

The influence of interferon therapy on the indices of immune response in patients with parainfluenza

M. Yu. Bessarab

Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Bukovinian State Medical University
5, Theater Square, Chernivtsi, Ukraine

*Corresponding author: masyaks2007@bk.ru. Manuscript received February 13, 2013; accepted April 15, 2013

Abstract

We have studied the results of complex therapy with the usage of laferobion (by 1 million of units during 3 days) in 30 male patients with parainfluenza aged from 19 to 24 whose clinical diagnosis has been confirmed by immunological method in paired sera. We have used interferon- α (ИФН- α) – laferobion that has been taken by means of inhalation compressor nebulizer Boreal made by the Italian company Flaem Nuova. The preparation has been used by 1 million of IU dose procedure during 3 days. The inhalations have been held no sooner than 1-1.5 hours after meals or physical activity; before the procedure a patient has rinsed his/her mouth and throat with boiled water of room temperature. Laferobion has been used as part of complex therapy along with the standard basic treatment. The basic treatment has included such medicines as citramon, ambroxol, sulfacetamide, naphthizin, diazolin, septiphil, bromhexin and rinsing one's throat with warm furazilin solution. The outcomes of the treatment have demonstrated a high clinical efficacy of the therapeutic approach. The dynamics of changes in the number of the immunity responsible cells, immunohematological indices and coefficients, presence of intoxication, elevation of immunoglobulin concentration of the basic classes and the decrease of interferon- α are indicators of the formation of the different forms of immune response, while the increase of the index of immune resistance by 18% confirms the formation of the immune response to paragrippal infection.

Key words: parainfluenza, interferon- α , IgM, IgG, IgA.

Реферат

Изучены результаты комплексной терапии с включением лаферобиона (по 1 млн. единиц в течение 3 дней) у 30 больных парагриппом мужского пола в возрасте от 19 до 24 лет, у которых клинический диагноз подтвержден иммунологическим методом в парных сыворотках. Для лечения парагриппа нами использован интерферон- α (ИФН- α) – лаферобион, который вводили ингаляционно в дозе 1 млн МЕ с помощью компрессорного распылителя «Бореал» фирмы «Flaem Nuova» (Италия) по одному сеансу в день, в течение трех дней. Ингаляции проводили не раньше, чем через 1-1,5 часа после еды или физической нагрузки. Перед процедурой больной полоскал рот и глотку кипяченой водой комнатной температуры. Лаферобион применили в комплексной терапии на фоне стандартного базового лечения. Базовая терапия включала цитрамон, амброксол, альбуцид, нафтизин, диазолин, септифрил, бромгексин и полоскание горла теплым раствором фурациллина. Результаты лечения продемонстрировали высокую клиническую эффективность терапевтической тактики. Динамика изменений количества иммунокомпетентных клеток, иммуногематологических индексов и коэффициентов, наличие интоксикации, повышение концентрации иммуноглобулинов основных классов и уменьшение интерферона- α свидетельствуют о формировании разных форм иммунного ответа, а увеличение индекса иммунной резистентности на 18% подтверждает формирование иммунного ответа на парагриппозную инфекцию.

Ключевые слова: парагрипп, интерферон- α , IgM, IgG, IgA.

Введение

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) составляют от 60 до 96% всех зарегистрированных инфекционных заболеваний [1, 2, 3]. По данным экспертов ВОЗ в последние годы наблюдается тенденция роста уровня заболеваемости ОРВИ. Основой этого явления, в первую очередь, являются социальные причины, которые связаны с глобальным процессом урбанизации, расширением контактов людей практически в любом регионе земного шара и усилением миграционных процессов [3, 4, 5, 6]. На сегодня не решено большинство принципиальных задач, касающихся борьбы с респираторными инфекциями в научном, методическом и практическом планах. Основные причины этого – полиэтиологичность и разнообразие клинических форм ОРВИ, наличие большого количества серологических вариантов и разновидностей штаммов возбудителей, их частое изменение, неравномерное распространение в разных климатических и географических зонах, а также серотипоспецифичность иммунитета [7]. Почти для всех этих болезней, за исключением гриппа, отсутствуют средства специфиче-

ской профилактики и этиотропного лечения [8]. Практически все эпидемии гриппа и других ОРВИ сопровождаются развитием тяжелых осложнений (пневмония, бронхит, менингит, глухота, менингоэнцефалит, острая сердечно-сосудистая недостаточность) [9].

Цель исследования: оценить концентрацию интерферона- α , иммуноглобулинов основных классов и количество иммунокомпетентных клеток периферической крови у больных парагриппом.

Материал и методы

Обследовано и пролечено 40 больных парагриппом, которые находились на стационарном лечении в период 2008-2011 гг. в инфекционном отделении базового военного госпиталя г.Черновцы. Все больные были мужского пола в возрасте от 19 до 24 лет. При установлении диагноза принимались во внимание клинико-эпидемиологические данные и результаты методов лабораторных исследований (серологического, иммуноферментного, биохимического, инструментального).

Расшифровку этиологической структуры парагрипп-

па проводили в вирусологической лаборатории областной санитарно-эпидемиологической станции (Черновцы, Украина) с помощью иммуноферментной тест-системы для выявления антител против антигенов вируса парагриппа в крови по методу парных сывороток и мазка из ротоглотки.

Для лечения парагриппа нами использован интерферон- α (ИФН- α) – лаферобион. Подобно естественному лейкоцитарному интерферону, он имеет три основных вида биологической активности: иммуномодулирующую, противовирусную и противоопухолевую. Данный препарат нетоксичен и безвреден при введении через дыхательные пути. Лаферобион вводили ингаляционно в дозе 1 млн МЕ с помощью компрессорного распылителя «Бореал» фирмы «Flaem Nuova» (Италия) по одному сеансу в день в течение трех дней. Ингаляции проводили не раньше, чем через 1-1,5 часа после еды или физической нагрузки. Перед процедурой больной полоскал рот и глотку кипяченой водой комнатной температуры. Лаферобион вводили больным парагриппом в комплексной терапии на фоне стандартного базового лечения. Базовая терапия включала цитрамон, амброксол, альбуцид, нафтизин, дيازолин, септифрил, бромгексин и полоскание горла теплым раствором фурациллина.

Для характеристики иммунологического статуса больных парагриппом, выявления нарушений и установления степени их выраженности в гуморальном звене системы иммунитета методом иммуноферментного анализа изучали следующие показатели: IgM, IgG, IgA, ИФН- α .

Кровь для иммунологических исследований брали из срединной вены локтя методом венепункции натощак в объеме 5 мл в период с 9⁰⁰ до 10⁰⁰ в пробирку для определения показателей гуморального иммунитета. Общий анализ крови выполняли по общепринятой методике с определением процентного соотношения отдельных субпопуляций гранулоцитарных клеток при подсчете их в камере Горяева.

Проведена комплексная терапия с включением лаферобиона у 30 больных парагриппом (основная группа больных) и 10 больных парагриппом (контрольная группа), которые получали базовую терапию.

Статистическую обработку выполняли с помощью специализированной компьютерной программы для статистического анализа PAST (version 1.84, freeware, Oyvind Hammer, D.a.t.harper, 2008) [10].

Результаты и обсуждение

Первым этапом исследования было изучение влияния новой комплексной терапии с включением лаферобиона на клиническое течение парагриппа. Полученные результаты клинического обследования больных парагриппом в процессе лечения средствами комплексной терапии показали высокую клиническую эффективность терапевтической тактики, которая включала лаферобион. Назначение этого препарата уже через 2-3 дня приводило к постепенному снижению температурной кривой

у 22 (большинства) больных (73,33%), прекращению головной боли у 7 (23,33%), уменьшению першения в горле у 15 (50%), исчезновению заложенности носа и гиперемии слизистых оболочек у 18 (60%), исчезновению симптомов конъюнктивита у 12 (40%), фарингита и ларингита у 20 (66,67%). В первые дни лечения прекратилась пальпируемая боль в передних шейных и подчелюстных лимфатических узлах у 13 (43,33%) больных.

Увеличение срока комплексной тактики лечения больных парагриппом показало ее высокую эффективность. Начиная с 4-го дня, все признаки заболевания резко уменьшались. Так, субфебрильная температура тела (37,0-38,0⁰C) была установлена лишь у одного (3,33%) больного из 23 (76,67%), а у 5 (16,67%) больных она снизилась до нормальной. Температура тела в пределах 38,0-39,0⁰C нормализовалась у 2 (6,67%) больных из 6 (15%). Исчезли признаки головной боли у 3 (10%) больных. У отдельных больных исчезли першение в горле (13,33%), заложенность носа (30%), конъюнктивит (16,67%), фарингит и ларингит (33,33%), гиперемия слизистых оболочек (26,67%), кашель (23,33%) и круп (10%). Все больные чувствовали существенное облегчение, большинство считали себя практически здоровыми.

Традиционное лечение длилось от 7 до 10 суток в зависимости от самочувствия, после чего все больные (30) были выписаны из стационара в удовлетворительном состоянии.

Такое течение парагриппа с применением лаферобиона, на наш взгляд, зависит от его позитивного влияния на факторы неспецифической и специфической иммунной противовирусной защиты. Противовирусный эффект лаферобиона связан с предупреждением инфицирования новых клеток (эпителиоцитов ротоглотки, конъюнктивы), а также способностью увеличивать концентрацию иммуноглобулинов в крови и усиливать клеточный иммунный ответ для пораженных вирусом клеток. Направленное действие препарата лаферобион на возбудителя (вирус парагриппа II типа) и на отдельные звенья иммунитета повышает эффективность лечения им при использовании предложенного комплекса средств.

Результаты влияния комплексной терапии парагриппа с включением лаферобиона на концентрацию ИФН- α и иммуноглобулинов основных классов приведены в таблице 1.

Проведенные клинико-иммунологические исследования у больных парагриппом, которым было назначено комплексное лечение с включением лаферобиона, показали, что концентрация ИФН- α существенно ($p < 0,05$) выросла (в 2,3 раза), а также выросла концентрация IgM (на 59,3%). Последнее является свидетельством того, что лаферобион способствует улучшению формирования первичного гуморального иммунного ответа на парагриппозную инфекцию. При этом формируется тенденция относительного роста иммуноглобулинов основ-

Таблица 1

Концентрация интерферона-альфа и иммуноглобулинов основных классов периферической крови у больных парагриппом при комплексном лечении с включением лаферобиона

Гуморальный фактор	Единица измерения	До лечения (n = 40)	После лечения (n = 30)	p
Интерферон-альфа	пг/мл	3,79 ± 0,84	8,82 ± 1,17	< 0,05
IgM	мг/мл	3,64 ± 0,48	5,80 ± 0,42	< 0,05
IgG	мг/мл	43,39 ± 5,40	46,18 ± 3,58	> 0,05
IgA	мг/мл	6,79 ± 1,18	8,69 ± 0,53	> 0,05

ных классов: IgG – на 6,4%, IgA – на 28,0%. Более интенсивный рост IgA является доказательством того, что патологический процесс при парагриппе локализуется на слизистых оболочках, и что лечение этим методом эффективно. Следовательно, использование предложенного нами комплексного лечения парагриппа, которое включает базовую терапию и лаферобион способствует существенному росту концентрации ИФН-α и IgM, а также росту IgA и IgG.

Результаты влияния комплексного метода лечения больных парагриппом на абсолютное и относительное количество иммунокомпетентных клеток в периферичес-

кой крови на иммуногематологические индексы и коэффициенты приведены в таблице 2. Полученные результаты иммунных лабораторных исследований для установления абсолютного и относительного количества иммунокомпетентных клеток в периферической крови больных парагриппом после проведенного комплексного лечения с использованием лаферобиона показали высокую эффективность данной терапевтической тактики. При этом, кроме роста концентрации ИФН-α и IgM, снижается активность воспалительного процесса, что свидетельствует о нормализации относительного количества нейтрофильных лейкоцитов – количество палочкоядер-

Таблица 2

Абсолютное и относительное количество иммунокомпетентных клеток периферической крови у больных парагриппом при комплексном лечении с использованием лаферобиона

Имунокомпетентные клетки	Единица измерения	До лечения (n = 40)	После лечения (n = 30)	p
Эритроциты	$\times 10^9/\text{л}$	4,95 ± 0,12	4,95 ± 0,06	> 0,05
Гемоглобин	г/л	139,29 ± 2,45	138,87 ± 1,64	> 0,05
Тромбоциты	$\times 10^9/\text{л}$	404,12 ± 26,83	430,83 ± 6,53	> 0,05
Лейкоциты	$\times 10^9/\text{л}$	7,24 ± 0,56	6,20 ± 0,21	> 0,05
Нейтрофилы	%	67,41 ± 1,09	60,48 ± 0,30	< 0,01
– палочкоядерные	%	6,90 ± 0,94	3,64 ± 0,38	< 0,05
– сегментоядерные	%	60,42 ± 1,23	56,84 ± 0,21	< 0,05
Эозинофилы	%	1,05 ± 0,29	1,00 ± 0,09	> 0,05
Лимфоциты	%	26,60 ± 2,08	33,61 ± 1,89	< 0,05
Моноциты	%	5,03 ± 0,45	5,04 ± 0,44	> 0,05
СОЭ	мм/год	7,79 ± 2,01	5,87 ± 0,64	> 0,05
Лейкоцитарный индекс	у.о.	1,15 ± 0,09	0,83 ± 0,07	< 0,05
Нейтрофильно-лимфоцитарный коэффициент	у.о.	2,53 ± 0,04	1,80 ± 0,05	< 0,001
Индекс сдвига лейкоцитов	у.о.	2,20 ± 0,04	1,59 ± 0,03	< 0,001
Индекс нейтрофильного сдвига	у.о.	0,12 ± 0,02	0,06 ± 0,01	< 0,05
Лимфоцитарный индекс интоксикации	у.о.	2,00 ± 0,03	1,87 ± 0,04	< 0,05
Индекс интоксикации по Я. Я. Кальф-Калифу	у.о.	1,04 ± 0,03	0,83 ± 0,05	< 0,05
Индекс неспецифической резистентности	у.о.	4,40 ± 0,05	5,91 ± 0,07	< 0,001
Индекс иммунной резистентности	у.о.	5,50 ± 0,07	6,87 ± 0,09	< 0,001
Индекс алергизации	у.о.	0,68 ± 0,04	0,82 ± 0,07	> 0,05

ных нейтрофильных лейкоцитов снижается на 89,6%. У больных парагриппом после завершения комплексной терапии с использованием лаферобиона наступает нормализация всех показателей абсолютного и относительного количества иммунокомпетентных клеток: абсолютное количество тромбоцитов повышается на 6,6%, лимфоцитов – на 7,8%, относительное количество лимфоцитов – на 26,4%. При этом абсолютное количество лейкоцитов уменьшается – на 16,8%, моноцитов – на 16,1% и относительное количество нейтрофильных лейкоцитов – на 11,5%.

Более информативными показателями эффективности комплексного лечения больных парагриппом с использованием лаферобиона оказались иммунологические индексы и коэффициенты. Полученные нами иммунологические индексы и коэффициенты свидетельствуют о существенном улучшении механизмов неспецифической и специфической иммунной противоинфекционной защиты.

У больных парагриппом после комплексного лечения лейкоцитарный индекс снижается на 38,6% и становится приближенным к показателю практически здоровых людей, нейтрофильно-лимфоцитарный коэффициент снижается на 40,6%, индекс сдвига лейкоцитов – на 38,4%, индекс нейтрофильного сдвига – в 2 раза. Отмеченные изменения абсолютного и, что важно, относительного количества иммунокомпетентных клеток свидетельствуют о снижении интоксикации организма от средней до легкой степени. Позитивная динамика изменений абсолютного и относительного количества иммунокомпетентных клеток после комплексного лечения больных парагриппом с использованием лаферобиона способствует повышению неспецифической противоинфекционной защиты на 34,3%, а специфической иммунной резистентности – на 24,9%. При этом, в отличие от стандартного лечения, не наступает алергизация организма в процессе комплексной терапии.

Таким образом, комплексное лечение больных парагриппом с использованием лаферобиона (рекомбинантного интерферона) улучшает или нормализует концентрацию эндогенного ИФН- α , приводит к росту концентрации IgM, которая свидетельствует об эффективном формировании первичного гуморального иммунного ответа, нормализации относительного количества лимфоцитов. При этом существенно улучшается неспецифическая и специфическая иммунная резистентность и снижается интоксикация организма больных. Вышеназванные факты позволяют рекомендовать предложенный метод лечения пациентов для внедрения в практику.

Выводы

1. У больных парагриппом в начале развития заболевания формируются различные нарушения абсолютного и относительного количества иммунокомпетентных клеток, иммунологических индексов и коэффициентов, и отмечается интоксикация.

2. Комплексное лечение больных парагриппом с включением лаферобиона (рекомбинантного интерферона) улучшает или нормализует концентрацию эндогенного ИФН- α , приводит к росту концентрации IgM, что свидетельствует об эффективном формировании первичного гуморального иммунного ответа и нормализации относительного количества лимфоцитов. Данное лечение существенно улучшает неспецифическую и специфическую иммунную резистентность и снижает интоксикацию организма больных.

References

1. Andreykyn MA, Malyi VP, Kovalchuk LYa, et al. Gostri respiratorni virusni infektsii [Acute respiratory viral infections]. Ternopil: TDMU, 2011;304.
2. Vasilyeva NA, Dementieva LYa, Yosik YaI. Analiz informativnosti laboratornoy diagnostiki khripu ta inshykh HRVI [Analysis of the information value of the laboratory diagnostics of flu and other ARVI]. *Infektsiyni khvoroby. [Infectious diseases]*. 2011;4:14-16.
3. Khromashevskaya LL. Metabolichna intoksikatsiya u patokhenezi ta diakhnostitsi patolokhichnykh protsesiv [Metabolic intoxication in pathogeny and in diagnostics of pathological processes]. *Laboratorna diakhnostika. [Laboratory diagnostics]*. 2006;1:3-6.
4. Sielkova YeP, Yershov FI. Epidemiologicheskaya effektivnost tsikloferona v period povyshennoy respiratornoy zaboлеваemosti [Epidemiological efficiency of cycloferon in the period of enhanced respiratory morbidity]. *Vrach. [A doctor]*. 2003;11:56-57.
5. Lvov NI. Sravnitel'naya kharakteristika sostoyaniya kletochnogo imuniteta pri grippe A i grippe B [Comparative description of the state of cellular immunity with flu A and flu B]. *Med. immunologiya. [Med. immunology]*. 2003;5(3-4):304-305.
6. Freidlin IS. Regul'yatornye T-kletki: proiskhozhdenie i funktsiya [Regulatory T-cells: origin and function]. *Med. immunologiya [Med. immunology]*. 2005;7(4):347-354.
7. Frolov AF, Frolov VM. Effektivnist kombinatsii amizonu ta khlutarkhinu pri provedeni ekstremnoi khimioprofilaktiki khripu v period zakhrozy vynyknennia epidemii [Efficiency of the combination of amizon and glutargin during the leadthrough of urgent chemical prophylaxis of flu in the period of threat of epidemic emergence]. *Virusny khvoroby. Toksoplazmoz. Khlamidioz: mater. nauk.-prakt. konf. i plenumu Asotsiatsii infektsionistiv Ukrainy (5-6 travnia 2004 r.)*. [Viral diseases. Toxoplasmosis. Chlamydiosis: the materials of scientific practical conference and plenum of the Association of infectionists of Ukraine (5-6 may 2004)]. Ternopil: Ukrmedknika [Ternopil: Ukrmedbook], 2004;219-221.
8. Myronenko AP, Khmel'nitska HS, Komokhorov OV, et al. Effektivnist vaksinoprofilaktiki khripu sered osib khripu ryzyku [Efficiency of vaccine prophylaxis of flu among the persons of group of epidemic risk]. *Suchasni infektsii [Modern infections]*. 2002;2:125-128.
9. Moskaliuk VD. Laferon u kompleksnomu likuvanni khvorykh na khrip A [Laferon in the complex treatment of patients with flu A]. *Infektsiyni khvoroby. [Infectious diseases]*. 2004;1:32-34.
10. Hammer O, Harper DAT, Ryan PD. PAST: Palaeontological statistics software package for education and data analysis. *Palaeontologia Electronica*. 2001;4(1):1-9.