В динамике в группе, получавших препарат ВИФЕРОН®, данный показатель увеличился в 1,5 раза ($p < 0,05$), но при этом не достиг уровня группы контроля. Рядом работ показано, что IL-10 способен подавлять аллергический ответ, а снижение продукции IL-10 коррелирует с формированием тяжелой астмы. Сохраняющееся снижение уровня IL-10 позволяет предположить, что аллергическое воспаление может продолжаться даже в период клинической ремиссии БА [1, 10].

Повышение уровня IgE считают основным биомаркером при БА [1, 6], что объясняет его высокий уровень в ИМ детей 1 и 2 группы (в 2 раза больше относительно группы контроля ($p < 0,05$)). На фоне применения препарата ВИФЕРОН® отмечалось достоверное снижение его уровня ($p < 0,05$), что с одновременным уменьшени-

ем содержания эозинофилов в назальном секрете и ИМ свидетельствует и об уменьшении выраженности аллергического воспаления, которое является наиболее устойчивой характеристикой при БА [5].

При определении уровня IFN- α в ИМ мы не выявили значимых различий между группами как в начале исследования, так и в динамике через 30 дней. Следует отметить, что нет исследований, изучающих корреляцию содержания IFN- α в мокроте и в периферической крови и данный показатель не отражает способности к индуцированной продукции IFN- α .

TNF- α является основным провоспалительным цитокином. В то же время не обнаружено отличий в его содержании между всеми группами в первый день исследования. В группе 1 его содержание в ИМ существенно не изменилось после проведенного профилактического курса интерфероном, но, свою очередь было зафиксировано двукратное нарастание в группе 2 ($p < 0,05$).

В группе детей, получавших ВИФЕРОН®, ни в одном случае не было отмечено нежелательных явлений и побочных реакций на препарат. Оценка удовлетворенности результатами лечения осуществлялась по шкале Integrative Medicine Patient Satisfaction Scale (ImpSS) родителями и состояла из 5 пунктов. Полную удовлетворенность от проведенного профилактического курса высказали 20% родителей, были удовлетворены — 55%, отнеслись нейтрально — 25%, негативных ответов (неудовлетворен и крайне неудовлетворен) не было.

Заключение

Таким образом, проведенное исследование продемонстрировало положительный эффект профилактического курса препаратом ВИФЕРОН® на клинико-лабораторные показатели при бронхиальной астме у детей. Показано уменьшение количества обострений

астмы на фоне возникающей респираторной инфекции в 4,5 раза, а также уменьшение длительности кашля более чем на 30% относительно группы сравнения.

У детей, получивших ВИФЕРОН®, отмечено уменьшение выраженности аллергического воспаления на уровне слизистых оболочек (по результатам цитологии носового секрета и анализа индуцированной мокроты). За время исследования значительно снизилось как среднее количество эозинофилов в ИМ — в 7,6 раз, так и число детей с эозинофилией мокроты ($\geq 3\%$). Уровень эозинофилов назального секрета через 2 месяца от начала исследования был ниже первоначального на 30%. Параллельно произошло снижение уровня IgE в мокроте на 35% и повышение уровня IL-10 в 1,5 раза, что также свидетельствует об уменьшении выраженности аллергического воспаления.

В группе детей, получавших ВИФЕРОН®, 75% родителей положительно высказались о проведенном курсе. Не было отмечено нежелательных явлений на прием препарата ни в одном случае.

Полученные результаты позволяют рекомендовать применение курса рекомбинантного интерферона альфа-2b у детей с вирус-индуцированной бронхиальной астмой для уменьшения эпизодов обострений, связанных с острыми респираторными заболеваниями.

Литература/References:

1. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». М.: Оригинал-макет. 2015:160. The national program «Children bronchial asthma: strategy of treatment and prevention». Moscow: Original-maket. 2015:160. (in Russ)
2. Зайцева О.В. Лечение и профилактика вирусиндуцированной бронхиальной астмы у детей. Эффективная фармакотерапия. 2016; 7: 8–11. Zaytseva O.V. Treatment and prevention of virus-induced bronchial asthma in children. *Effektivnaya Farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2016; 7: 8–11. (in Russ)
3. Жаков Я.И., Минина Е.Е., Медведева Л.В. Влияние тилорона на цитоиммунологические показатели индуцированной мокроты и частоту обострений бронхиальной астмы, обусловленных респираторной вирусной инфекцией. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2017; 62(2): 65–70. Zhakov Ya.I., Minina E.E., Medvedeva L.V. The effect of tilorone on the cytoimmunological parameters of induced sputum and on the frequency of asthma exacerbations caused by respiratory viral infection. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii*. 2017; 62(2): 65–70. (in Russ). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2017-62-2-65-70>
4. Куличков В.И., Мизерницкий Ю.Л., Рыбакова О.Г., Минина Е.Е., Жаков Я.И. Пат. 2364341 РФ Способ получения индуцированной мокроты у детей для оценки степени и характера воспаления слизистой бронхов. №2008116364; опубл. 20.08.2009; 23; 10. Kulichkov V.I., Mizernickij Yu.L., Rybakova O.G., Minina E.E., Zhakov Ya.I. Pat. 2364341. Method of induced sputum sampling in children to estimate severity and nature of bronchial mucosa inflammation. №2008116364; publ. 20.08.2009; 23; 10. (in Russ)
5. Жаков Я.И., Минина Е.Е., Медведева Л.В. Воспалительные фенотипы при обострении вирус-индуцированной бронхиальной астмы у детей и их изменение в динамике. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2015; 60(4): 229. Zhakov Ya.I., Minina E.E., Medvedeva L.V. Phenotypes in exacerbation of virus-induced asthma in children and their changes in dynamics. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii*. 2015; 60(4): 229. (in Russ).
6. Bjerregaard A., Laing I., Poulsen N., Backer V., Sverrild A., Fally M., Khoo S.-K., Barrett L., Baltic S., Thompson P., Chidlow G., Sikazwe C., Smith D.W., Bochkov Y.A., Le Souëf P., Porsbjerg C. Characteristics associated with clinical severity and inflammatory phenotype of naturally occurring virus-induced exacerbations of asthma in adults. *Respir Med*. 2017; 123:34–41. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.12.010>.
7. Le Souëf P. Viral infections in wheezing disorders. *Eur Respir Rev*. 2018; 5; 27(147):170133. <https://doi.org/10.1183/16000617.0133-2017>.
8. Jartti T., Gern J.E. Role of viral infections in the development and exacerbation of asthma in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 140(4):895–906. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.08.003>.
9. Kikkawa Y., Sugiyama K., Obara K., Hirata H., Fukushima Y., Toda M., Fukuda T. Interferon-alpha inhibits airway eosinophilia and hyperresponsiveness in an animal asthma model. *Asia Pac Allergy*. 2012; 2(4):256–63. <https://doi.org/10.5415/apallergy.2012.2.4.256>.
10. Tomiita M., Campos-Alberto E., Shima M., Namiki M., Sugimoto K., Kojima H., Watanabe H., Sekine K., Nishimuta T., Kohno Y., Shimojo N. Interleukin-10 and interleukin-5 balance in patients with active asthma, those in remission, and healthy controls. *Asia Pac Allergy*. 2015; 5(4):210–5. <https://doi.org/10.5415/apallergy.2015.5.4.210>.

Информация о соавторах:

Минина Елена Евгеньевна (Elena Minina), к.м.н., ассистент кафедры факультетской педиатрии им. Н.С. Тюриной ЮУГМУ Минздрава России, Челябинск; eminina79@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1405-251X>

Медведева Лариса Валентиновна (Larisa Medvedeva), к.м.н., ассистент кафедры факультетской педиатрии им. Н.С. Тюриной ЮУГМУ Минздрава России, Челябинск; larisa-medved@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1906-8465>

Статья поступила 24.06.2019

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

Conflict of interest: The authors confirmed the absence conflict of interest, financial support, which should be reported.