

© Коллектив авторов, 2016

О.В. Зайцева¹, Э.Э. Локшина¹, С.В. Зайцева¹, Т.И. Рычкова¹, В.В. Малиновская²

ВИРУСИНДУЦИРОВАННАЯ БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА У ДЕТЕЙ: ЗНАЧЕНИЕ СИСТЕМЫ ИНТЕРФЕРОНА

¹ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.М. Евдокимова, МЗ РФ, ²ФГБУ ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи МЗ РФ, Москва, РФ

В статье представлен современный взгляд на проблему вирусиндуцированной бронхиальной астмы (БА) у детей. Последние исследования подтверждают, что синдром «свистящего дыхания» на фоне респираторной инфекции у детей раннего возраста существенно повышает риск развития БА в дальнейшем. Авторы приводят данные зарубежной литературы и результаты собственных исследований интерферонового статуса у детей с вирусиндуцированной БА. Выявленная дисфункция системы интерферона позволила рекомендовать рекомбинантный $\alpha 2b$ интерферон и высокоактивные антиоксиданты: α -токоферола ацетат и аскорбиновая кислота (Виферон®) как перспективный препарат в комплексном лечении вирусиндуцированной БА в стадию ремиссии в качестве одной из мер вторичной профилактики заболевания и для первичной профилактики БА у детей из групп высокого риска ее формирования.

Ключевые слова: вирусиндуцированная бронхиальная астма, дети, интерфероновый статус, рекомбинантный $\alpha 2b$ интерферон и высокоактивные антиоксиданты: α -токоферола ацетат и аскорбиновая кислота (Виферон®).

Цит.: О.В. Зайцева, Э.Э. Локшина, С.В. Зайцева, Т.И. Рычкова, В.В. Малиновская. Вирусиндуцированная бронхиальная астма у детей: значение системы интерферона. Педиатрия. 2017; 96 (2): 99–105.

O.V. Zaytseva¹, E.E. Lokshina¹, S.V. Zaytseva¹, T.I. Rychkova¹, V.V. Malinovskaya²

VIRUS-INDUCED ASTHMA IN CHILDREN: VALUE OF THE INTERFERON SYSTEM

¹Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov;

²Federal Scientific Research Center of Epidemiology and Microbiology named after N.F. Gamalei, Moscow, Russia

The article presents a modern view on the problem of virus-induced bronchial asthma (BA) in children. Recent studies confirm that «wheezing» syndrome caused by respiratory infection in infants significantly increases the risk of BA development in the future. Authors present data from foreign literature and results of their own studies on interferon status in children with virus-induced BA. The revealed dysfunction of interferon system allowed to recommend recombinant $\alpha 2b$ interferon and highly active antioxidants α -tokoferol acetate and ascorbic acid (Viferon®) as a perspective medication in treatment of virus-induced BA into remission as a secondary disease prevention and primary prevention of BA in children of high risk groups.

Keywords: virus-induced asthma, children, interferon status, recombinant $\alpha 2b$ interferon and highly active antioxidants α -tokoferol acetate and ascorbic acid (Viferon®).

Quote: O.V. Zaytseva, E.E. Lokshina, S.V. Zaytseva, T.I. Rychkova, V.V. Malinovskaya. Virus-induced asthma in children: value of the interferon system. PEDIATRIA. 2017; 96 (2): 99–105.

Контактная информация:

Зайцева Ольга Витальевна – д.м.н., проф., зав. каф. педиатрии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ
Адрес: Россия, 127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20/1
Тел.: (499) 268-72-95, E-mail: olga6505963@yandex.ru
Статья поступила 13.12.16, принята к печати 14.02.17.

Contact Information:

Zaitseva Olga Vitalyevna – MD., prof., Head of Pediatrics Department, Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov
Address: Russia, 127473, Moscow, Delegatskaya str., 20/1
Tel.: (499) 268-72-95, E-mail: olga6505963@yandex.ru
Received on Dec. 13, 2016, submitted for publication on Feb. 14, 2017.

Эпидемиологические исследования свидетельствуют о значительном росте численности больных бронхиальной астмой (БА) во всем мире, особенно за последние два десятилетия. Стремительно растет количество детей, страдающих этим заболеванием с раннего возраста [1–4].

Роль острых респираторных инфекций (ОРИ) в патогенезе БА, как фактора, определяющего фенотипическую реализацию заболевания, а затем – его течение, а порой и исходы, многогранна. В то же время хорошо известно, что дети с аллергическими заболеваниями болеют ОРИ намного чаще и продолжительнее по сравнению с неатопами [5, 6].

Как правило, ОРИ становятся наиболее частой причиной обострения БА у детей, т.е. инфекционный процесс может явиться триггером приступа бронхоспазма, фактором-провокатором. Так, по данным исследования PREVIA, вирусная инфекция выявляется у детей с обострениями БА с частотой до 85%, отмечена сезонная взаимосвязь между частотой ОРИ и частотой госпитализаций по поводу БА [7]. С другой стороны, сам возбудитель может стать причинно-значимым аллергеном. Некоторые инфекционные патогены (вирусы, хламидии, микоплазмы) могут активно влиять как на иммунный ответ ребенка, способствуя вторичному инфицированию дыхательных путей, так и увеличивать бронхиальную гиперреактивность с развитием бронхоспазма.

В настоящее время установлено, что вирусиндуцированные эпизоды бронхообструкции («свистящего дыхания») могут быть одной из причин формирования БА в последующем [5, 8, 9]. Так, 10-летний период наблюдения показал, что нередко перенесенные в раннем возрасте ОРИ повышают риск аллергических заболеваний и сенсибилизации [10]. Это противоречит так называемой «гигиенической гипотезе», согласно которой ОРИ вирусной этиологии уменьшают риск формирования БА. Объяснением этого факта стали недавние исследования, в которых было показано, что различные вирусы вызывают разные патогенетические эффекты. Так, наиболее часто развитие «свистящего дыхания» с дальнейшим неблагоприятным прогнозом связывают с респираторно-синцитиальным вирусом (РС), риновирусом, метапневмовирусом и вирусами гриппа, причем риск существенно выше у детей «атопиков» [5, 8, 9–12].

Согласно литературным данным, у детей, перенесших РС-вирусную инфекцию, риск развития синдрома «свистящего дыхания» в течение младшего школьного возраста выше в 3–4 раза [13–15]. В то же время многочисленные исследования демонстрируют четкую связь синдрома «свистящего дыхания», вызванного РС-инфекцией, с дальнейшим формированием БА [16–18]. Так, было установлено, что риск развития БА зависит от возраста ребенка и коррелирует с тяжестью перенесенного эпизода

РС-инфекции. Результаты проведенного мета-анализа свидетельствуют о том, что у детей младше 5 лет относительный риск развития БА после перенесенной РС-инфекции составляет 13–22% [19].

В последние 10 лет исследователи также активно изучают участие риновирусной (РВ) инфекции в механизмах формирования БА. Установлено, что у ребенка с синдромом «свистящего дыхания» каждый новый эпизод РВ-инфекции к 4-летнему возрасту повышает риск бронхиальной обструкции практически в 2 раза [20–22]. В других исследованиях показано, что вероятность развития БА к 6 годам в 4 раза больше у тех детей, которые в возрасте до 3 лет перенесли повторные эпизоды «свистящего дыхания», вызванные РВ-инфекцией. При сравнении вклада в формировании БА РС- и РВ-инфекций продемонстрирован более высокий шанс в отношении РВ (отношение шансов 9,8 и 2,6). При одновременной идентификации обоих инфекционных факторов (РС и РВ) при синдроме «свистящего дыхания» отмечается такая же высокая вероятность формирования БА (отношение шансов 10). В то же время представляется крайне важным, что при наличии у ребенка повторных вирусиндуцированных эпизодов бронхообструкции в сочетании с выявленной сенсибилизацией к причинно-значимым аллергенам риск развития БА к 6 годам становится значительно более высоким (отношение шансов 80) [19, 23–25].

В настоящее время исследователями также изучается возможная связь метапневмовируса с дальнейшим формированием БА у детей. Метапневмовирус человека в основном вызывает воспаление в нижних дыхательных путях у детей раннего возраста. Клинические симптомы заболевания схожи с РС-инфекцией и часто обусловлены явлениями «свистящего дыхания».

Согласно многочисленным исследованиям, нередко вирусы гриппа могут быть причиной бронхиальной обструкции у детей младше 3 лет. Так, в исследованиях установлено, что дети с БА в возрасте до 5 лет нуждаются в госпитализации по поводу гриппа в 4 раза чаще, чем дети, не имеющие такого заболевания [26]. В то же время, по данным S. Hasegawa и соавт., во время пандемии гриппа А (H1N1) значительно увеличилась частота обострений БА, а также заболеваемость пневмонией по сравнению с сезонным вирусом гриппа. Это позволяет предположить, что пандемия гриппа может быть фактором риска, способствующим как обострению, так, не исключено, и развитию БА [27].

Таким образом, наличие синдрома «свистящего дыхания» на фоне респираторной инфекции у детей первых лет жизни существенно повышает риск развития БА в дальнейшем.

В то же время установлено, что именно в первые годы жизни отмечается наибольшая заболеваемость ОРИ. Это обусловлено как особен-

ностями адаптивного иммунного ответа детей первых лет жизни с отсутствием формирования иммунологической памяти на антигены, так и особенностями врожденной иммунной системы в разные возрастные периоды. Данные литературы свидетельствуют, что способность к синтезу интерферонов (ИФН) у детей, особенно раннего возраста, значительно снижена по сравнению со взрослыми. В процессе развития ребенка происходит поэтапное созревание системы ИФН. Наряду с возрастными особенностями различные отклонения в системе ИФН могут наблюдаться и в связи с другими причинами. Среди них нарушения питания, действие радиации, техногенные загрязнения окружающей среды и другие факторы, отрицательное влияние которых на организм, прежде всего детский, уже доказано. Сниженная способность лейкоцитов к продукции ИФН α обнаружена у детей, находящихся на раннем искусственном вскармливании, часто болеющих, живущих в условиях повышенной радиации, а также у детей, подвергшихся внутриутробному или постнатальному инфицированию [3, 4]. У 10–20% доноров в крупных промышленных городах отмечаются признаки дефектности системы ИФН. Снижение ИФН-продуцирующей активности клеток крови происходит и в зимние месяцы, чем, возможно, определяются сезонные подъемы заболеваемости некоторыми инфекционными заболеваниями.

С другой стороны, данные литературы последних лет свидетельствуют, что повторные респираторные инфекции в раннем детском возрасте могут повреждать незрелую систему иммунитета в виде возможной активации клона Т-хелперов 2-го типа (Th2) и угнетения клона Т-хелперов 1-го типа (Th1), а также подавления супрессорной функции Т-лимфоцитов. Рецидивирующие респираторные инфекции у детей могут способствовать гиперпродукции IgE, снижению синтеза ИФН γ , развитию гиперреактивности бронхов и сенсibilизации организма к неинфекционным аллергенам.

Таким образом, воздействие факторов внешней среды и особенно респираторных инфекций на организм ребенка не только провоцирует обострение БА и часто определяет клиническое течение заболевания, но и является факторами риска формирования БА [18, 28–30].

В настоящее время выделяют отдельные кластеры вариантов БА и различные ее фенотипы. Одним из самых частых фенотипов БА у детей является вирусиндуцированная астма. Так, в 2007 г. был опубликован обзор Европейского респираторного общества (GA2LEN), который был посвящен механизмам патогенеза и особенностям течения вирусиндуцированной БА [12], однако многие вопросы терапии и профилактики этого заболевания до сих пор остаются до конца не решенными. В документе GA2LEN рассмотрены основные вопросы: экспериментальная модель вирусиндуцированной астмы, бронхи-

альная гиперчувствительность, структурные клетки и внеклеточный матрикс, особенности иммунных реакций, нейрогенные механизмы, а также взаимодействие между вирусной инфекцией и аллергическими реакциями. Документ содержит ссылки на 162 научные публикации, однако ученым так и не удалось прийти к единому заключению о механизмах формирования БА. Наиболее значимыми факторами формирования вирусиндуцированной БА были признаны генетическая предрасположенность к атопии, а также нарушения врожденной и адаптивной иммунной системы в ответ на вирусную инфекцию. Многочисленными исследованиями доказан дефицит продукции эпителиальными клетками антивирусных ИФН 1-го типа, которые в норме через активацию Toll-подобных рецепторов распознают вирусы, что ведет к апоптозу инфицированных клеток и, как следствие, к ограничению и высвобождению вирусов [5]. Наличие дизрегуляторных нарушений в системе ИФН со снижением противовирусной и противомикробной защиты у больных БА объясняет предрасположенность к рецидивам респираторных инфекций [28, 31, 32]. Так, в исследованиях последних лет [33] с использованием новейших технологий проведено изучение регулирующего влияния системы ИФН на функции Th2-клеток и фактора транскрипции GATA3. Известно, что Th2-хелперы (Th2) являются медиаторами при аллергии и астме, регулируя течение воспаления при аллергических реакциях. Также установлено, что IL4, основной медиатор Th2, обеспечивает дифференцировку Th2, вызывая высвобождение фактора транскрипции GATA3, а фенотип Th2 в свою очередь стабилизирует GATA3. Авторами было установлено регулирующее влияние на течение аллергического воспаления не только ИФН γ , но и ИФН 1-го типа (ИФН α/β), которые блокируют формирование Th2 и ингибируют секрецию цитокинов Th2-клеток. Этот отрицательный регуляторный механизм действовал в человеческих CD4+Т-клетках и был селективным к ИФН 1-го типа. Ни ИФН γ , ни IL12 не являлись медиаторами данной ингибиции. ИФН α/β блокирует секрецию цитокинов при ингибиции GATA3 во время развития Th2-клеток и у полностью коммитированных Th2-клеток. Смещенное выделение GATA3, провоцируемое ретровирусом, не преобладает над вызванной ИФН α/β ингибицией коммитированных Th2-клеток. Авторы делают вывод, что этот неизвестный ранее отрицательный регуляторный механизм ИФН 1-го типа человека в блокировании Th2-клеток имеет потенциал в перспективном лечении атопии и БА.

Изучение ИФН-статуса у детей с БА давно привлекало как отечественных, так и зарубежных ученых [18, 28, 30, 34]. Так, проведенное нами клиническое исследование показало, что у 83,3% пациентов с БА в период ремиссии заболевания имелись нарушения функционирова-

ния системы ИФН, а ИФН-статус детей с БА из группы часто болеющих ОРВИ характеризовался еще более низким «стартовым» уровнем ИФН-продуцирующей функции клеток. Это выразилось в сниженной способности к синтезу ИФН α у 72,9% детей, сниженной продукцией ИФН γ у 50% больных и снижением синтеза как ИФН α , так и ИФН γ у 39,5% детей [28]. Нами было показано, что у детей с БА существует корреляция носительства респираторных вирусов на слизистой оболочке носа и степенью изменений в ИФН-статусе. У детей с БА на фоне острой вирусной инфекции установлено снижение спонтанной продукции ИФН α , при этом у детей с БА, часто болеющих ОРВИ, характерно снижение индуцированной продукции ИФН α более чем в 5 раз – 50,2 [10; 75,6] пг/мл по сравнению с нормативным показателем для РФ 300 [100; 500] пг/мл ($p < 0,05$), что можно считать одной из причин рекуррентных респираторных инфекций.

Таким образом, выявленная нами дисфункция системы ИФН подтверждает важное значение данного звена иммунной системы в патогенезе вирусиндуцированной БА, а проведенное нами исследование позволило разработать теоретические предпосылки для создания схем целенаправленной профилактики БА у детей.

Итак, многочисленные исследования показывают важную роль вирусных инфекций в формировании БА и подтверждают участие вирусов более чем в 80% обострений астмы у детей. Установлены некоторые патогенетические механизмы воздействия вирусных инфекций на формирование БА. Выявлена дисфункция системы ИФН у пациентов «атопиков», что снижает противоинфекционную защиту у детей с БА и является одним из важных факторов, определяющих течение и прогноз заболевания. Определен наиболее частый фенотип БА у детей – вирусиндуцированная БА.

Именно поэтому вопросам профилактики ОРВИ у детей с БА в настоящее время уделяется огромное значение. В то же время профилактика ОРВИ является необходимым компонентом комбинированной терапии БА, позволяющей достичь полного контроля над заболеванием.

К наиболее эффективным, принятым во всем мире, методам профилактики ОРВИ относится профилактика гриппа путем применения противогриппозных вакцин, которые обеспечивают создание активного иммунитета у вакцинированных в отношении вирусов гриппа. Убедительно доказано, что наличие атопического заболевания, в т.ч. БА у детей, не является противопоказанием для вакцинопрофилактики.

В настоящее время широко применяется специфическая иммунопрофилактика гриппа, в то же время доказано, что противогриппозная вакцина оказывает стимулирующее влияние на формирование протективного иммунитета к более широкому спектру респираторных возбудителей. Это представляется крайне важным,

так как на тяжесть течения вирусиндуцированной БА у детей могут оказывать влияние не только вирусы гриппа, но и другие респираторные вирусы, такие как РВ, коронавирус, вирусы парагриппа, РС-вирус и др. Установлено, что вакцинация против гриппа способствует сокращению числа и других респираторных инфекций у детей.

Однако необходимо отметить, что аллергические заболевания оказывают негативное влияние на формирование противогриппозного иммунитета. Так, среди наблюдаемых нами детей с вирусиндуцированной БА, обследованных в преддверии эпидемического сезона 2007/2008, число серонегативных к штамму гриппа А (H1N1) составило 54,5%, к штамму А (H3N2) – 41,1% и 51,1% к штамму вируса В. Следовательно, половина детей не имели специфического анамнестического иммунитета ни вследствие эпидемической циркуляции вирусов, ни вследствие противогриппозной вакцинации в предшествующий сезон. Причем у детей с БА легкой степени тяжести среднегеометрический титр антител к штамму вируса гриппа А (H3N2) до вакцинации составлял 4,8 [3,3; 5,3], тогда как у детей с тяжелым течением БА был достоверно ниже – 3,3 [1,1; 4,3] ($p < 0,05$). Аналогичная тенденция отмечалась в отношении других штаммов вируса гриппа. Таким образом, отмечалась зависимость тяжести течения БА в том числе и от напряженности противогриппозного иммунитета.

В то же время установлено, что особенности иммунного статуса детей с БА обуславливают более поздний и менее напряженный иммунный ответ на вакцинацию по сравнению со здоровыми детьми, что снижает у данной категории пациентов эффективность вакцинации, проводимой по стандартным схемам [34].

Особенности иммунитета детей-астматиков, а также доказанная в многочисленных исследованиях иммуномодулирующая активность ИФН α позволяют использовать его как идеальный вакцинный адъювант в схеме профилактики гриппа у детей с БА. ИФН стимулирует пролиферацию и созревание дендритных клеток, на поверхности которых усиливается экспрессия Toll-like-рецепторов, молекул главного комплекса гистосовместимости класса I и других костимулирующих молекул, что приводит к активации цитотоксических лимфоцитов и усилению антителообразования [35]. Так, комбинированный способ вакцинопрофилактики гриппа у детей с БА с включением препарата Виферон суппозитории (рекомбинантный $\alpha 2b$ интерферон и высокоактивные антиоксиданты: α -токоферола ацетат и аскорбиновая кислота) в возрастных дозировках за 5 дней до введения вакцины продемонстрировал высокую профилактическую и эпидемиологическую эффективность в отношении не только гриппа, но и других ОРВИ у данной категории пациентов, оказал положительное влияние на тяжесть течения и степень контроля заболевания.

Другим направлением профилактики ОРВИ у детей с аллергическими заболеваниями и, в частности у детей с БА, является иммуномодуляция системы ИФН. Известно, что система ИФН, одна из основных регулирующих систем организма, играет значительную роль в развитии аллергического воспаления, во многом определяющем тяжесть течения и прогноз БА. В то же время особенности ИФН-статуса больного с БА могут оказаться важным критерием, позволяющим индивидуально подойти к назначению как персонализированной комплексной терапии, так и профилактики заболевания. Подтверждением этого являются исследования, свидетельствующие, что у пациентов с БА отмечается снижение противовирусной и противомикробной защиты, степень которой во многом зависит от наличия дисрегуляторных нарушений в системе ИФН.

Проведенные нами исследования показали, что при оценке ИФН-статуса необходимо учитывать не только содержание ИФН в сыворотке крови, но и резервные возможности системы ИФН, т.е. способность лейкоцитов к продукции ИФН при воздействии различных индукторов интерферогенеза и рецепторный ответ [6, 36], что нередко определяет течение заболевания.

Так, способность к продукции клетками крови ИФН α , определяемая *in vitro*, была снижена у 50% детей с БА, у 12,5% находилась на нижней границе нормы и у 37,5% пациентов соответствовала уровню здоровых (≥ 64 ед/мл). В группе детей с БА, часто болеющих ОРВИ, количество пациентов с низкой способностью к продукции ИФН α оказалось максимальным и составило 87%. В то же время у 39,5% всех детей выявлено достоверное угнетение способности к синтезу как ИФН α , так и ИФН γ . Нами установлена прямая корреляционная зависимость сниженной способности индукции ИФН α и тяжести течения БА ($r=0,8$) [28].

Анализ продукции ИФН α в зависимости от возраста выявил относительно большее количество детей со сниженным показателем α -интерферогенеза в младшей возрастной группе. Известно, что ИФН α осуществляет в основном противовирусный и, в меньшей степени, антимикробный иммунитет, тормозя репликацию вирусов и размножение бактерий. Имеются указания, что ИФН α способен незначительно подавлять образование IgE. Таким образом, выявленное снижение продукции ИФН α у детей с БА, с одной стороны, может способствовать развитию инфекционного воспалительного процесса, с другой – поддерживать атопическое воспаление бронхов, что, безусловно, ухудшает течение БА.

Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что у подавляющего числа детей с БА имеет место нарушение функционирования системы ИФН. ИФН-статус детей с БА из группы часто болеющих характеризовался более низким «стартовым» уровнем сывороточного ИФН, выраженным угнетени-

ем ИФН-продуцирующей функции клеток. Это согласуется и с данными других авторов, которые выявили параллелизм степени депрессии интерферогенеза и кратности ОРВИ у здоровых детей [35], что послужило основанием для разработки ряда новых подходов к комплексному лечению и профилактике БА с использованием препаратов ИФН.

Нами проведено слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование у 48 пациентов с БА в стадии ремиссии [28]. Виферон (рекомбинантный $\alpha 2b$ интерферон и высокоактивные антиоксиданты: α -токоферола ацетат и аскорбиновая кислота) в возрастной дозировке (детям 3–6 лет по 150 000 МЕ, детям по 500 000 МЕ 2 раза в день) применяли у 30 детей в сочетании с базисной терапией, соответствующей тяжести заболевания, в течение 10 дней ежедневно, затем в течение 4 недель – через день. Группой сравнения явились 18 детей, которые получали базисную терапию и плацебо. Изучение ИФН-статуса, проведенное через 6 недель от начала терапии, установило, что у 83,3% пациентов способность к продукции ИФН α приблизилась к среднему уровню здоровых детей того же возраста. Наилучшая динамика была достигнута у детей с изначально низкой ИФН-продуцирующей способностью, а также у детей с тяжелыми и средней тяжести формами заболевания, часто болеющими ОРВИ. У детей с БА, получавших плацебо, достоверной динамики продукции ИФН α выявлено не было.

Наблюдение в катамнезе детей с БА, получавшими Виферон, установило, что через 3 месяца от начала терапии способность к продукции ИФН α у больных БА в основном сохранялась. К 6-му месяцу от начала терапии более чем у половины детей имело место возвращение показателей ИФН-статуса к исходному уровню. Клинико-лабораторное наблюдение детей с БА, получавших в комплексной терапии Виферон, проводилось в течение 6 месяцев и включало ежедневный мониторинг пиковой скорости выдоха (у детей старше 6 лет), оценку частоты и тяжести обострений БА, частоту ОРВИ и уровень общего IgE сыворотки крови. Нами было показано, что использование препарата Виферон способствовало клиническому улучшению течения БА: отмечались уменьшение частоты ОРВИ в 4 раза, снижение частоты обострений БА на фоне ОРВИ в 3,4 раза. Период ремиссии у этих больных увеличился до 4–6 месяцев, клинически приступы БА протекали более легко. При исследовании содержания общего IgE в сыворотке крови была выявлена тенденция к снижению данного показателя на фоне терапии препаратом Виферон у детей с БА (до лечения $468,4 \pm 57,05$ МЕ/мл, после лечения $368,7 \pm 51,37$ МЕ/мл). Побочных эффектов или нежелательных явлений в процессе терапии препаратом Виферон мы не наблюдали.

Таким образом, с большой долей вероят-

ности можно предположить, что дисфункция системы ИФН может явиться одним из важных патогенетических звеньев вирусиндуцированной БА у детей, а также определять особенности течения и вторичную профилактику заболевания. Проведенное нами исследование позволило уточнить некоторые механизмы патогенеза БА у детей и разработать теоретические предпосылки для создания схем целенаправленной первичной профилактики БА у лиц, генетически предрасположенных к развитию атопии, и вторичной профилактики БА у детей. Выявленная нами дисфункция системы ИФН у детей с БА является одним из факторов, определяющих фенотипическую реализацию, течение и прогноз заболевания. Центральная роль в развитии атопического воспаления принадлежит ИФН γ , антагонисту ИЛ4, который, в свою очередь, выступает в роли основного индуктора синтеза IgE. В то же время снижение продукции ИФН α у детей с БА, с одной стороны, может способствовать развитию инфекционного воспалительного процесса, с другой – поддерживать атопическое воспаление бронхов, что, безусловно, ухудшает течение БА. Разработанная нами схема профилактики с использованием препарата Виферон эффективно повышала продукцию ИФН α , особенно у детей, часто болеющих интеркуррентными заболеваниями [28].

Итак, профилактика гриппа и ОРВИ у детей, больных БА, является социально и экономически значимой задачей, решение которой позволит снизить заболеваемость гриппом и ОРВИ у детей с БА, облегчить течение каждого эпизода респираторной инфекции, снизить частоту госпитализаций детей с БА, и, как следствие, обеспечить высокое качество жизни пациентов, что также приведет к снижению экономических затрат государства на лечение детей с БА.

В заключение необходимо отметить, что БА – достаточно распространенное заболевание с весьма серьезным прогнозом. У детей наиболее часто встречается фенотип атопической вирусиндуцированной БА. В настоящее время разра-

ботана и внедрена комплексная противовоспалительная (базисная) терапия БА, выбор которой зависит от степени тяжести и степени контроля над течением заболевания. В то же время ОРВИ значительно снижают эффективность базисной терапии, способствуют развитию частых обострений БА, ухудшают течение, прогноз и исход заболевания. Очевидно, что профилактика гриппа и других ОРВИ у детей с БА является актуальной проблемой. В настоящее время убедительно доказано, что противогриппозная вакцинация у детей с БА эффективна, что связано как со специфическим, так и с неспецифическим иммуностимулирующим эффектом вакцинации. Новые научные технологии внедряются в широкую практику здравоохранения, доступны и высоко эффективны. Препараты рекомбинантных ИФН, в т.ч. отечественный препарат Виферон, безусловно, являются принципиально новым подходом в лечении многих заболеваний. Виферон повышает не только иммунитет и защищает от инфекций. Использование препарата Виферон является перспективным в комплексном лечении БА в стадию ремиссии у детей, часто и/или длительно болеющих ОРВИ, в качестве одной из мер вторичной профилактики заболевания и для первичной профилактики БА у детей из групп высокого риска ее формирования. Профилактика БА, в т.ч. вакцинопрофилактика, разработанная с учетом дисфункции иммунорегуляторных процессов, позволяет создать патогенетически обусловленную комплексную терапию и профилактику БА, дифференцированно влиять на отдельные звенья иммунопатологического состояния, эффективно уменьшить атопическое воспаление бронхов, тем самым улучшить течение и прогноз заболевания, резко повысить эффективность лечебных мероприятий и полноту оздоровления профильных больных.

Источник финансирования и конфликт интересов: компания Ферон принимала участие в проведении иммунологических исследований и предоставлении препарата Виферон для пациентов с бронхиальной астмой (О.В. Зайцева, 2001; Т.И. Рычкова, 2011).

Литература

1. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 4-е изд. М., 2012: 184.
2. Паттерсон Р., Грэммер Л.К., Гринбергер П.А. Аллергические болезни: диагностика и лечение: Пер. с англ. А.Г. Чукалин, ред. М.: ГЭОТАР Медицина, 2000: 768.
3. Тимошина Е.Л., Дугарова С.Б. Качество жизни: актуальность проблемы и характеристика качества жизни детей с бронхиальной астмой. Бюллетень Сибирской медицины. 2009; 4: 105–112.
4. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2014. Available from: <http://www.ginasthma.org/>
5. Inoue Y., Shimojio N. Epidemiology of virus-induced wheezing/asthma in children. Front. Microbiol. 2013; 4: 391.
6. Лошкина Э.Э., Зайцева О.В., Зайцева С.В. Некоторые аспекты терапии острых респираторных заболеваний у детей с аллергией. Лечащий врач. 2012; 3: 70–76.
7. Bisgaard H, Zielen S, Garcia M, Johnston SL, Gilles L, Menten J, Tozzi CA, Polos P. Montelukast Reduces Asthma Exacerbations in 2-to 5-Year-Old Children with Intermittent Asthma. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2005; 171: 315–322.
8. Tregoning JS, Schwarze J. Respiratory viral infections in infants: causes, clinical symptoms, virology and immunology. Clin. Microbiol. Rev. 2010; 23: 74–98.
9. Nicholson K, Kent J, Ireland D. Respiratory viruses and exacerbations of asthma in adults. BMJ. 1993; 307 (6910): 982–986.
10. Nafstad P, Bert B, Skrondal A, Nystad P. Early Respiratory Infections, Asthma, and Allergy: 10-Year Follow-up of the Oslo Birth Cohort. Pediatrics. 2005; 116: 255–262.
11. Grissell T, Powell H, Shafren D, Boyle M, Hensley M, Jones P, Whitehead B, Gibson P. Interleukin-10 gene expression in acute virus-induced asthma. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2005; 172 (4): 433–439.
12. Papadopoulos N, Xepapadaki P, Mallia P, Brusselle G, Watelet JB, Xatzipsalti M, Foteinos G, van Drunen CM, Fokkens WJ, D'Ambrosio C, Bonini S, Bossios A, Lztvall J, van Cauwenberge P, Holgate ST, Canonica GW, Szczeklik A, Rohde G, Kimpen J, Pitkdranta A, Makela M, Chanez P, Ring J, Johns

ton SL. Mechanisms of virus-induced asthma exacerbations: state-of-the-art. A GA2 LEN and InterAirways document. *Allergy*. 2007; 62: 457–470.

13. Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R, Lundberg F, Schmidt S, Sigurbergsson F, Kjellman B. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2005; 171: 137–141.

14. Sigurs N, Aljassim F, Kjellman B, Robinson PD, Sigurbergsson F, Bjarnason R. Asthma and allergy patterns over 18 years after severe RSV bronchiolitis in the first year of life. *Thorax*. 2010; 65: 1045–1052.

15. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM, Wright AL, Martinez FD. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet*. 1999; 354: 541–545.

16. Reddel H, Ware S, Marks G, Salome C, Jenkins C, Woolcock A. Differences between asthma exacerbations and poor asthma control. *Lancet*. 1999; 353: 364–369.

17. Weiss ST, Tager IB, Muñoz A, Speizer FE. The relationship of respiratory infections in early childhood to the occurrence of increased levels of bronchial responsiveness and atopy. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985; 131 (4): 573–578.

18. Frick OL, German DF, Mills J. Development of allergy in children. I. Association with virus infections. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1979; 63 (4): 228–241.

19. Szabo SM, Levy AR, Gooch KL, Bradt P, Wijaya H, Mitchell I. Elevated risk of asthma after hospitalization for respiratory syncytial virus infection in infancy. *Paediatr. Respir. Rev.* 2013; 13 (Suppl. 2): 9–15.

20. van der Gugten AC, van der Zalm MM, Uiterwaal CS, Wilbrink B, Rossen JW, van der Ent CK. Human rhinovirus and wheezing: short and long-term associations in children. *Paediatr. Infect. Dis. J.* 2013; 32: 827–833.

21. Stein RT. Long-term airway morbidity following viral LRTI in early infancy: recurrent wheezing or asthma? *Paediatr. Respir. Rev.* 2009; 10 (Suppl. 1): 29–31.

22. Kusel MM, de Klerk NH, Kebadze T, Vohma V, Holt PG, Johnston SL, Sly PD. Early-life respiratory viral infections, atopic sensitization, and risk of subsequent development of persistent asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 119: 1105–1110.

23. Takeyama A, Hashimoto K, Sato M, Sato T, Tomita Y, Maeda R, Ito M, Katayose M, Kawasaki Y, Hosoya M. Clinical and epidemiologic factors related to subsequent wheezing after virus-induced lower respiratory tract infections in hospitalized pediatric patients younger than 3 years. *Eur. J. Pediatr.* 2014; 173 (7): 959–966.

24. O'Callaghan-Gordo C, Bassat Q, Diez-Padriza N, Morais L, Machevo S, Nhampossa T, Quinto L, Alonso PL, Roca A. Lower respiratory tract infections associated with rhinovirus during infancy and increased risk of wheezing during childhood. A cohort study. *PLoS One*. 2013; 8 (7): e69370.

25. Ненашева Н.М. Роль респираторных вирусов в развитии бронхиальной астмы и ее обострений: возможные пути терапевтического вмешательства. Эффективная фармакотерапия. 2016; 6: 64–76.

26. Miller EK, Griffin MR, Edwards KM, Weinberg GA, Szilagyi PG, Staat MA, Iwane MK, Zhu Y, Hall CB, Fairbrother G, Seither R, Erdman D, Lu P, Poehling KA. Influenza burden for children with asthma. *Pediatrics*. 2008; 121 (1): 1–8.

27. Hasegawa S, Hirano R, Hashimoto K, Haneda Y, Shirabe K, Ichijima T. Characteristics of atopic children with pandemic H1N1 influenza viral infection: pandemic H1N1 influenza reveals 'occult' asthma of childhood. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2011; 22: 119–123.

28. Зайцева О.В. Бронхиальная астма у детей (факторы риска, принципы первичной и вторичной профилактики): Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2001.

29. Holt P.D. Infections and development of allergy. *Toxiol. Letters*. 1996; 86: 205–210.

30. Sterne J, Penny M. Respiratory illness in infancy as a risk factors for asthma and atopy: cohort study. *Eur. Res. J.* 2000; 16: 555.

31. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии. М.: Медицина, 1996.

32. Малиновская В.В. Онтогенез системы интерферона и принципы применения интерферона в практической педиатрической практике. В сб.: Современные аспекты применения интерферонов и других иммуномодуляторов. М.: 1990: 70–71.

33. Huber JP, Ramos HJ, Gill MA, Farrar JD. Cutting edge: Type I IFN reverses human Th2 commitment and stability by suppressing GATA3. *J. Immunol.* 2010; 185 (2): 813–817.

34. Чеботарева Т.А., Мазанкова Л.Н., Рычкова Т.И. Форсифицированная вакцинация против гриппа детей с бронхиальной астмой с применением препарата интерферона альфа-2b. *Практическая медицина*. 2011; 5: 20–25.

35. Малиновская В.В., Коровина Н.А., Паршина О.В., Чеботарева Т.А. Гусева Т.С. Современные возможности использования интерферонов в комплексной терапии острых респираторных инфекций у детей. *Лечащий врач*. 2011; 8: 116–119.

36. Faroogi IS, Hopkin J. Early childhood infection on atopic disorder. *Thorax*. 1998; 53: 927–932.