

ВЛИЯНИЕ СИСТЕМЫ ИНТЕРФЕРОНА НА НАПРАВЛЕННОСТЬ ПОЛЯРИЗАЦИИ ИММУННОГО РЕАГИРОВАНИЯ ПРИ ГРИППЕ У ДЕТЕЙ

© Е. Г. Головачева, О. И. Афанасьева, Л. В. Осидак, Е. В. Образцова, Л. В. Волощук

ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, Санкт-Петербург

Резюме. У 1900 детей разного возраста и 690 взрослых с лабораторно подтвержденным гриппом в разные эпидемические сезоны изучены показатели интерферонов и интерлейкинов 4 и 10 в сыворотке крови с расчетом коэффициентов соотношения интерлейкинов 4 и 10 к интерферону гамма. Выявлены три типа иммунного реагирования при гриппе в зависимости от клинического течения. Показано, что при гладком течении гриппа с умеренной интоксикацией в 66,3% случаев у детей и 72,0% взрослых отмечается поляризация по Th1 типу с характерным повышением уровня сывороточного и спонтанного интерферона гамма во всех возрастных группах, при котором коэффициент соотношения IL-4/IFN- γ от 0,8 до 2, тогда как при выраженной интоксикации только в 33,5 и 43,9% случаев соответственно. При бронхитах иммунный ответ Th2 и смешанного Th1/Th2 клеточно-гуморального типа отмечался в 54,6 и 33,3% случаев соответственно, и только в 12,1% Th1 тип. При гриппе, осложненном пневмонией, в 76% случаев определялся гуморальный иммунный ответ по Th2 типу при коэффициенте соотношения IL-4/IFN- γ и IL-10/IFN- γ больше 3, за счет увеличения содержания интерлейкина 4 и 10 при значительном снижении уровня интерферона гамма. Th1/Th2 смешанный тип иммунного ответа с коэффициентом соотношения от 2 до 3 выявлен в 23,7% случаев. Поляризации по Th1 типу при гриппе, осложненном пневмонией, не выявлено во всех возрастных группах наблюдения. Полученные данные позволяют своевременно определить тип иммунного ответа на гриппозную инфекцию, прогнозировать тяжесть течения заболевания и развитие осложнений у детей и взрослых, а также определить необходимость включения в терапию цитокиновых препаратов.

Ключевые слова: грипп; дети; цитокины; коэффициенты соотношения интерлейкина 4 к интерферону гамма.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Современные знания о цитокинах и их биологических эффектах в механизмах иммунной защиты очень важны для анализа закономерностей клинических проявлений инфекционных заболеваний и создают реальные возможности для прогнозирования клинического течения и проведения оптимальной иммунокорректирующей терапии для восстановления функций иммунной системы при гриппе [1, 2, 3, 10, 13].

Известно, что интерферон-альфа (IFN- α), как фактор врожденной резистентности организма, один из первых цитокинов реагирует на внедрение вируса гриппа и играет контрольно-регуляторную роль в сохранении гомеостаза в организме человека. IFN- α обладает непосредственно противовирусным действием, подавляя рост и развитие внутриклеточных инфекционных агентов, а также иммунорегуляторным действием, препятствуя апоптозу и способствуя дифференцировке активированных антигеном Т-хелперов и созреванию функционально активных, антиген-презентирующих дендритных клеток, но вместе с тем может способствовать лейкопении, лимфаденопатии [1, 5, 14].

IFN- α при внедрении вируса гриппа вместе с IL-12 активирует транскрипционный фактор STAT4, способствуя дифференцировке активированных антигеном наивных Т-хелперов в CD4⁺/Th1 типа, продуцирующих IFN- γ , обуславливая наиболее эффективный клеточный иммунный ответ [7, 9, 16, 18].

Также известно, что дифференцировка Th0 лимфоцитов, обуславливающих направленность иммунного реагирования, зависит от дозы антигена, силы сигнала толл-подобных рецепторов, особенностей костимулирующего действия других факторов, что может способствовать поляризации Т-хелперов в CD4⁺/Th2 типа с характерным спектром цитокинов, к которым относятся IL-4 и IL-10 [9, 14, 17].

Основное действие IL-4 — активация пролиферации В-лимфоцитов, с созреванием в плазматические клетки, которые начинают синтез специфических антител — иммуноглобулинов подкласса IgG1, но в большей степени IgE, что способствует аллергии организма после перенесенного заболевания гриппозной инфекцией [4, 5].

Показателями, характеризующими направленность поляризации Th-0 лимфоцитов, являются уровни содержания в сыворотке крови IFN- γ , IL-4 и IL-10, а также соотношения IL-4/IFN- γ и IL-10/IFN- γ [2, 16].

Целью исследования было определить влияние цитокинового статуса на поляризацию иммунного реагирования при гриппе у детей в зависимости от клинического течения с обоснованием иммунокорректирующей терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

За период наблюдения в инфекционных отделениях базовых клиник ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России были обследованы 1900 детей

разного возраста и 690 взрослых с лабораторно подтвержденным гриппом в разные эпидемические сезоны.

Интерфероновый статус *in vitro* и цитокиновый профиль в сыворотке крови определялся «сэндвич»-методом твердофазного ИФА коммерческими тест-системами производства ООО «Цитокин» Санкт-Петербург, у 495 детей с гладким течением гриппа, у 315 детей с бронхитом и 135 детей с гриппом, осложненным пневмонией, с последующим корреляционным анализом клинико-лабораторных показателей и уровня цитокинов [6, 8].

Этиологию гриппа устанавливали с помощью детекции генетического материала вирусов методом ПЦР [10].

Анализ результатов выполняли с применением статистического пакета SPSS 17.0 RU for Windows. Показатели цитокинового профиля, представленные медианой (Me) и интерквартильным размахом (ИКР), сравнивались методами квартильного анализа по Мостеллеру и Тьюки. Достоверность различий анализировали с помощью t-критерия Стьюдента–Фишера, непараметрического критерия Уилкоксона–Манна–Уитни. Критический уровень значимости различий групп p принят равным 0,05 [11].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

После расчета коэффициентов соотношения IL-4/IFN- γ и IL-10/IFN- γ и проведения статистической обработки были определены типы поляризации иммунного ответа при гриппе по Th-1, Th-2 или смешанному типу — Th-1/Th-2. Полученные данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (ИКР) в таблице 1.

Показано, что преимущественная поляризация наивных лимфоцитов по Th-1 типу характеризуется коэффициентом соотношения показателей IL-4/IFN- γ и IL-10/IFN- γ в пределах 0,8–1,4 и 0,8–1,9 соответственно у людей разного возраста.

При преимущественной поляризации лимфоцитов по Th-2 типу коэффициенты были в пределах 3,0–3,7 и 2,9–3,5 соответственно за счет значительного увеличения содержания IL-4 и IL-10 в сыворотке крови больных гриппом.

Смешанный тип иммунного ответа Th-1/Th-2 определялся с коэффициентом соотношения 2,1–2,9 и 1,8–2,8 соответственно, что статистически значимо превышало таковые при поляризации по Th-1 типу, но были ниже, чем при поляризации по Th-2 типу.

Клиническое соответствие направленности поляризации иммунного ответа у детей и взрослых показано в таблице 2. Рассматривалось гладкое и негладкое течение гриппа с развитием бронхолегочных осложнений. Пациенты с гладким течением гриппа были распределены на две группы в зависимости от выраженности интоксикации.

Оказалось, что при среднетяжелой форме гриппа поляризация по Th-1 типу выявлялась у большинства пациентов — у 63,0% детей и 72,0% взрослых, однако у детей статистически значимо чаще, чем у взрослых, отмечалась поляризация по Th-2 типу — 21,8 и 10,4% случаев соответственно.

При тяжелом течении гриппа поляризация иммунного ответа по Th-2 типу отмечалась статистически значимо чаще, чем при среднетяжелой форме гриппа, во всех возрастных группах, но также чаще у детей, чем у взрослых — 54,9 и 32,2% соответственно. Смешанный тип поляризации наблюдался с одинаковой частотой примерно в 20,0% случаев, как при гладком течении, так и при гриппе с бронхолегочными осложнениями у пациентов разного возраста.

При развитии бронхолегочных осложнений как у детей, так и у взрослых в большинстве случаев отмечалась поляризация по Th-2 типу — 76,3 и 78,0% соответственно, смешанный тип встречался в 23,7 и 22,0% случаев соответственно, тогда как поляризация по Th-1 типу не определялась.

Таблица 1

Характеристика направленности поляризации лимфоцитов Th-0 в зависимости от уровня цитокинов в сыворотке крови

Показатели пг/мл	Направленность поляризации лимфоцитов					
	Th-1		Th-2		Th-1/Th-2	
	Me	ИКР	Me	ИКР	Me	ИКР
IL-4	35	26–48	89*	67–95	50*#	42–64
IL-10	45	35–56	83*	58–79	55*#	42–68
IFN- γ	50	42–62	27*	20–38	22*#	15–25
IL-4/IFN- γ	1,0	0,8–1,4	3,3*	3,0–3,7	2,3*#	2,1–2,9
IL-10/IFN- γ	1,3	0,8–1,9	3,1*	2,9–3,5	2,4*#	1,8–2,8

Различия статистически значимы: * — по отношению к показателям при поляризации по Th-1 типу, # — по отношению к показателям при поляризации по Th-2 типу, $p < 0,05$

Таблица 2

Клиническое течение гриппа в зависимости от направленности поляризации лимфоцитов

Наблюдаемые группы	Направленность поляризации лимфоцитов	Клиническое течение гриппа Абс., %		
		Гладкое течение		С бронхолегочными осложнениями
		Интоксикация $\pm\pm$	Интоксикация $\pm\pm\pm$	
Дети n=1900	Th-l	772/63,0	139/33,5 *	0/0 *,**
	Th-2	267/21,8 #	228/54,9 *,#	198/76,2; **
	Th-l/Th-2	186/15,2	48/11,6	62/23,8
	Всего	1225/100,0	415/100,0	260/100,0
Взрослые n=690	Th-l	249/72,0	79/43,9 *	0/0 *,**
	Th-2	36/10,4	58/32,2 *	128/78,0 *,**
	Th-l/Th-2	61/17,6	43/23,9	36/22,0
	Всего	346/100,0	180/100,0	164/100,0

* — различия статистически значимы по отношению к интоксикации $\pm\pm$, ** — различия статистически значимы по отношению к интоксикации $\pm\pm\pm$, # — к взрослым больным ($p < 0,05$)

Данные по изучению показателей продукции интерферонов и основных цитокинов с расчетом коэффициентов соотношения IL-4/IFN- γ и IL-10/IFN- γ в зависимости от возраста пациентов, больных гриппом, представлены в таблице 3.

Было показано, что у пациентов с гладким течением среднетяжелой формы гриппа, независимо от возраста, на фоне выраженного снижения способности лейкоцитов к индуцированной продукции IFN- α и IFN- γ повышается в основном уровень сывороточного IFN- α .

С увеличением возраста способность иммунокомпетентных клеток (ИКК) к индуцированной продукции IFN обоих типов статистически значимо повышалась. Однако у детей до 1 года уровни спонтанной и индуцированной продукции IFN- α были выше, чем

в других возрастных группах, тогда как индуцированная продукция IFN- γ была достоверно ниже, при этом сохранялась способность к спонтанной продукции IFN- γ , что свидетельствует об адекватном иммунном реагировании у данной группы пациентов.

Индукция IFN- γ с увеличением возраста была более выражена, чем IFN- α , что объясняется более зрелой иммунной системой в старшем возрасте, а также может свидетельствовать о праймировании Т-лимфоцитов во время предыдущих заболеваний [12].

Умеренное нарастание уровня спонтанного IFN- α свидетельствовало о реакции организма на вторжение вируса гриппа и воспалении верхних отделов респираторного тракта. При этом у детей до 6 лет уровень IFN- α был ниже, чем у пациентов старшего возраста и взрослых.

Таблица 3

Показатели IFN статуса у лиц разного возраста с гриппом без бронхолегочных поражений в начале заболевания

Показатель		Уровень цитокинов (пг/мл), М \pm м					
		Пациенты с гриппом				Здоровые	
		≤ 12 мес., n=52	1–6 лет, n=129	7–18 лет, n=173	Взросл., n=60	Взросл., n=103	Дети, n=47
IFN- α <i>in vitro</i>	Спонтанная	75,42 \pm 5,9 •	63,9 \pm 3,2 • ° *	68,4 \pm 2,7 ° *	77,0 \pm 3,6 •	42,2 \pm 5,6	34,5 \pm 4,2
	Индукцированная	132,5 \pm 9,6 •	124,1 \pm 3,7 •	118,7 \pm 2,3 •	125,9 \pm 4,3 •	250,7 \pm 7,4	200,4 \pm 6,3 #
Сывороточный IFN- α		46,3 \pm 5,9 • °	59,1 \pm 2,4 • ° *	68,7 \pm 3,2 • ° *	83,5 \pm 4,0 • *	27,5 \pm 2,9	25,8 \pm 3,2
IFN- γ <i>in vitro</i>	Спонтанная	42,5 \pm 4,3 °	48,0 \pm 1,9 °	55,5 \pm 1,5 ° •	67,0 \pm 4,0 • *	46,6 \pm 3,2	32,5 \pm 3,2 #
	Индукцированная	95,2 \pm 3,9 ° •	121,1 \pm 3,2 • *	132,6 \pm 3,2 • *	148,0 \pm 4,7 • *	576,5 \pm 17,4	405,5 \pm 16,8 #
Сывороточный IFN- γ		42,2 \pm 5,9 °	46,6 \pm 1,9 °	51,9 \pm 2,3 °	67,2 \pm 3,2 • *	46,1 \pm 3,2	35,6 \pm 2,7 #
Индекс стимуляции (ИС)	IFN- α	2,0 \pm 0,1 •	2,8 \pm 0,2 ° *	2,4 \pm 0,1 • *	1,9 \pm 0,3 •	8,2 \pm 1,6	7,1 \pm 1,6
	IFN- γ	2,0 \pm 0,2 •	2,7 \pm 0,2 • ° *	2,4 \pm 0,3 •	2,0 \pm 0,3 •	12,3 \pm 1,5	11,5 \pm 1,3
IL-4		61,3 \pm 2,1 • °	52,3 \pm 1,5 • °	54,1 \pm 1,3 •	45,0 \pm 1,5 •	21,3 \pm 1,1	45,2 \pm 2,1 #
IL-10		55,0 \pm 2,2 ° •	73,1 \pm 2,3 ° • *	69,2 \pm 2,9 • ° *	57,1 \pm 1,4 •	17,8 \pm 3,7	39,2 \pm 1,8 #
IL-4/IFN- γ		2,5 \pm 0,03 • °	1,5 \pm 0,01 • ° *	1,2 \pm 0,2 • ° *	1,1 \pm 0,1 • *	0,4 \pm 0,01	1,3 \pm 0,1 #
IL-10/IFN- γ		1,9 \pm 0,2 • °	1,6 \pm 0,1 • ° *	1,1 \pm 0,04 • ° *	0,9 \pm 0,02 • *	0,6 \pm 0,02	1,1 \pm 0,2 #

* — различия статистически значимы по отношению к детям с гриппом до 1 года, ° — к взрослым больным, • — к здоровым в соответствующих группах, # — к показателям у здоровых взрослых при $p < 0,05$

Таблица 4

Продукция IFN-α у детей при гриппе в зависимости от уровня поражения респираторного тракта и направленности поляризации Th

Течение	Тип поляризации, абс/%	Сроки исследования	IFN-α (M±m)		
			Индукцированный 150–250 пг/мл	Спонтанный 10–50 пг/мл	Сывороточный 10–50 пг/мл
Грипп без б/л поражений n=495	Th1 328/66,3 %	1	174,7±2,3	35,2±2,1	50,2±2,2
		2	153,3±3,2 *	44,2±1,2 *	46,0±1,2
	Th2 115/23,2 % #	1	152,0±1,7	24,0±1,4	26,6±1,8
		2	138,8±2,4 *	28,2±1,5	20,0±1,3
	Th1/Th2 52/10,5 % #	1	148,0±1,8	31,3±2,8	24,0±1,7•
		2	138,4±1,2 *	26,0±1,9 •*	21,1±1,2 ••
Грипп, бронхит n=315	Th1 38/12,1 %	1	134,0±1,8	24,0±1,2	23,4±1,3
		2	145,2±1,6 *	26,6±1,5	26,7±1,7
	Th2 172/54,6 % #	1	122,0±1,7	13,3±1,4	13,3±1,6
		2	142,7±1,8 *	24,3±1,5 *	14,4±1,2
	Th1/Th2 105/33,3 % #	1	126,4±2,7	27,1±1,4 •	23,8±1,4 •
		2	135,6±1,2 •*	28,3±1,2	20,4±1,2 •
Грипп, пневмония n=135	Th1 —	1	нет	нет	нет
		2	нет	нет	нет
	Th2 103/76,3 % #	1	102,0±2,9 ↓	12,5±1,4	14,3±1,8
		2	92,7±1,9 ↓ *	21,3±1,2	15,4±1,2 •
	Th1/Th2 32/23,7 % #	1	108,4±2,7↓	21,1±1,6 ↓	21,8±1,5 •
		2	115,6±1,2 ↓ *	23,3±1,1 ↓	20,4±1,2 •

1 — при поступлении, 2 — при выписке на 7–10-й день, * — $p < 0,05$ по отношению к показателю 1 при первом исследовании, • — к показателю при Th-2 типе поляризации; ↓ — к соответствующему показателю при бронхите, # — к показателю при Th-1 типе поляризации

У детей младше 6 лет содержание цитокина IL-4, а также его соотношение с IFN-γ превышало показатели у здоровых людей почти в 2 раза и было статистически значимо выше, чем у старших детей, что не противоречит концепции других авторов о преимущественной поляризации дифференцировки T0-лимфоцитов в сторону Th-2 типа у младших детей [4, 5, 15].

У пациентов старше 7 лет и взрослых соотношение IL-4/IFN-γ и IL-10/IFN-γ в пределах $1,0 \pm 0,2$ свидетельствовало о преимущественной поляризации по Th-1 типу с активацией клеточного иммунитета при гриппе.

При развитии бронхолегочных поражений у детей разного возраста отмечалась преимущественная поляризация Th-0 лимфоцитов в сторону Th-2 типа и смешанного типа, при этом уровень индуцированного IFN-α *in vitro* был статистически значимо снижен по сравнению с неосложненным течением, что свидетельствует о нарушении активации врожденных механизмов иммунной защиты и способствует присоединению вторичной инфекции (табл. 4).

Установлено, что у детей с гриппом при гладком течении заболевания средний уровень сывороточного IFN-α был в пределах нормальных значений или несколько превышал норму, свидетельствуя о доста-

точной активации врожденных иммунных реакций, тогда как у детей с бронхолегочными осложнениями показатели IFN-α были статистически значимо ниже.

Спонтанная продукция IFN-α повышалась во всех группах наблюдения, но при пневмониях ее уровень был достоверно более высоким, чем при гладком течении процесса.

Это зависело от затянувшегося воспалительного процесса и длительной циркуляции инфекционного агента, в связи с чем высокая спонтанная активность интерферона сохранялась к поздним срокам заболевания.

Показано, что в острую фазу гриппа уровень продукции IFN-γ снижен у пациентов всех возрастных групп, что обуславливает активацию лимфоцитов Th-2 типа и определяет гуморальную направленность иммунного ответа (табл. 5).

При этом образующиеся в избытке антитела класса IgG способны через индукцию IL-10 селективно подавлять клеточные механизмы иммунного ответа.

Индукцированная продукция IFN-γ была снижена у детей во всех наблюдаемых группах по уровню поражения респираторного тракта. При гладком течении гриппа без бронхолегочных поражений уро-

Таблица 5

Продукция IFN- γ у детей при гриппе в зависимости от уровня поражения респираторного тракта и направленности поляризации Th

Течение	Тип поляризации, абс/%	Сроки исследования	IFN- γ (M \pm m)		
			Индукцированный 150–250 пг/мл	Спонтанный 10–50 пг/мл	Сывороточный 10–50 пг/мл
Грипп без б/л поражений n=495	Th1 328/66,3 %	1	224,7 \pm 6,7	32,6 \pm 2,2	40,2 \pm 2,2
		2	216,3 \pm 3,9 *	24,2 \pm 1,3 *	36,0 \pm 1,5
	Th2 115/23,2 % #	1	162,0 \pm 1,7	23,0 \pm 1,4	25,4 \pm 1,5
		2	142,7 \pm 1,9 *	24,0 \pm 1,4	23,1 \pm 1,3
	Th1/Th2 52/10,5 % #	1	178,0 \pm 5,8 •	21,3 \pm 2,7	34,0 \pm 2,7 •
		2	150,4 \pm 2,3 *	16,0 \pm 1,2 •*	25,1 \pm 1,2 •*
Грипп, бронхит n=315	Th1 38/12,1 %	1	166,0 \pm 2,6	24,4 \pm 1,3	26,0 \pm 1,2
		2	147,2 \pm 2,9 *	26,7 \pm 1,7	26,6 \pm 1,5
	Th2 172/54,6 % #	1	132,0 \pm 1,7	14,3 \pm 1,2	18,3 \pm 1,4
		2	135,7 \pm 1,9 *	25,7 \pm 1,5 *	21,3 \pm 1,6
	Th1/Th2 105/33,3 % #	1	142,4 \pm 2,7 •	25,1 \pm 1,6 •	25,1 \pm 1,7 •
		2	138,9 \pm 1,3 *	24,3 \pm 1,7	23,3 \pm 1,2
Грипп, пневмония n=135	Th1 —	1	нет	нет	Нет
		2	нет	нет	нет
	Th2 103/76,3 % #	1	110,0 \pm 1,8 ↓	12,3 \pm 1,2 •	12,6 \pm 1,4 ↓
		2	102,7 \pm 1,9 ↓*•	16,4 \pm 1,3	14,6 \pm 1,2 ↓
	Th1/Th2 32/23,7 % #	1	122,4 \pm 2,7 ↓	13,3 \pm 1,8 ↓	21,8 \pm 1,5 •
		2	125,6 \pm 1,2 ↓ *	15,4 \pm 1,2 ↓	22,6 \pm 1,4 •

1 — при поступлении, 2 — при выписке на 7–10-й день, * — $p < 0,05$ по отношению к показателю 1 при первом исследовании, • — к показателю при Th-2 типе поляризации; ↓ — к соответствующему показателю при бронхите, # — к показателю при Th-1 типе поляризации

вень индуцированной продукции IFN- γ был ближе к нижней границе нормы, что чаще соответствовало Th-1 и смешанному типу поляризации иммунного ответа.

При бронхитах уровень индуцированного IFN- γ был статистически значимо ниже — 166,0 \pm 2,6 и 138,4 \pm 2,7 пг/мл соответственно. При развитии пневмонии у пациентов не отмечалось характерного для поляризации по Th1 типу соотношения уровня цитокинов, а наблюдалась в 76,3 % случаев преимущественная поляризация по Th-2 типу с активацией гуморального звена иммунитета и только в 23,7 % случаев — смешанный иммунный ответ Th1/Th2 типа — 110,0 \pm 1,8 пг/мл и 122,4 \pm 2,7 пг/мл соответственно.

Этот факт может свидетельствовать о том, что функциональная активность ИКК значительно снижена, не происходит достаточной активации клеток, ответственных за продукцию IFN- γ , за счет чего и происходит поляризация лимфоцитов по Th-2 типу.

При исследовании в период реконвалесценции, как правило, отмечалось снижение уровня спонтанной и индуцированной продукции IFN- γ и снижение его содержания в сыворотке крови, что объясняется некоторым истощением функциональной активно-

сти ИКК, то есть появляется состояние вторичного иммунодефицита, что может быть опасно при суперинфицировании пациента.

Повышение сывороточного и спонтанного IFN- γ показывает уровень иммунного ответа в целом на гриппозную инфекцию, однако иногда при более тяжелом клиническом течении не наблюдается увеличение этих показателей, что свидетельствует о низком уровне реакции защитных систем организма, приводящем к развитию осложнений.

Полученные данные свидетельствуют о недостаточной индукции образования интерферонов всех типов при встрече организма с вирусом гриппа, что связано со свойствами возбудителя и состоянием иммунной системы человека, и приводит к более тяжелому течению заболевания, нередко с вовлечением в процесс нижних отделов респираторного тракта.

Снижение показателей спонтанной продукции интерферонов обоих типов в динамике в период реконвалесценции свидетельствует о завершении воспалительного процесса, тогда как увеличение этих показателей, а также увеличение коэффициентов соотношения IL-4/IFN- γ и IL-10/IFN- γ свидетельствует об активации Th-2 типа иммунного ответа, что способствует более тяжелому клиническому

течению гриппа с формированием вирусиндуцированной бронхообструкции у детей, особенно младшего возраста.

Таким образом, при гладком и осложненном клиническом течении гриппа определены три варианта поляризации иммунного ответа, которые зависят от свойств возбудителя и индивидуальных особенностей иммунной системы людей разного возраста.

1. При развитии клеточного иммунного ответа по Th-1 типу отмечалось повышение уровня сывороточного и спонтанного IFN- γ во всех возрастных группах, при котором соотношение IL-4/IFN- γ от 0,8 до 2, что соответствует гладкому течению гриппа и не требует иммунокорректирующей терапии.
2. Для поляризации иммунного ответа по гуморальному Th-2 типу характерна наиболее низкая концентрация как сывороточного, так и спонтанного IFN- α и IFN- γ за счет значительного снижения функциональной активности ИКК. Тяжелое течение гриппа с вовлечением в процесс нижних отделов респираторного тракта при повышении уровня IL-4 > 50 пг/мл, приводящее к увеличению соотношения IL-4/IFN- γ > 3 требует заместительной иммунотерапии рекомбинантными интерферонами.
3. Смешанный Th-1/Th-2 тип иммунного ответа при гриппозной инфекции средней тяжести, как при заболевании с выраженным интоксикационным синдромом, так и при наличии бронхолегочных осложнений, характеризующийся умеренным снижением продукции интерферонов обоих типов при соотношении IL-4/IFN- γ от 2 до 3, встречается при затяжном течении заболевания у детей и взрослых примерно с одинаковой частотой в 1/4 случаев. При данном иммунном ответе рекомендовано применение индукторов интерферона, способствующих переключению на Th-1 тип иммунного ответа особенно у пациентов младшего возраста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин И.И., Сенцова Т.Б., Булгакова В.А., Рылеева И.В. Влияние вирусных инфекций на состояние гуморального и клеточного иммунитета у детей с аллергическими заболеваниями // Иммунология. — 2005. — № 1. — С. 21–25.
2. Безрукова Л.А., Старикович М.В., Белан Ю.Б. Возможности ранней иммунокоррекции бронхообструктивных состояний у детей с отягощенным аллергологическим анамнезом // Лечащий врач. — 2011. — № 6. — С. 28–32.
3. Васильева И.А., А.Б. Жахов, А.Б. Трофимов и др. Исследование цитокинов при среднетяжелых формах гриппозной инфекции и других ОРЗ в условиях комплексной терапии // Цитокины и воспаление. — 2003. — Т. 2, № 2. — С. 23–27.
4. Гусева М.Н., Калинина Н.М., Давыдова Н.И. и др. Возрастные особенности продукции цитокинов IFN- α и IFN- γ // Клинико-лабораторный консилиум. — 2005. — № 6. — С. 15–16.
5. Железникова Г.Ф., Иванова В.В. Иммунопатогенез осложненного, затяжного или хронического течения инфекций у детей и подходы к иммунокоррекции // Детские инфекции. — 2003. — № 3. — С. 58–61.
6. Киселев О.И., Мазуров В.И., Малиновская В.В. и др. Определение интерферонов статуса как метод оценки иммунореактивности при различных формах патологии: Пособие для врачей. — СПб., 2002. — 25 с.
7. Наровлянский А.Н. Амченкова А.М., Мезенцева М.В., Ершов Ф.И. Клеточная чувствительность к действию интерферона при различных формах вирусной патологии // Вопр. вирусол. — 2000. — № 3. — С. 20–25.
8. Образцова Е.В. Препараты интерферона и его индукторов в лечении гриппа и острых респираторных вирусных инфекций у детей: автореф. дис... канд. мед. наук. — СПб., 2007. — 19 с.
9. Симбирцев А.С. Цитокины: Классификация и биологические функции // Цитокины и воспаление. — 2004. — Том 3, № 2. — С. 16–22.
10. Соминина А.А., Банников А.И., Зарубаев В.В., Писарева М.М. Лабораторная диагностика острых респираторных и других вирусных инфекций // Грипп и другие респираторные вирусные инфекции: эпидемиология, профилактика, диагностика и терапия. — СПб., 2003. — С. 70–91.
11. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA // М.: МедиаСфера, 2002. — 312 с.
12. Hancioglu B., Swigon D., Clermont G. Ensemble models for human immune response to influenza A virus infection // J. Critical Care. — 2007. — Vol. 22 (4). — P. 339–340.
13. Kolsuz M. Acute phase reactants and cytokine in levels in unilateral community-acquired pneumonia // Respiration. — 2003. — Vol. 70, N 6. — P. 615–622.
14. Kristien Van Reeth. Cytokines in the pathogenesis of influenza // Veterinary Microbiology 74. — 2000. — P. 109–116.
15. Lee Nelson L.S. Role of cytokines and chemokines in severe and complicated influenza infections // Hong Kong Med. J. — 2009. — Vol. 15. — P. 38–44.
16. Lohoff M., Mak T.W. Roles of interferon-regulatory factors in T-helper-cell differentiation // Nat. Rev. Immunol. — 2005. — Vol. 5, N 2. — P. 125–135.

17. Seder R.A., Paul W.E. Acquisition of lymphokine-producing phenotype by CD4 T cells // *Annu. Rev. Immunol.* — 1994. — N 12. — P. 635–673.
18. Wurster A.L., Tanaka T., Grusby M.J. The biology of Stat 4 and Stat 6 // *Oncogene.* — 2000. — Vol. 19, N 21. — P. 2577–2584.

EFFECT OF INTERFERON ON THE DIRECTION OF POLARIZATION OF THE IMMUNE RESPONSE TO INFLUENZA IN CHILDREN

Golovacheva Ye. G., Afanasyeva O. I., Osidak L. V., Obratsova Ye. V., Voloshchuk L. V.

◆ **Resume.** In 1900 children of different ages and 690 adults with laboratory confirmed influenza in different epidemic seasons studied levels of interferons and interleukins 4 and 10 in the serum calculating the ratio of interleukin 4, 10 to interferon gamma. There are three type of immune response to influenza depending on the clinical course. It was shown that in flu with moderate intoxication in 66.3 % of cases in children

and 72.0 % of adults marked polarization on Th1 type with increase level in serum and spontaneous interferon gamma in all age groups, in which the ratio of IL-4/IFN-g from 0.8 to 2, while in severe intoxication only 33.5 and 43.9 %, respectively. In children with bronchitis immune response Th2 type and mixed Th1/Th2 type were observed in 54.6 and 33.3 % of cases respectively, and only 12.1 % of Th1 type. With influenza, pneumonia is a complication, in 76 % of cases were determined humoral immune response by Th2 type when the ratio of IL-4/IFN-g and IL-10/IFN-g is greater than 3, due to the increase of the content of interleukin 4 and 10, while significantly reducing levels of interferon gamma. In 23.7 % of cases observed Th1/Th2 mixed type of immune response with a ratio of 2 to 3. The obtained data allow us to determine the type of immune response to influenza infection and to predict the severity of the disease and the development of complications in children and adults, and also to determine the necessity of including in the therapy drugs of immunocorrection.

◆ **Key words:** influenza; children; cytokines; odds ratio interleukin 4 to interferon gamma.

◆ Информация об авторах

Головачева Екатерина Георгиевна — канд. мед. наук, ст. научн. сотрудник, отделение респираторных вирусных инфекций у детей. ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России. 197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 15/17. E-mail: okdixi@mail.ru.

Golovacheva Yekaterina Georgiyevna — MD, PhD, Senior Researcher, Department of Respiratory Viral Infections in Children. Research Institute of Influenza, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. 15/17, Prof. Popova St., St. Petersburg, 197376, Russia. E-mail: okdixi@mail.ru.

Афанасьева Ольга Ивановна — д-р мед. наук, вед. н. сотрудник, отделение респираторных вирусных инфекций у детей. ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России. 197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 15/17. E-mail: olga-afanaseva57@mail.ru.

Afanasyeva Olga Ivanovna — MD, PhD, Dr Med Sci, Leading Researcher, Department of Respiratory Viral Infections in Children. Research Institute of Influenza, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. 15/17, Prof. Popova St., St. Petersburg, 197376, Russia. E-mail: olga-afanaseva57@mail.ru.

Осидак Людмила Викторовна — д-р мед. наук, профессор, ведущий научн. сотрудник, отделение респираторных вирусных инфекций у детей. ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России. 197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 15/17. E-mail: lvosidak@mail.ru.

Osidak Lyudmila Viktorovna — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Leading Researcher Department of Respiratory Viral Infections in Children. Research Institute of Influenza, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. 15/17, Prof. Popova St., St. Petersburg, 197376, Russia. E-mail: lvosidak@mail.ru.

Образцова Елена Викторовна — канд. мед. наук, ст. научн. сотрудник, отделение респираторных вирусных инфекций у детей. ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России. 197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 15/17. E-mail: alorz@mail.ru.

Obratsova Yelena Viktorovna — MD, PhD, Senior Researcher, Department of Respiratory Viral Infections in Children. Research Institute of Influenza, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. 15/17, Prof. Popova St., St. Petersburg, 197376, Russia. E-mail: alorz@mail.ru.

Волочук Любовь Васильевна — канд. мед. наук, ст. научн. сотрудник, отделение респираторных вирусных инфекций у взрослых. ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России. 197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 15/17. E-mail: 7970747@mail.ru.

Voloshchuk Lyubov Vasilyevna — MD, PhD, Senior Researcher, Department of Respiratory Viral Infections in Children. Research Institute of Influenza, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. 15/17, Prof. Popova St., St. Petersburg, 197376, Russia. E-mail: 7970747@mail.ru.