

О. А. Юхименко¹, А. А. Руденко¹, А. А. Стасенко²,
В. Л. Дембицкий³, Т. В. Стеценко³, Д. В. Самарин⁴,
С. А. Писоцкая⁴, П. О. Дмитревский⁴, Н. А. Зеленая⁵,
А. В. Лисовец⁶, М. Ю. Мыка⁶, Д. А. Колган⁷

**СОСТОЯНИЕ ИНТЕРФЕРОНОГЕНЕЗА У ДЕТЕЙ
С ИНФЕКЦИОННО-АССОЦИИРОВАННЫМ
РЕЦИДИВИРУЮЩИМ ОБСТРУКТИВНЫМ БРОНХИТОМ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ АКТИВНОСТИ
РЕПЛИКАТИВНОГО ПРОЦЕССА ВОЗБУДИТЕЛЕЙ
ПЕРСИСТИРУЮЩИХ ИНФЕКЦИЙ**

*ГУ «Институт эпидемиологии и инфекционных болезней
имени Л. В. Громашевского НАМН Украины», г. Киев, Украина¹,*

*ГУ «Национальный институт хирургии и трансплантологии
имени А. А. Шалимова» НАМН Украины²,*

*Детская клиническая больница № 8 Шевченковского района г. Киева,
Украина³,*

*Частное высшее учебное заведение «Киевський медичинський університет
Української асоціації народної медицини» г. Киев, Украина⁴,*

*КНП «Центр первичної медико-санітарної допомоги № 1
Святошинського району г. Києва», Украина⁵,*

*Детська клінічна лікарня № 5 Святошинського району г. Києва⁶,
Національний медичинський університет ім. А. А. Богомольця. г. Київ⁷*

Проведено изучение состояния интерфероногенеза у детей с инфекционно-ассоциированным, аллергическим рецидивирующим обструктивным бронхитом (РОБ) в зависимости

ти от активности репликативного процесса возбудителей персистирующих инфекций. Было обнаружено, что интенсивность репликации EBV в слюне у детей с инфекционно-ассоциированным РОБ во время обострения, превышает таковые уровни у детей с аллергическим вариантом РОБ и детей с неотягощенным по бронхо-легочным заболеваниям анамнезом. Показано, что средние уровни интерферона альфа в слюне детей с инфекционно-ассоциированным РОБ во время обострения и детей с неосложненным по бронхо-легочными заболеваниями анамнезом на фоне острых респираторных инфекций (ОРИ) были достоверно выше, чем у детей с аллергическим генезом бронхообструкции ($p < 0,01$). Также было показано, что у детей с аллергическим механизмом развития РОБ наблюдались достоверно более низкие уровни интерферона гамма, чем у детей других двух групп ($p < 0,01$).

Ключевые слова: дети, рецидивирующий обструктивный бронхит, инфекции.

**O. A. Yukhimenko, A. A. Rudenko, A. A. Stasenko,
V. L. Dembitsky, T. V. Stetsenko, D. V. Samarin,
S. A. Pisotskaya, P. O. Dmitrevsky, N. A. Zelenaya,
A. V. Lisovets, M. Yu. Myka, D. A. Kolgan**

**THE STATE OF INTERFERON PRODUCTION
IN CHILDREN WITH INFECTION-ASSOCIATED RECURRENT
OBSTRUCTIVE BRONCHITIS, DEPENDING
ON THE ACTIVITY OF THE REPLICATION PROCESS
OF PERSISTENT INFECTIOUS AGENTS**

It was performed study of the state of interferon production in children with infection-associated, allergic recurrent obstructive bronchitis (ROB) depending on the activity of the replication process of persistent infections. It was found that the intensity of EBV replication in the saliva of children with infection-associated ROB during acute exceeds those levels in children with allergic variant ROB and children without a history on the broncho-pulmonary disease. It is shown that the average levels of interferon-alpha in the saliva of children with infection-associated ROB during acute and children with uncomplicated by broncho-pulmonary diseases history during of the acute respiratory infections (ARI) were significantly higher than in children with allergic genesis of bronchial obstruction ($p < 0.01$). It was also shown that children with allergic mechanism ROB have significantly lower levels of gamma interferon than in children of other two groups ($p < 0,01$).

Key words: children, recurrent obstructive bronchitis, infections.

Интерфероны являются группой молекул, относящихся к цитокинам, которые обеспечивают межклеточное взаимодействие [2]. На сегодняшний день выделяют несколько классов интерферонов, отличающиеся между собой клетками-продуцентами, поверхностными рецепторами через которые осуществляется реализация биологических эффектов и самими эффектами, возникающими в результате их воздействия на структуры организма человека [7]. Наибольшее значение среди этих биологических веществ имеют интерфероны альфа и гамма [1, 3].

Интерфероны альфа или интерфероны I класса продуцируются в ответ на вирусные инфекции, они воздействуют на клетки, окружающие клетку, инфицированную вирусами, тем самым, индуцируя их временную неязвимость вирусами [9].

Учитывая, что продукция интерферонов этого класса не требует участия Т-лимфоцитов, интерфероны альфа относятся к системе врожденного неспецифического противовирусного врожденного иммунитета [2].

Интерферон гамма продуцируется активированными Т-хелперами и влияет на макрофаги, Т-лимфоциты, повышая их функциональную активность [8]. Соответственно, увеличение продукции интерферона гамма указывает на активацию клеточного звена приобретенного специфического иммунитета [7, 9]. Таким образом, оценивая продукцию интерферонов тех или иных классов можно оценить активацию систем врожденного или приобретенного иммунитета в организме во время реализации тех или иных патологических процессов [2].

□ В помощь практикующему врачу

Возбудители персистирующих инфекций (HSV, EBV, CMV и других) пребывают в организме пожизненно, для этих возбудителей характерна смена состояний активного размножения (репликации) и отсутствия выраженной активности (латенция). Активное размножение данных микроорганизмов создает дополнительную антигенную нагрузку на иммунную систему, тем самым, повышая её активность. Благодаря этому данная группа патогенов может не только воздействовать на организм человека путем реализации собственных болезнетворных свойств, но и оказывать влияние на течение других инфекций параллельно протекающих в организме человека [6, 8].

Рецидивирующий обструктивный бронхит (РОБ) является одной из важнейших заболеваний детского возраста [4]. Ежегодно тысячам детей в Украине устанавливается этот диагноз. Как было установлено в ходе предыдущих исследований, можно выделить две основные формы РОБ у детей – инфекционно-ассоциированную и аллергическую [4]. У подавляющего большинства пациентов диагностика бронхообструктивного синдрома (БОС) осуществляется врачом на основании жалоб, данных анамнеза, результатов объективного исследования, поэтому она во многом субъективна и зависит от квалификации врача. Применение лабораторных методов диагностики может улучшить объективность установления этого диагноза.

Цель исследования

Целью нашей работы было изучение состояния интерферогенеза у детей с инфекционно-ассоциированным, аллергическим рецидивирующим обструктивным бронхитом в зависимости от активности репликативного процесса возбудителей персистирующих инфекций и интенсивности бронхообструктивного синдрома.

Объект и методы исследования

Исследование состояло из двух этапов. На первом из которых было сформировано группы детей с инфекционно-ассоциированным рецидивирующим обструктивным бронхитом, с РОБ аллергического генеза и группу детей с неосложненным по бронхо-легочными заболеваниями анамнезом. В группу детей с инфекционно-ассоциированным РОБ вошло 134 ребенка, группу детей с аллергическим генезом заболевания составили 115 пациентов, в группу сравнения вошли 105 детей.

На втором этапе было проведено определение репликативной активности EBV, CMV, HSV в слюне во время обострения РОБ или во время проявлений острой респираторной инфекции (ОРИ) для детей группы сравнения с одновременным определением содержания в слюне интерферонов альфа и гамма, проведением спиromетрии.

Для определения интерферонов альфа и гамма использовали тест-системы ИФА для количественного определения производства «Вектор-Бест» (Россия, г. Новосибирск). Регистрация результатов цветной ИФА-реакции происходила с помощью фотометра вертикального сканирования (ИФА-ридера). Интенсивность реакции прямо пропорциональна количеству специфических антигенов в биопробе [5].

При определении распространенности репликации EBV, CMV, HSV вирусов у детей с инфекционно-ассоциированным, аллергическим рецидивирующим обструктивным бронхитом во время рецидива обструктивного бронхита и детей группы сравнения на фоне ОРИ было установлено, что репликация EBV в слюне определялась у 16 детей (11,94 %) с инфекционно-ассоциированным РОБ, что было достоверно выше ($p < 0,01$) чем показатели детей других групп – 5 больных (4,35 %) с РОБ аллергического генеза и 5 детей (4,76 %) в группе сравнения. В то же время было показано отсутствие достоверных различий в распространенности репликации CMV, HSV в слюне между детьми всех групп.

Среднее содержание интерферонов альфа и гамма в слюне детей исследуемых групп в зависимости от репликации EBV приведено в таблице.

Показано, что средние уровни интерферона альфа в слюне детей с инфекционно-ассоциированным РОБ во время обострения бронхообструктивного синдрома и детей с неосложненным по бронхо-легочными заболеваниями анамнезом на фоне развития острых респираторных инфекций были достоверно выше, чем у детей с аллергическим генезом бронхообструктивной ($p < 0,01$).

Эти различия наиболее вероятно связаны с различиями в этиологии развития приступа БОС. Так, у детей с инфекционно-ассоциированным РОБ и детей группы сравнения острые проявления заболевания соответствуют развитию острой вирусной инфекции респираторного тракта, тогда как у детей с аллергическим ва-

Таблица. Среднее содержание интерферонов альфа и гамма в слюне детей с инфекционно-ассоциированным, аллергическим рецидивирующим обструктивным бронхитом во время рецидива обструктивного бронхита и детей группы сравнения на фоне ОРВИ в зависимости от репликации EBV

Группы детей			IFN-α	IFN-γ	P
			1	2	
EBV	Группа 1	+	22,92 ± 1,12	19,31 ± 0,46	p ₂ < 0,05
		-	21,49 ± 0,81	16,63 ± 0,52	
	Группа 2	+	17,84 ± 1,68	6,12 ± 0,43	p ₂ < 0,05
		-	16,98 ± 0,62	4,94 ± 0,29	
	Группа 3	+	21,90 ± 2,08	12,63 ± 0,91	
		-	20,1 ± 0,71	11,69 ± 0,50	

Примечание: группа 1 – дети с инфекционно-ассоциированным РОБ; группа 2 – дети с аллергическим РОБ; группа 3 – дети с неотягощенным по бронхолегочным заболеваниям анамнезом.

риантом заболевания наиболее вероятно имеет место реализация аллергического процесса в респираторном тракте не связанного с инфекцией. Не было выявлено достоверных различий в уровнях интерферона альфа в зависимости от репликации EBV.

При определении средних уровне интерферона гамма в слюне было также установлено различия между детьми исследуемых групп. Так, у детей с аллергическим механизмом развития РОБ наблюдались достоверно более низкие уровни этого цитокина, чем у детей других двух групп (p < 0,01). Эти различия можно объяснить с позиции различий этио-патогенеза этих заболеваний. Так, развитие инфекций сопровождается активацией клеточного звена иммунитета, маркером чего является повышение уровня интерферона гамма, тогда как аллергический процесс по своей сути носит независимый от инфекции характер [2].

В то же время, развитие проявлений бронхообструктивного синдрома в сочетании с репликацией EBV сопровождался более высокими уровнями интерферона гамма в слюне в группах детей с инфекционно-ассоциированным и аллергическим вариантами РОБ, чем у детей, в которых репликация этого вируса в слюне не определялась. Эти различия отсутствовали у детей с неотягощенным по бронхо-легочными заболеваниями анамнезом, которые имели проявления острой респираторной инфекции. Объяснением полученных данных могут служить различия в характере воспалительного процесса у детей исследуемых групп. Так, для детей с инфекционно-ассоциированным и аллергическим вариантами РОБ присуще развитие хронического воспалительного процесса респираторного тракта, тогда как развитие респираторной инфекции у де-

тей с неотягощенным по бронхо-легочной патологии анамнезом был острым, ограниченным во времени процессом. Соответственно, репликация EBV могла реализовать себя только при условии развития у пациента хронического воспаления, тогда как ее влияние на острые процессы был значительно ограничен.

Таким образом, показано существование достоверных различий в распространенности репликации EBV у детей с инфекционно-ассоциированным и аллергическим РОБ, а также детей с неотягощенным по бронхо-легочными заболеваниями анамнезом.

Продукция интерферона альфа у детей с инфекционно-ассоциированным РОБ в периоде обострения была достоверно выше, чем у детей с аллергическим вариантом заболевания. Она соответствовала показателям детей с неотягощенным по бронхо-легочными заболеваниями анамнезом при развитии ОРВИ, что указывает на респираторные вирусы, как наиболее вероятные этиологические факторы развития заболеваний у этих детей.

Более высокая интенсивность продукции интерферона гамма у детей, с РОБ у которых в слюне определялась активная репликация EBV указывает на значение этого возбудителя как стимулятора длительной иммунного ответа реализующегося при наличии хронических воспалительных процессов в организме.

Перспективы дальнейших исследований

Необходимо дальнейшее изучение процессов интерфероногенеза у детей с рецидивирующим обструктивным бронхитом в зависимости от влияния дополнительных факторов, модифицирующих иммунный ответ.

■ В помощь практикующему врачу

Литература

1. Индукторы эндогенного интерферона в лечении вирусных инфекций. Результаты клинических испытаний нового индуктора интерферона – препарата Кагоцел / Ф. И. Ершов, В. Г. Нестеренко, А. Н. Ловенецкий. – М., 2006. – 24 с.

2. Кетлинский, С. А. Цитокины / С. А. Кетлинский, А. С. Симбирцев. – М.: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2008. – 550 с.

3. Луцкий, А. А., Жирков А. А., Лобзин Д. Ю. и др. Интерферон-γ: биологическая функция и значение для диагностики клеточного иммунного ответа // Журнал инфектологии. – 2015. – Т. 7, № 4. – С. 10–22.

4. Особливості вірус-асоційованого рецидивуючого бронхо-обструктивного синдрому у дітей / Д. В. Самарін, О. О. Юхименко // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. – Київ, 2012. – Вип. 21, кн. 4. – С. 149–153.

5. Рябичева, Т. Г. Определение цитокинов методом иммуноферментного анализа / Т. Г. Рябичева, Н. А. Вараксин, Н. В. Тимофеева, М. Ю. Рукавишников // Новости «Вектор-Бест». – 2004. – № 4(34).

6. Харламова, Ф. С. Вирусы семейства герпеса и иммунитет // Детские инфекции. – 2006. – Т. 5, № 3. – С. 3–10.

7. Brownlie, R. J. T cell receptor signalling networks: branched, diversified and bounded / R. J. Brownlie, R. Zamoyska // Nat Rev Immunol. – 2013. – Vol. 13, № 4. – P. 257–269.

8. Efficacy and safety of interferon-gamma-targeted therapy in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / D. Cui, G. Huang,

D. Yang [et al.] // Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol. – 2013. – Vol. 37, № 5. – P. 507–513.

9. Immunomodulatory functions of type I interferons / J. M. González-Navajas, J. Lee, M. David [et al.] // Nat. Rev. Immunol. – 2012. – Vol. 12, № 2. – P. 125–135.

10. Кетлинский, С. А. Цитокины / С. А. Кетлинский, А. С. Симбирцев. – М.: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2008. – 550 с.

11. Brownlie, R. J. T cell receptor signalling networks: branched, diversified and bounded / R. J. Brownlie, R. Zamoyska // Nat Rev Immunol. – 2013. – Vol. 13, № 4. – P. 257–269.

12. Индукторы эндогенного интерферона в лечении вирусных инфекций. Результаты клинических испытаний нового индуктора интерферона – препарата Кагоцел / Ф. И. Ершов, В. Г. Нестеренко, А. Н. Ловенецкий. – М., 2006. – 24 с.

13. Immunomodulatory functions of type I interferons / J. M. González-Navajas, J. Lee, M. David [et al.] // Nat. Rev. Immunol. – 2012. – Vol. 12, № 2. – P. 125–135.

14. Efficacy and safety of interferon-gamma-targeted therapy in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / D. Cui, G. Huang, D. Yang [et al.] // Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol. – 2013. – Vol. 37, № 5. – P. 507–513.

15. Харламова, Ф. С. Вирусы семейства герпеса и иммунитет // Детские инфекции. – 2006. – Т. 5, № 3. – С. 3–10.

16. Рябичева, Т. Г. Определение цитокинов методом иммуноферментного анализа // Т. Г. Рябичева, Н. А. Вараксин, Н. В. Тимофеева, М. Ю. Рукавишников // Новости «Вектор-Бест». – 2004. – № 4(34).

Поступила 23.09.2016 г.