

## ИНТЕРФЕРОНОВЫЙ СТАТУС В ОЦЕНКЕ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИМИ ПРЕПАРАТАМИ

<sup>1</sup>НИИ вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова, <sup>2</sup>Поликлиника №1 РАН, <sup>3</sup>НИИ пульмонологии, <sup>4</sup>Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им.Н.Ф.Гамалеи, Москва

*Цель.* Исследовать нарушения интерферонового статуса и оценить клинико-иммунологическую эффективность иммуноактивных препаратов у больных бронхиальной астмой (БА) с обоснованием целесообразности применения их у лиц с иммунокомпрометированным вирусным фоном. *Материалы и методы.* Обследованы 86 пациентов atopической БА, 67 пациентов были с atopической формой БА легкой, среднего и среднетяжелого течения в период ремиссии заболевания, 19 пациентов — в обострении БА. Применяли Иммуновак ВП-4 у пациентов с БА в ремиссии, индуктор интерферона (ИФН) циклоферон — у пациентов в обострении БА. Период наблюдения амбулаторных пациентов составил 1 год, в ходе которого осуществляли мониторинг клинических, аллергологических и иммунологических показателей, включающих оценку интерферонового статуса с определением биологической активности ИФН I и II типов, а также активности и количественного содержания ИФН II типа и IL-4 в сыворотке крови. *Результаты.* У всех пациентов с БА, независимо от степени тяжести заболевания, выявлено выраженное снижение биологической активности ИФН I и II типов, продуцируемых лейкоцитами больных, а также обнаружен сниженный потенциал Th2 клеток к синтезу IL-4 в период ремиссии, неполной ремиссии и особенно в период обострения, обусловленного ОРВИ. *Заключение.* Включение иммуномодулирующих препаратов Иммуновак ВП-4 и циклоферона в комплексную терапию пациентов atopической БА легкой и средней степени тяжести приводит к повышению ИФН-продуцирующей способности лейкоцитов, снижению заболеваемости ОРВИ и числа обострений основного заболевания. Применение синтетических и бактериальных иммуномодуляторов у пациентов с иммунокомпрометированным генезом заболевания позволит снизить число обострений БА и частоту респираторных вирусных инфекций.

Журн. микробиол., 2019, № 3, С. 46—54

Ключевые слова: бронхиальная астма, профилактика обострений заболевания, интерфероновый статус, иммуномодулятор Иммуновак ВП-4, индуктор интерферона циклоферон

Т.П.Оспельникова<sup>1,4</sup>, Н.В.Зарембо<sup>2</sup>, А.Ю.Конищева<sup>1</sup>, В.Б.Гервазиева<sup>1</sup>, Г.Л.Осипова<sup>3</sup>, Н.А.Михайлова<sup>1</sup>

## INTERFERON STATUS IN ESTIMATING THE THERAPY OF BRONCHIAL ASTHMA WITH IMMUNOMODULATING PREPARATIONS

<sup>1</sup>Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, <sup>2</sup>Policlinic №1 of Russian Academy of Sciences, <sup>3</sup>Federal Research Institute of Pulmonology, <sup>4</sup>Gamaleya National Research Centre of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia

*Aim:* to investigate the violations of the interferon status and to evaluate the clinical and immunological efficacy of immunoactive drugs in patients with asthma with the justification of their use in persons with an immunocompromised viral background. *Materials and methods.* We examined 86 patients with atopical asthma, 67 patients with atopical BA of the lung, medium and moderate course during remission of the disease, and 19 patients with asthma exacerbation. Immunovac VP-4 was used in patients with BA in remission, interferon inducer (IFN) Cycloferon in patients with exacerbation of BA. The observation period of outpatients was 1 year, during which they monitored clinical, allergological and immunological parameters, including the assessment of interferon status with the determination of the biological activity of IFN type I and II, as well as the activity and quantitative content of type II IFN and IL-4 in the blood serum. *Results.* All patients with asthma, regardless of the severity of the disease, showed a pronounced decrease in the biological activity of IFN types I and II produced by the patients' leukocytes, and a reduced

potential of Th2 cells to synthesize IL-4 during remission, incomplete remission, and especially in period of exacerbation caused by ARVI. *Conclusion.* The inclusion of immunomodulating drugs Immunovac VP-4 and cycloferon in the complex therapy of patients with atopic asthma of light and moderate severity leads to an increase in leukocyte IFN-producing ability, a decrease in the incidence of ARVI and the number of exacerbations of the underlying disease. The use of synthetic and bacterial immunomodulators in patients with immunocompromised genesis of the disease will reduce the number of exacerbations of asthma and the frequency of respiratory viral infections.

Zh. Mikrobiol. (Moscow), 2019, No. 3, P. 46–54

Key words: bronchial asthma, prevention of disease exacerbations, interferon status, immunomodulator Immunovac VP-4, interferon inducer cycloferon

## ВВЕДЕНИЕ

Астма является распространенным и серьезным хроническим воспалительным заболеванием дыхательных путей, которой страдает 300 млн человек в мире. и в 2025 году к ним прибавится еще 100 млн людей [8, 13]. В России бронхиальной астмой (БА) страдает до 8% взрослого населения [3]. В настоящее время известны факторы риска обострения БА: вирусные и бактериальные инфекции. Так, более 80% обострений астмы у детей и около 50% обострений астмы у взрослых связаны с вирусными инфекциями верхних дыхательных путей [7], причем, в ряде работ показано, что к обострению заболевания могут приводить не только острые респираторные инфекции, но и активация длительно персистирующих вирусных инфекций [7, 14].

Эпидемическая ситуация в России по острым респираторным вирусным инфекциям (ОРВИ) характеризуется постоянным повышением уровня заболеваемости [4]. В этой связи изменение иммунологической реактивности у больных БА, проявляющееся в снижении местного иммунитета на фоне дисбаланса клеточного и гуморального звеньев иммунного ответа, недостаточность системы интерферонов (ИФН) создает предпосылки для частых ОРВИ и развития на их фоне обострений БА [7]. Система врожденного иммунитета, включающая, в частности, систему интерферонов, считается одним из первых рубежей защиты организма человека при внедрении вирусов, способствуя их элиминации на ранних этапах [1, 6, 10, 15]. Кроме того, система ИФН играет роль связующего звена между врожденным и приобретенным иммунитетом, обеспечивая пролиферацию и дифференцировку клеток иммунной системы в активации противовирусного иммунитета.

С целью коррекции системы врожденного иммунитета и профилактики острых респираторных заболеваний в медицинской практике используется ряд иммуноактивных препаратов. Это иммуномодуляторы микробного происхождения: ИРС-19, рибомунил, бронхомунал, анатоксин стафилококковый очищенный, а также индукторы интерферона, которые все больше используются в патогенетической терапии и профилактике ОРВИ у больных БА [1-3, 11].

Цель работы — исследовать нарушения интерферонового статуса и оценить клинко-иммунологическую эффективность иммуноактивных препаратов у больных БА с обоснованием целесообразности применения их у лиц с иммунокомпromетированным вирусным фоном.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 86 пациентов с atopической БА в возрасте  $41,06 \pm 1,87$  лет. Диагноз БА устанавливали согласно рекомендациям ВОЗ (Глобальная стратегия лечения и профилактики БА, GINA). Исследование проводили в условиях аллергологического

кабинета ГКБ № 57 Москвы. 67 пациентов были с atopической формой БА легкого, среднего и среднетяжелого течения в период ремиссии заболевания. Пациенты с обострением БА (n=19) находились на стационарном лечении в ГКБ № 57 с подтвержденными ОРВИ. Период наблюдения амбулаторных пациентов составил 1 год, в ходе которого осуществляли мониторинг клинических, аллергологических и иммунологических показателей. В анамнезе обследованных больных имелись указания на частые острые респираторные инфекции, у 43 (51,8%) пациентов до 4 и более раз в год. У 72 (86,7%) пациентов ОРВИ, как правило, протекали с явлениями бронхоспазма.

Клинико-лабораторные исследования: клинический анализ крови; исследование функции внешнего дыхания (спирография, индивидуальная пикфлоуметрия). Аллергологическое обследование: сбор аллергологического анамнеза, постановка кожных проб с неинфекционными аллергенами (при отсутствии данных в амбулаторной карте), определение уровня общего и специфического IgE. При проведении кожного тестирования использовали неинфекционные аллергены производства «Микроген» (Ставрополь) и «Биомед» им.И.И.Мечникова. Оценку результатов кожных проб осуществляли в соответствии с методическими рекомендациями Минздрава СССР №10-11/20 от 10.03.85 г. Определение уровня общего IgE и IgE-специфических антител к бытовым, пылевым аллергенам и аллергенам некоторых грибковых и условно патогенных микроорганизмов проводили с помощью непрямого твердофазного метода иммуноферментного анализа, разработанного в лаборатории аллергодиагностики НИИВС им. И.И. Мечникова. За нормальный уровень общего IgE принимали значения ниже 100 кЕ/л.

Метод оценки интерферонового статуса, изначально разработанный в ИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи [2], включает определение уровня биологической активности ИФН I, II типов и циркулирующего (сывороточного) ИФН, продуцируемых лейкоцитами человека, по защите от цитопатического действия тест-вируса в чувствительной культуре клеток. За нормативные показатели ИФН I типа ( $\alpha/\beta$ ) принимали значения  $\geq 640$  Ед/мл, ИФН II типа ( $\gamma$ )  $\geq 64$  Ед/мл, сывороточного ИФН  $\leq 2-8$  Ед/мл. Количественное определение цитокинов ИФН- $\gamma$  и IL-4 в сыворотке крови проводили методом ИФА с помощью тест-систем «ProCon IFN- $\gamma$ » и «ProCon IL-4» ООО «Протеиновый контур» (г. С.-Петербург, Россия) в соответствии с инструкциями по применению.

Для иммунокоррекции больных БА были применены отечественные иммуноактивные препараты: индуктор интерферона циклоферон и в рамках клинической апробации иммуномодулятор — вакцина Иммуновак ВП-4 [3]. Иммуновак ВП-4 вводили после подписания информированного согласия пациентам БА назально-подкожным способом. Этот метод включал 3 интраназальных и 5-6 подкожных введений препарата согласно инструкции по применению. При интраназальном введении препарат вводили 3 дня подряд с увеличением дозы от 1 до 4 капель. Через 3-5 суток переходили к подкожному введению в дозах от 0,05 до 0,2 мл, соблюдая интервал между инъекциями 3-5 суток.

Циклоферон — синтетический низкомолекулярный индуктор интерферона. Препарат индуцирует высокие титры интерферонов в органах и тканях, содержащих лимфоидные элементы (селезенка, печень, легкие). Основными клетками-продуцентами интерферона после введения циклоферона являются макрофаги, Т- и В-лимфоциты, естественные киллерные клетки [1]. Циклоферон в дозе 0,15 г применяли перорально по 0,3 г / сут. на 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23 дни. Курсовая доза 3,0 г.

При обработке данных использовали общепринятые методы вариационной статистики. Достоверность различия средних величин определяли с помощью t-критерия Стьюдента. Оценку различия средних величин иммунологических показателей проводили с помощью непараметрических критериев: Вилкоксона — для зависимых выборок и Манна-Уитни — для независимых выборок. Различия считались достоверными, если уровень значимости не превышал 5%,  $p < 0,05$ . Статистическую обработку осуществляли, используя компьютерную программу Statistica 6.0.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При исследовании системы интерферона были определены количественные параметры интерферонового ответа у пациентов с БА на фоне острой респираторной инфекции. Оценка системы интерферона у больных БА представлялась целесообразной ввиду высокого уровня заболеваемости острыми респираторными инфекциями и возникновения обострений астмы на этом фоне. Количество пациентов в обострении заболевания составило 19 человек, количество пациентов БА в фазе ремиссии заболевания составило 67 человек: с легким течением БА — 23 чел. (12 женщин и 11 мужчин), со средней тяжестью течения БА — 33 чел. (24 женщины и 9 мужчин) и со среднетяжелым течением БА — 11 человек (10 женщин и 1 мужчина). Исследуемые группы пациентов достоверно отличались между собой по количеству дневных и ночных приступов удушья в течение недели, по ОФВ<sub>1</sub>, по объему базисной терапии и соответствовали пациентам с легким, средней тяжести и среднетяжелым персистирующим течением БА.

В большинстве случаев у пациентов (65,11%) преобладала сочетанная сенсibilизация к аллергенам пяти групп (аэроаллергены жилищ, эпидермальные, пыльцевые, грибковые и бактериальные аллергены). У 27,9% пациентов аллергия была выявлена к аллергенам 3-4 групп и лишь у 6,96% — к аллергенам двух групп.

У всех больных проведено исследование показателей уровня общего IgE, цитокинов, интерферонового статуса. В период ремиссии в группах пациентов с разной тяжестью течения заболевания отмечен достоверно более высокий уровень общего IgE у больных с легким течением БА по сравнению с группой больных с среднетяжелым течением БА. Это может быть связано с полисенсibilизацией при легкой БА [5]. При обострении БА отмечен достоверно более высокий уровень общего IgE и частота встречаемости его повышенного уровня (94,7%), по сравнению с пациентами средней тяжести течения и среднетяжелым течением БА вне обострения (56,7%). Вероятно, это связано с тем, что острые респираторные инфекции, вызывающие обострение заболевания, снижают барьерную функцию слизистых оболочек по отношению к чужеродным в антигенном отношении соединениям, вследствие чего в организм поступают избыточные количества аллергенов.

В сыворотках крови пациентов с БА выявлено повышенное количественное содержание ИФН- $\gamma$ , за исключением пациентов с БА средней степени тяжести в ремиссии. Эти данные согласуются с результатами других авторов, выявивших увеличение ИФН- $\gamma$  и ИФН- $\lambda$  при экспериментальной риновирусной инфекции при аллергической БА [9].

В то же время, во всех группах пациентов, независимо от степени тяжести заболевания, выявлено выраженное снижение биологической активности интерферонов I и II типов, продуцируемых лейкоцитами больных. У пациентов со стойкой и нестойкой ремиссией БА и у всех пациентов с обострением БА на фоне острой респираторной инфекции выявлена недостаточная биологическая активность II степени ИФН I типа ( $\alpha/\beta$ ) и дефицит II-III степени ИФН II типа ( $\gamma$ ) ( $p < 0,05$ ). Активность

ИФН I типа была снижена в среднем в 5-6 раз от нижней границы нормы, активность ИФН II типа — в 6-12 раз, причем эти показатели интерферонов достоверно не отличались в группах. Отмечена тенденция к более низкой активности  $\alpha/\beta$ - и  $\gamma$ -ИФН, продуцируемых лейкоцитами больных в фазе обострения заболевания, по сравнению с больными вне обострения.

Несмотря на переносимую респираторную вирусную инфекцию, у пациентов в фазе обострения БА не отмечено увеличения биологической активности сывороточного ИФН, за исключением одного пациента с тяжелым обострением БА, что в результате не обеспечивало необходимый уровень противовирусной защиты клеток. При БА вне обострения была выявлена повышенная биологическая активность сывороточного ИФН у 23 больных, причем, достоверно более частое в группе больных со среднетяжелым персистирующим течением БА, что может косвенно свидетельствовать о наличии персистирующей вирусной инфекции у исследуемой группы пациентов. Обращает на себя внимание то, что у пациентов БА снижен потенциал Th2 клеток к синтезу IL-4 в период ремиссии, неполной ремиссии, и особенно в период обострения, обусловленного ОРВИ.

Вакцинация препаратом Иммуновак ВП-4 начата у 23 пациентов с БА легкой и средней степени тяжести заболевания в период ремиссии. В группе были 9 мужчин и 14 женщин в возрасте 16-61 год (средний возраст  $34,65 \pm 3,36$  лет), 10 пациентов с течением БА средней тяжести и 13 — с легким. В группе сравнения были 15 пациентов с atopической БА: 8 мужчин и 7 женщин в возрасте от 17 до 68 лет (средний возраст  $39,1 \pm 5,12$  лет). Из них 7 пациентов со средней тяжестью течения заболевания и 8 — с легкой степенью БА. У 2 пациентов вакцинация была прекращена из-за обострения БА, у 1 — из-за появления острой крапивницы, у 3 — в связи с присоединением ОРВИ.

Клиническую эффективность Иммуновак ВП-4 оценивали через год после вакцинации по частоте ОРВИ, частоте обострений БА и объему базисной лекарственной терапии. В течение 6 месяцев проводили мониторинг аллергологических показателей, показателей ИФН статуса, уровня сывороточных ИФН- $\gamma$  и IL-4, показателей ФВД.

Вакцинация была закончена у 17 пациентов: 9 пациентов с легким и 8 пациентов с течением средней тяжести БА. В группе вакцинированных пациентов и в группе сравнения клинические показатели, данные общего анализа крови, иммунологические показатели исходно были сопоставимы, за исключением уровня IL-4, который был достоверно выше в группе вакцинированных пациентов до их вакцинации.

Исследование интерфероногенеза через 2 месяца у большей части вакцинированных пациентов, по сравнению с исходными данными, показало достоверное повышение биологической активности ИФН I типа, продуцируемого лейкоцитами больных, с  $131,8 \pm 25,7$  до  $285,8 \pm 74,6$  Ед/мл ( $p < 0,05$ ). Через 6 месяцев сохранялось достоверное повышение активности ИФН- $\alpha/\beta$  до  $237,6 \pm 47,7$  Ед/мл ( $p = 0,027$ ) (табл.). Также была отмечена тенденция к повышению биологической активности ИФН- $\gamma$  с  $15 \pm 3,5$  до  $28,71 \pm 7,6$  Ед/мл. В группе сравнения за время наблюдения биологическим методом выявлено снижение активности только сывороточного ИФН и количественного содержания в сыворотке ИФН- $\gamma$ . Через 6 месяцев наблюдения уровень ИФН- $\gamma$  был достоверно выше в сыворотках вакцинированных пациентов в сравнении с контрольной группой. Статистически значимых изменений общего IgE, IL-4 за 6 месяцев наблюдения как в группе вакцинированных пациентов, так и в контрольной группе не выявлено. При сравнении степени сенсибилизации гриб-

**Иммунологическая характеристика вакцинированных пациентов с БА в динамике лечения Иммунак ВП-4 и циклофероном**

Пациенты	Период исследования	Показатели биологической активности интерферонов в Ед/мл (M±m)			Цитокины в сыворотке крови в пг/мл (M±m)		IgE в кЕ/л (M±m)
		Сывороточный ИФН	ИФН I	ИФН II	γ-ИФН	IL-4	Общий IgE
Группа сравнения, (n=15)	исходно	9,33±2,03	122,66±23,8	12,8±2,3	81,15±10,64	11,86±8,51	309,5±181,2
	ч/з 2 месяца	4,66±0,74*	143,33±26,32	26,2±8,31*	37,5±11,6*	6,13±4	305,4±147
	ч/з 1/2 года	4,66±0,84*	208±52,2	16,8±2,34	25±10,88*	6,86±5,49	853,8±453
Группа пациентов, принимающих ВП-4 (n=17)	исходно	6,94±1,42	131,76±25,7	15±3,5	76,12±16	164±75#	596,1±195
	ч/з 2 месяца	5,41±0,88	285,88±74,6*	20,94±5,77	70,41±17,9	42,2±13,4#	437±128
	ч/з 1/2 года	6,94±1,7	237,6±47,7*	28,7±7,6	80,2±17,7#	88,25±73	452,9±122
Группа пациентов, принимающих циклоферон (n=15)	исходно	10,4±2,8	135,3±43,5	10,26±2,17	58,75±14	32,4±31,5	442,8±176
	ч/з 2 месяца	6,26±2,07	342,6±53,4**^	38,66±7,46**	60,69±13,8	26,2±21,1	568,5±244
	ч/з 1/2 года	4,0±0,75	333,3±66,4**	31,7±6,17	62±19,6	21,46±17,3	521±326

Примечание. \* Достоверность различий показателей по сравнению с исходной точкой внутри групп,  $p < 0,05$ ; # между соответствующими показателями разных групп,  $p < 0,05$ ; \*\* между соответствующими показателями внутри группы,  $p < 0,05$ ; ^ между показателями больных, получавших циклоферон, и больных группы сравнения,  $p = 0,02$ .

ковыми и бактериальными аллергенами вакцинированных пациентов и пациентов группы сравнения исходно, через 2 и через 6 месяцев наблюдения достоверных различий не отмечено. Таким образом, в ходе исследования выявлено усиление эффекторного потенциала клеток врожденного иммунитета у вакцинированных пациентов, что выражалось увеличением биологической активности интерферонов I и II типов, продуцируемых клетками крови.

При анализе показателей заболеваемости ОРВИ и частоты обострений БА отмечено меньшее число заболеваний в группе вакцинированных. Через 1 год после вакцинации у пациентов отмечено достоверное снижение числа ОРВИ до  $0,14 \pm 0,02$ /месяц на человека по сравнению с исходными данными ( $p = 0,001$ ) и по сравнению с данными пациентов группы сравнения ( $p < 0,025$ ). Также через год после вакцинации у пациентов отмечено достоверное снижение количества обострений БА до  $0,05 \pm 0,01$ /месяц на человека по сравнению с исходными данными ( $p = 0,0006$ ) и по сравнению с данными пациентов группы сравнения ( $p < 0,025$ ).

Через год после вакцинации у 9 (52,9%) из 17 пациентов отсутствовали обострения БА, а также отмечено достоверное уменьшение количества ОРВИ в среднем на 59% на 100 человек/год. У больных с обострениями БА — уменьшение количества обострений БА в год в среднем на 76% на 100 человек/год. Заболеваемость ОРВИ и частота обострений БА в течение года у вакцинированных пациентов были достоверно ниже, чем в группе сравнения ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, включение в комплексную терапию пациентов с atopической БА легкой и средней степени тяжести в период ремиссии заболевания поликомпонентной вакцины Иммуовак ВП-4 способствует достоверному снижению заболеваемости ОРВИ и обострений БА, стабильному повышению активности ИФН I типа, продуцируемого лейкоцитами крови, в течение S года после вакцинации ( $p < 0,05$ ), повышению клинической эффективности базисной терапии, что подтверждает роль бактериального иммуномодулятора Иммуовак ВП-4 в активации врожденного иммунитета у пациентов с БА. Далее было установлено, что у 17 из 19 пациентов (89,4%) с обострениями atopической БА ОРВИ были с микст-инфекциями, подтвержденными методом ПЦР (73,7%), а именно, вирусно-микоплазменными — в 63,2% случаев и вирусно-вирусными — в 10,5% при превалировании вирусов гриппа А и аденовирусов [2].

Лечение циклофероном проведено у 15 пациентов с atopической формой БА легкой и средней степени тяжести в фазе нестойкой ремиссии. В группе были 2 мужчин и 13 женщин, средний возраст которых составил  $42 \pm 4,66$  лет; 13 пациентов были со среднетяжелым течением БА и 2 — с легким, средняя длительность заболевания пациентов составила  $6,4 \pm 2,2$  лет. Лечение циклофероном проводили на фоне базисной терапии ингаляционными ГКС ( $113,3 \pm 56$  мкг/сут). В течение S года после курса лечения циклофероном проводили мониторинг аллергологических показателей, интерферонового статуса, уровня сывороточных IL-4 и ИФН- $\gamma$ . Эффективность применения циклоферона оценивали по частоте ОРВИ, частоте обострений БА через 1 год после лечения, динамике показателей ИФН статуса. Через 2 месяца после лечения циклофероном отмечено достоверное повышение биологической активности ИФН I типа, продуцируемого лейкоцитами больных, с  $135,3 \pm 43,5$  до  $342,6 \pm 53,4$  Ед/мл. по сравнению с исходными данными и с данными пациентов группы сравнения (табл.). Биологическая активность ИФН II типа по сравнению с исходными данными возросла с  $10,2 \pm 2,17$  до  $38,66 \pm 7,46$  Ед/мл ( $p = 0,002$ ). Через S года после курса терапии циклофероном сохранялось достоверное повышение по сравнению с исходными данными активности ИФН I типа до  $333,3 \pm 66,4$  Ед/мл ( $p = 0,04$ ). Не отмечено достоверного изменения уровня IL-4, ИФН- $\gamma$ , общего IgE как у пациентов, получавших лечение циклофероном, так и у пациентов группы сравнения. Клинические данные пациентов БА, пролеченных циклофероном, значимо не отличались от данных больных группы сравнения на протяжении года наблюдения.

При сравнении средней частоты заболеваемости ОРВИ и средней частоты обострений БА в месяц у пациентов, получавших циклоферон, и у пациентов группы сравнения через год наблюдения статистически достоверных различий не выявлено. Хотя при сравнении данных пациентов, пролеченных циклофероном, с их исходными данными выявлено статистически достоверное уменьшение частоты обострений БА через год с  $0,31 \pm 0,02$ /месяц у человека до  $0,13 \pm 0,03$ /месяц у человека ( $p = 0,00004$ ). Если до лечения циклофероном 3-4 и более обострений заболевания в год отмечалось у 11 (73,4%) пациентов, то через год после лечения — у 4 (26,6%) пациентов. Т.е. у 11 (73,4%) пациентов после лечения циклофероном обострения БА в течение года отсутствовали или отмечалось 1-2 обострения в год, что достоверно отличалось от исходных данных ( $p = 0,008$ ). Через год у пациентов, получавших циклоферон, отмечено достоверное уменьшение количества ОРВИ в среднем на 26% на 100 человек/год и уменьшение количества обострений БА на 52% на 100 человек/год.

При перерасчете заболеваемости ОРВИ на 100 человек/год в группе больных, получавших циклоферон, выявлено уменьшение заболеваемости с 413 случаев в год до 306 случаев в год, т.е. на 26%. В то же время, в группе сравнения отмечено увеличение заболеваемости ОРВИ с 366 случаев до 420 случаев на 100 человек/год, т.е. на 14%. Данные в группе больных, получавших циклоферон, и в группе сравнения достоверно отличались между собой ( $p < 0,05$ ). При перерасчете частоты обострений БА в группе больных, получавших циклоферон, на 100 человек/год получено уменьшение частоты обострений с 360 до 173 случаев в год, т.е. на 52%. В группе сравнения отмечено снижение частоты обострений с 346 случаев до 240 случаев на 10 человек/год, т.е. на 31%. Частота обострений в течение года у пациентов, пролеченных циклофероном, была достоверно ниже, чем в группе сравнения ( $p < 0,05$ ).

Учитывая, что циклоферон приводит к статистически достоверному повышению биологической активности ИФН I и II типов, продуцируемых лейкоцитами пациентов при обострении БА, и приводит к снижению числа обострений БА на фоне ОРВИ в течение 2 месяцев после курса терапии, он может быть рекомендован для профилактического приема пациентами в период эпидемических вспышек респираторных инфекций. Включение циклоферона в комплексную терапию пациентов с атопической БА легкой и средней степени тяжести приводит к повышению  $\alpha/\beta$ - и  $\gamma$ -ИФН-продуцирующей способности лейкоцитов, снижению заболеваемости ОРВИ и числа обострений заболевания. В свою очередь, применение синтетических и бактериальных иммуномодуляторов у пациентов с иммунокомпromетированным генезом заболевания позволит снизить число обострений и частоту респираторных вирусных инфекций.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии. М., Медицина, 1996.
2. Никонова А.А., Файзулов Е.Б., Оксанич А.С., Кривцов Г.Г., Борисенко А.С., Соминина А.А., Зверев В.В. Выявление респираторных вирусов человека в биологических образцах методом мультиплексной ПЦР. Актуальные вопросы эпидемиологии инфекционных болезней. 2006, 8:737-741.
3. Осипова Г.Л., Чучалин А.Г., Егорова Н.Б. Иммуноterapia бронхиальной астмы бактериальной вакциной ВП-4. Астма. 2000, 1(1):60-68.
4. Черешнев В.А., Черешнева М.В. Иммунологические механизмы локального воспаления. Медицинская иммунология. 2011, 13(6):557-568.
5. Asarnej A., Hamsten C., Wadén K. et al. Sensitization to cat and dog allergen molecules in childhood and prediction of symptoms of cat and dog allergy in adolescence: A BAMSE/MeDALL study. J. Allergy Clin. Immunol. 2016. 137(3):813-21.e7. doi: 10.1016/j.jaci.2015.09.052.
6. Cai C., Zhou J., Sun X. et al. Integrated modeling and analysis of intracellular and intercellular mechanisms in shaping the interferon response to viral infection. PLoS One. 2017, 12(10): e0186105. doi: 10.1371/journal.pone.0186105.
7. Deschildre A., Pichavant M., Engelmann I. et al. Virus-triggered exacerbation in allergic asthmatic children: neutrophilic airway inflammation and alteration of virus sensors characterize a subgroup of patients. Respir. Res. 2017, 18(1):191. doi: 10.1186/s12931-017-0672-0.
8. From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2014-2016. Available from: <http://www.ginasthma.org/>.
9. Hansel T.T., Tunstall T.T., Trujillo-Torralbo M-B. et al. A Comprehensive Evaluation of Nasal and Bronchial Cytokines and Chemokines Following Experimental Rhinovirus Infection in Allergic Asthma: Increased Interferons (IFN- $\gamma$  and IFN- $\lambda$ ) and Type 2 Inflammation (IL-5 and IL-13). EBioMedicine. 2017, 19:128-138. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.03.033.

10. Hermann M., Bogunovic D. ISG15: in sickness and in health. *Trends Immunol.* 2017, 38:79-93. 10.1016/j.it.2016.11.001.
11. Le Souef P. Viral infections in wheezing disorders. *Eur. Respir. Rev.* 2018, 27 (147). Pii: 170133. doi: 10.1183/16000617.0133-2017.
12. Makris S., Paulsen M., Johansson C. Type I Interferons as Regulators of Lung Inflammation. *Front. Immunol.* 2017, 8:259. doi: 10.3389/fimmu.2017.00259.
13. Masoli M., Fabian D., Holt S., Beasley R. Global Initiative for Asthma (GINA) Program. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy.* 2004, 59(5):469-478. DOI:10.1111/j.1398-9995.2004.00526.x.
14. Radke J.R., Cook J.L. Human adenovirus infections: update and consideration of mechanisms of viral persistence. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2018. Doi: 10.1097/QCO.0000000000000451.
15. Sampson D.L., Fox B.A., Yager T.D. et al. A Four-Biomarker Blood Signature Discriminates Systemic Inflammation Due to Viral Infection Versus Other Etiologies. *Sci. Rep.* 2017, 7(1):2914. doi: 10.1038/s41598-017-02325-8.

*Поступила 18.12.18*

Контактная информация: Оспельникова Татьяна Петровна, к.м.н.,  
105064, Москва, М. Казенный пер., 5а, р.т. (495)917-49-00

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

*А.Ю. Попова<sup>1</sup>, А.Н. Куличенко<sup>2</sup>, А.С. Волынкина<sup>2</sup>, И.В. Кузнецова<sup>2</sup>, А.Т. Подколзин<sup>3</sup>, Е.В. Чехвалова<sup>4</sup>,  
В.Г. Оробей<sup>5</sup>*

## **ПРИМЕНЕНИЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА И ГЕНОМНОГО ПРОФИЛИРОВАНИЯ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ РЕГИОНА СОЧИ В ПЕРИОД ПОДГОТОВКИ И ПРОВЕДЕНИЯ ЧЕМПИОНАТА МИРА ПО ФУТБОЛУ FIFA-2018**

<sup>1</sup>Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Москва; <sup>2</sup>Ставропольский противочумный институт; <sup>3</sup>Центральный НИИ эпидемиологии, Москва; <sup>4</sup>Сочинский филиал Центра гигиены и эпидемиологии в Краснодарском крае; <sup>5</sup>Территориальный отдел Управления Роспотребнадзора по Краснодарскому краю в г. Сочи

При подготовке к проведению чемпионата мира по футболу FIFA-2018 в 2015-2017 гг. определены генетические особенности региональных штаммов-патогенов в г. Сочи. Типированы штаммы и изоляты нуклеиновых кислот возбудителей инфекционных болезней бактериальной и вирусной природы — ОКИ: рота-, норо-, астро и энтеровирусов, *Salmonella enteritidis*, природно-очаговых инфекций: хантавирусов, риккетсий группы КПЛ, боррелий. В результате осуществлено комплексное генетическое профилирование актуальных для региона г. Сочи вариантов возбудителей инфекций. Полученная база данных использована для обеспечения молекулярного анализа штаммов-патогенов в период проведения XIX Международного фестиваля молодежи и студентов (2017 г.) и во время проведения чемпионата мира по футболу (2018 г.). Показана перспектива использования данного алгоритма генетического анализа при расшифровке вспышек (случаев) инфекционных болезней на конкретных территориях.

Журн. микробиол., 2019, № 3, С. 54—59

Ключевые слова: молекулярно-генетический анализ, острые кишечные инфекции, природно-очаговые инфекции, чемпионат мира по футболу, Сочи