

УДК 630

В.В. МАРИНИЧ, канд. мед. наук, доцент
доцент кафедры общей и клинической медицины,
ведущий научный сотрудник
Полесский государственный университет,
г. Пинск, Республика Беларусь

Ю.Л. МИЗЕРНИЦКИЙ, д-р мед. наук, профессор
НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ
ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова,
г. Москва, Российская Федерация

Статья поступила 27 сентября 2018г.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИНДУКТОРОВ ИНТЕРФЕРОНОГЕНЕЗА В ПРОФИЛАКТИКЕ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У СПОРТСМЕНОВ

***Резюме.** В работе представлен анализ показателей частоты респираторных инфекций у спортсменов-подростков, динамика уровня ИЛ-4, -6 и гамма-интерферона в различные периоды годового цикла подготовки при осуществлении профилактики респираторных заболеваний с использованием интерферогена Кагоцела. Показана высокая клиническая эффективность включения этого препарата в профилактические программы.*

***Ключевые слова:** дети, спорт, спортсмены-подростки, острые респираторные заболевания, интерферогены, Кагоцел, интерлейкин-4, интерлейкин-6, гамма-интерферон.*

MARINICH V.V. Cand. of Med. Sc., Assistant Professor
Polesky State University, Pinsk, Republic of Belarus

MIZERNITSKI Yu.L., Doctor of Med. Sc., Professor
Research and Clinical Institute of Pediatrics named after Yuri Veltischev of the Pirogov
Russian National Research Medical University

USING INDUCTORS OF INTERFERON AS PROPHYLAXIS OF RESPIRATORY DISEASES IN ATHLETES

***Summary.** The research article presents an analysis of the rates of respiratory infections in adolescent athletes, the dynamics of the level of IL-4, -6 and gamma-interferon at different periods of the annual cycle of preparation in the prevention of respiratory diseases with the use of interferonogen Kagocel. The high clinical efficiency of the inclusion of this drug in preventive programs is shown.*

***Keywords:** children, sport, teenagers-athletes, respiratory viral infection, inductors of interferon, kagocel, interleukin-4, interleukin-6, gamma-interferon*

Введение. Острые респираторные инфекции являются наиболее распространенными формами патологии у подростков. Спорт в последнее время значительно помолодел. Спортивная деятельность у подростков предъявляет повышенные требования к работе основных систем организма, в том числе иммунной. На современном этапе развития спорта частые респираторные инфекции на этапах подготовки юного спортсмена становятся фактором, лимитирующим физическую работоспособность, приводят к снижению

спортивного результата, наносят ущерб карьере и репутации юного атлета [1].

Основными факторами, влияющими на изменения функционального состояния организма спортсменов, являются вид и уровень двигательной активности, а также ведущие механизмы энергообеспечения нагрузок (аэробный или анаэробный).

В регуляции функционального состояния организма принимает активное участие иммунная система, клетки которой не только осуществляют обширный спектр эффектор-

ных функций, но и участвуют во многих межклеточных взаимодействиях.

Состояние иммунной системы играет важную роль в достижении и поддержании спортивной формы, обеспечении максимальных физических возможностей. Вследствие стресс-реакции на экстремальные физические нагрузки у спортсменов нередко отмечается транзиторный иммунодефицит, реализующийся повышением респираторной заболеваемости, недостаточной эффективностью тренировочного процесса [1-3].

К факторам, способствующим нарушению иммунной защиты у спортсменов, можно также отнести [1]:

- метаболический дисбаланс (колебания рН крови и тканей, повышение уровня молочной кислоты, липопротеидов низкой и очень низкой плотности, проникновение в сосудистое русло аномальных токсических продуктов метаболизма);
- относительная алиментарная недостаточность (глюкоза, незаменимые аминокислоты, полиненасыщенные жирные кислоты, витамины, микроэлементы);
- хронодезадаптация, смена географических и климатических зон при подготовке к соревнованиям и выступлениям.

Степень тренированности спортсмена в современных условиях, переносимость им нагрузок и частота развития перенапряжения в значительной степени определяются уровнем иммунологической реактивности организма.

В связи с этим оценка иммунного статуса спортсменов-юниоров подросткового возраста в настоящее время становится обязательным элементом комплексного контроля функционального состояния на всех этапах учебно-тренировочного процесса, особенно в предсоревновательном периоде. Это позволяет индивидуализировать режим спортивных тренировок, осуществлять своевременную иммунологическую коррекцию.

Целью клинического наблюдения явилась оценка показателей функционального состояния иммунной системы (интерлейкино-интерферонового профиля) у спортсменов-подростков в гребле на байдарках и каноэ и эффективности профилактики у них вторичного (спортивного) стрессорного иммунодефицита с помощью препарата Кагоцел.

Материалы и методы исследования. В исследовании приняли участие 20 спортсменов сборной команды Республики Беларусь (10 юношей и 10 девушек) в возрасте 15-18

лет, представителей скоростно-силового вида спорта, в различные периоды годичного цикла подготовки.

Наблюдение осуществлялось в течение 2 макроциклов (за год, предшествующий исследованию, а также на фоне и после профилактического лечения, в анамнезе 1 год). Сравнивали частоту эпизодов респираторных инфекций, тяжесть их течения, наличие осложнений, потребность в назначении антибактериальных препаратов (схема 1).

Все спортсмены получали Кагоцел с профилактической целью 7-дневными циклами в течение 10 недель (часть базового периода и подготовительный период): первые два дня цикла по 2 таблетки 2 раза в день, затем 5 дней перерыв и повторение цикла в течение последующих 10 недель.

Период наблюдения, включивший выступление спортсменов на Чемпионатах Европы и мира (соревновательный период, восстановительный период), после окончания 10-недельного профилактического лечения составил 1 год (схема 1). Оценивали уровни гамма-интерферона и интерлейкина-4 до начала терапии, через 5 недель после начала терапии (стандартная продолжительность профилактического курса), сразу после окончания 10-недельного курса терапии, через 10 недель после окончания терапии Кагоцелом. Для определения цитокинов использовали иммуноферментные тест-системы (ЗАО «ВЕКТОР-БЕСТ»). Исследование одобрено Этическим комитетом.

Дизайн исследования представлен на схеме (рис.1).

При анализе полученных данных использовались параметрические и непараметрические методы статистики.

Результаты клинического наблюдения.

В группе обследованных спортсменов-подростков проанализировали частоту развития и длительность эпизодов острых респираторных инфекций в течение года до исследования и в течение года после курса Кагоцела (рис. 2).

До исследования частота эпизодов острых респираторных инфекций за год составила в среднем $3,6 \pm 0,17$, после курса Кагоцела – $1,8 \pm 0,18$ ($t_{\text{зкс.}} = 7,27$ ($p < 0,05$)). Распределение спортсменов по частоте эпизодов ОРИ до и после исследования представлены на рисунке 3 и 4.

Период, предшествующий исследованию (1 год)		
Анализируемые параметры:		
Частота эпизодов респираторных инфекций, их тяжесть течения	Наличие осложнений острых респираторных инфекций	Прием антибактериальных препаратов
Оценка уровня интерлейкина-4, интерлейкина-6, интерферона-гамма перед началом терапии Кагоцелом		
Период, катamnестического наблюдения (1 год)		
Период исследования (10 недель) - Кагоцел назначался первые два дня цикла по 2 таблетки 2 раза в день, затем 5 дней перерыв и повторение цикла в течение последующих 10 недель.		
Оценка уровня интерлейкина-4, интерлейкина-6, интерферона-гамма	через 5 недель (стандартная продолжительность профилактического курса Кагоцела)	
Оценка уровня интерлейкина-4, интерлейкина-6, интерферона-гамма	через 10 недель (окончание курса терапии Кагоцелом)	
Оценка уровня интерлейкина-4, интерлейкина-6, интерферона-гамма через 10 недель после окончания терапии		
Анализируемые параметры:		
Частота эпизодов респираторных инфекций, тяжесть их течения	Наличие осложнений острых респираторных инфекций	Прием антибактериальных препаратов

Рисунок 1 – Дизайн исследования

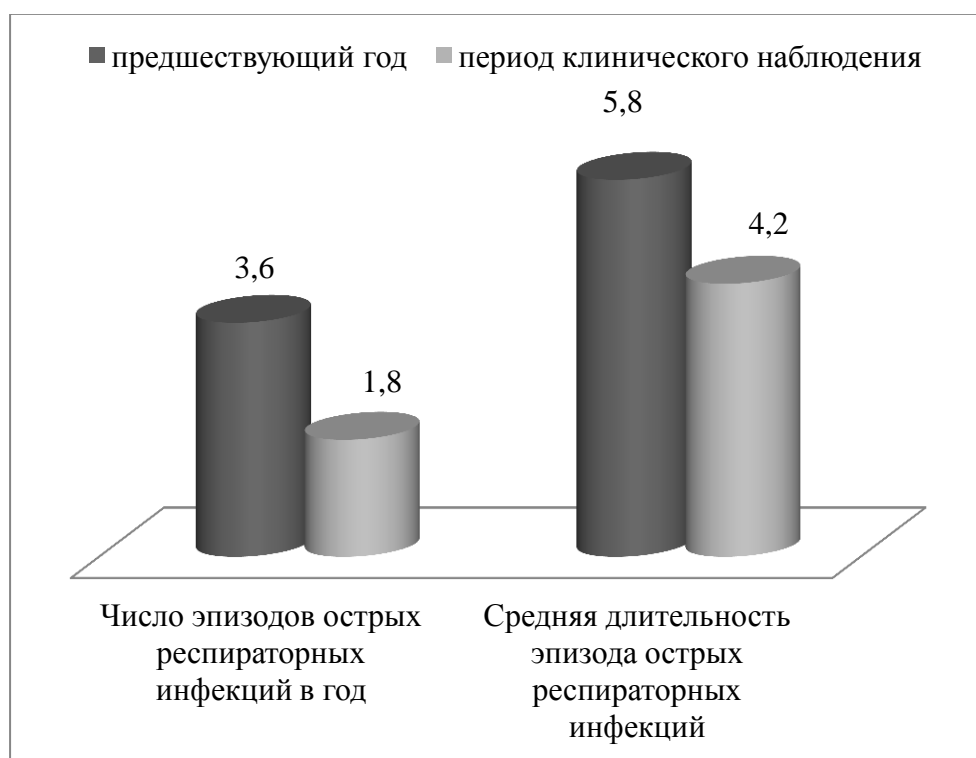


Рисунок 2 – Частота и продолжительность эпизодов и ОРИ у спортсменов до и после курса Кагоцела.

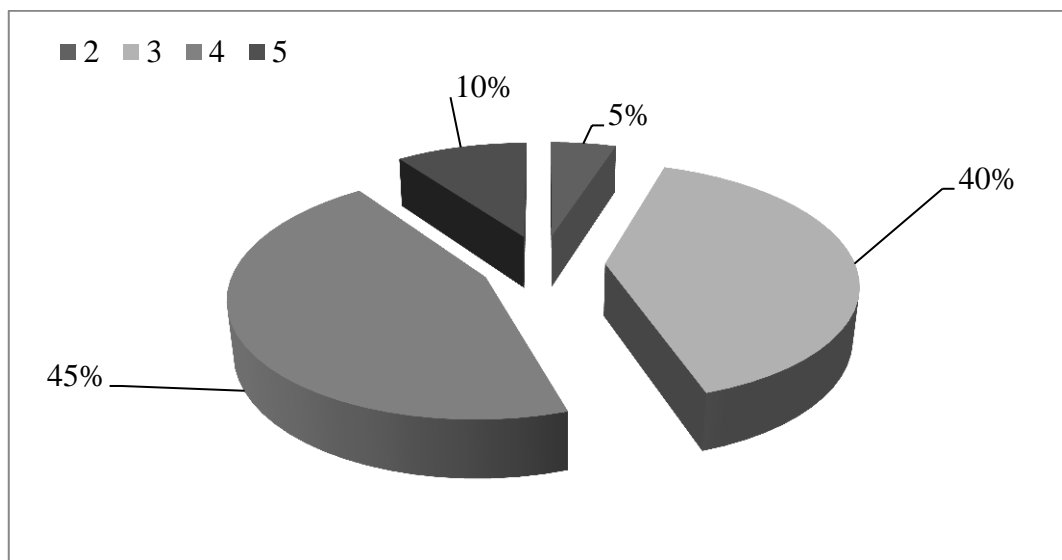


Рисунок 3 – Структура частоты острой респираторной инфекции (в год) у обследованных спортсменов до назначения Кагоцела (в легенде указана частота ОРВИ в год).

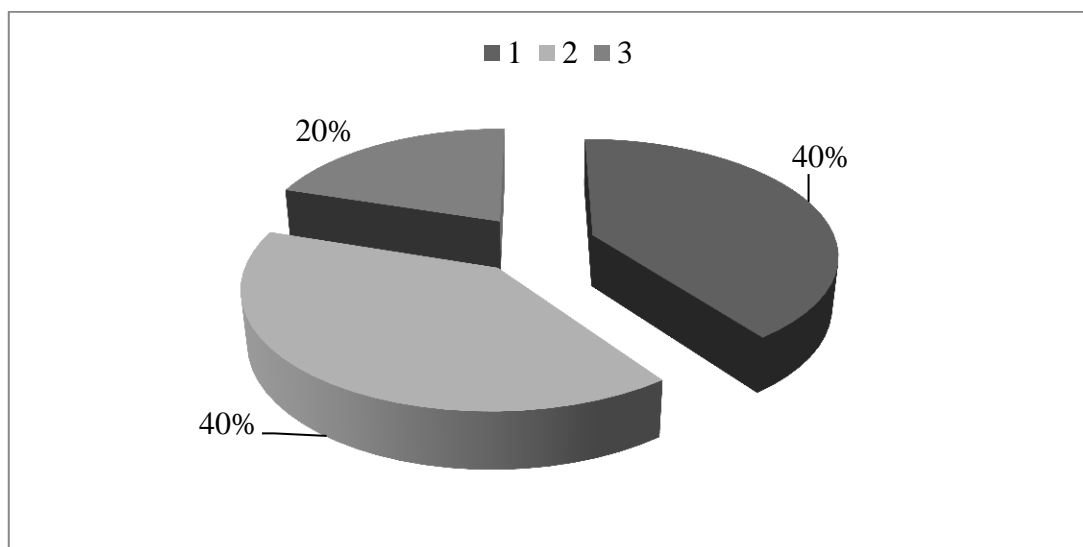


Рисунок 4 – Структура частоты острой респираторной инфекции (в год) у обследованных спортсменов после курса Кагоцела (в легенде указана частота ОРВИ в год).

Как показали проведенные исследования, в результате использования со второй половины базового периода индуктора интерферона препарата Кагоцел наблюдалось снижение частоты острых респираторных инфекций у спортсменов. При анализе распределения спортсменов по частоте эпизодов острой респираторной инфекции до исследования 55% спортсменов болели более 3 раз в год, после терапии Кагоцелом спортсменов, болеющих более 3 раз в год, выявлено не было.

Кроме того, отмечалось достоверное сокращение средней длительности эпизода острой респираторной инфекции с $5,8 \pm 0,22$ до $5,1 \pm 0,15$ ($t_{\text{экс.}} = 2,63$ ($p < 0,05$)).

У спортсменов оценивали также частоту бактериальных осложнений при острой респираторной инфекции. За период наблюдения до применения Кагоцела осложнения наблюдались в 40% случаев острой респираторной инфекции, после применения препарата частота осложненных случаев снизилась до 20% (рис.5).



*– достоверность различий с исходным уровнем ($p < 0,05$)

Рисунок 5 – Частота бактериальных осложнений острой респираторной инфекции и применения антибактериальной терапии у спортсменов до и после исследования

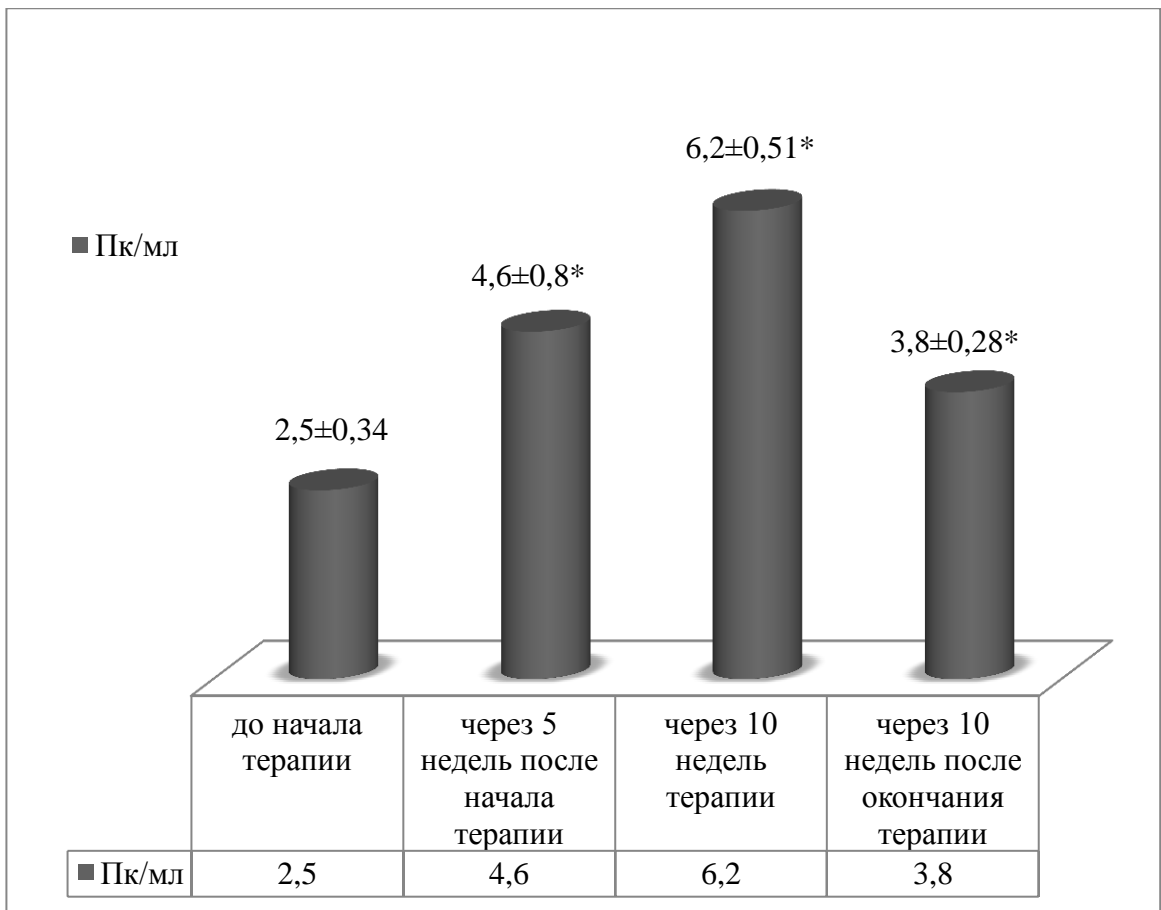
По результатам анализа медицинской документации отмечено, что в 30% случаев острой респираторной инфекции до применения Кагоцела состояние спортсменов потребовало назначения антибактериальной терапии, после применения курса препарата – 10% случаев заболевания острой респираторной инфекции (рис. 4).

У обследованных спортсменов оценивались уровни интерферона-гамма, интерлейкина-4 и интерлейкина-6 до начала терапии, через 5 недель после начала терапии (стандартная продолжительность профилактического курса), сразу после окончания 10-недельного курса терапии, и через 10 недель после окончания терапии Кагоцелом. Результаты представлены на рисунках 6 и 7.

Перед назначением Кагоцела уровень интерферона-гамма находился в диапазоне нормальных значений – $2,5 \pm 0,34$ пк/мл. Рекомендуемая производителем продолжительность профилактического приема Кагоцела составляет 5 недель. В исследуемой

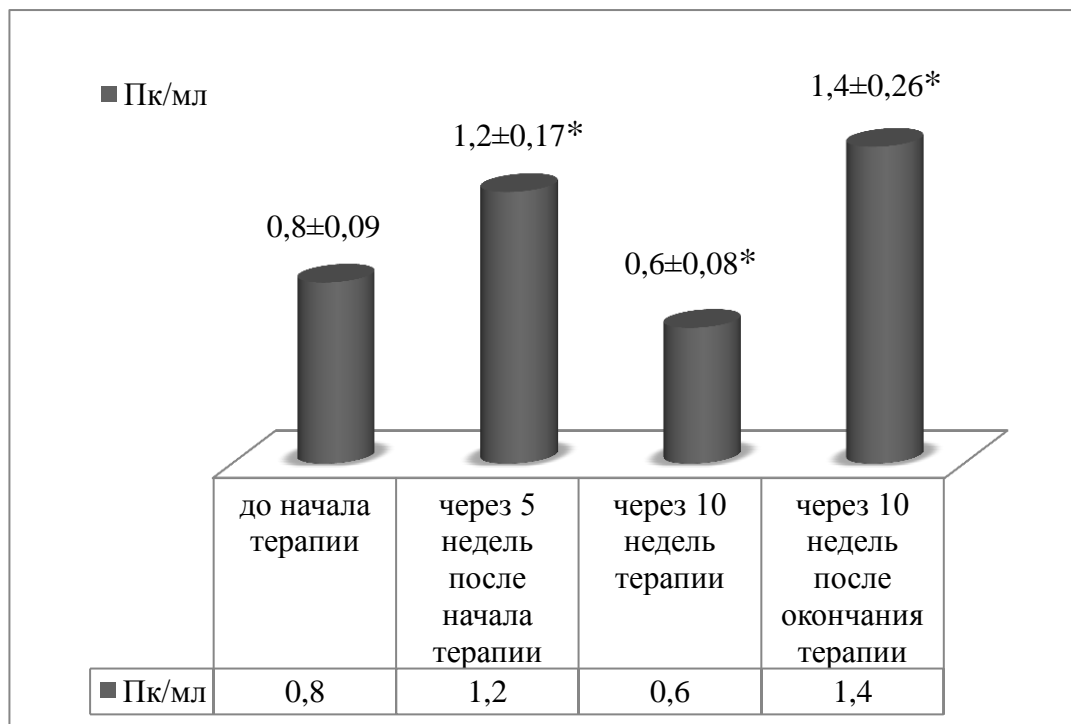
группе через 5 недель приема препарата отмечалось статистически значимое ($t_{\text{экс.}} = 2,42$ ($p < 0,05$)) повышение уровня содержания интерферона-гамма до $4,6 \pm 0,8$ пк/мл. При продолжении приема препарата до 10 недель отмечалось дальнейшее увеличение уровня данного параметра до $6,2 \pm 0,51$ пк/мл. Через 10 недель после окончания приема Кагоцела статистически значимое ($t_{\text{экс.}} = 2,95$ ($p < 0,05$)) повышение уровня интерферона-гамма (по сравнению с исходным) сохранялось, захватывая наиболее значимый период годичного цикла – соревновательный.

Несмотря на максимальные риски возникновения острых инфекций вследствие функционального стрессорного иммунодефицита в этом периоде, наблюдаемые позитивные изменения интерферонового статуса могут способствовать снижению воздействия соревновательного напряжения на функциональное состояние Т- и В-клеточного звеньев иммунитета у спортсменов.



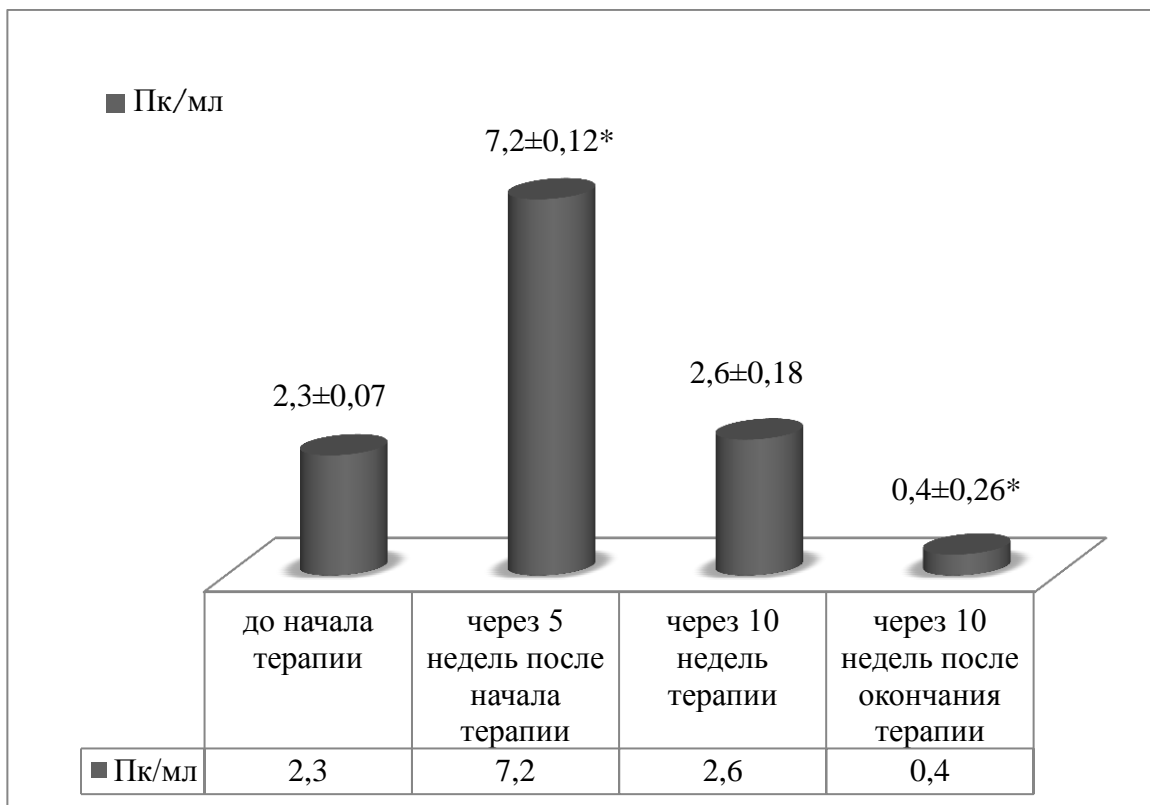
* – достоверность различий с исходным уровнем ($p < 0,05$)

Рисунок 6 – Уровень содержания интерферона-гамма в сыворотке крови у обследованных спортсменов в различные периоды.



*- достоверность различий с исходным уровнем ($p < 0,05$)

Рисунок 7 –Уровень интерлейкина-4 в сыворотке крови обследованных спортсменов в различные периоды исследования.



*- достоверность различий с исходным уровнем ($p<0,05$)

Рисунок 8 – Уровень интерлейкина-6 в сыворотке крови у обследованных спортсменов в различные периоды исследования

Перед назначением Кагоцела уровень интерлейкин-4 находился в диапазоне нормальных значений – $0,8\pm 0,09$ пк/мл. Через 5 недель приема препарата отмечалось статистически значимое ($t_{\text{экс.}} = 2,02$ ($p<0,05$)) повышение уровня содержания интерлейкин-4 до $1,2\pm 0,17$ пк/мл. При продолжении приема препарата на 10 неделе отмечалось статистически значимое снижение ($p<0,05$) показателя до $0,6\pm 0,08$ пк/мл. Через 10 недель после окончания приема Кагоцела отмечался статистически значимый подъем уровня интерлейкин-4 по сравнению с исходным ($t_{\text{экс.}} = 2,18$ ($p<0,05$)) и уровнем на 5 неделе приема.

У обследованных проводилось определение уровня интерлейкина-6, проявляющего зависимость от уровня физической нагрузки и эффективности переносимого психоэмоционального стресса.

Перед назначением Кагоцела уровень ИЛ-6 находился в диапазоне средних значений – $2,3\pm 0,07$ пк/мл. Через 5 недель приема препарата отмечалось статистически значимое ($t_{\text{экс.}} = 2,01$ ($p<0,05$)) повышение уровня содержания ИЛ-6 до $7,2\pm 0,12$ пк/мл. При продолжении приема препарата на 10 неделе отмечалось статистически значимое снижение ($p<0,05$) показателя до $2,6\pm 0,18$ пк/мл по сравнению с исходным. Через 10 недель после окончания

приема Кагоцела отмечался более низкий уровень данного параметра, чем исходно до начала терапии ($t_{\text{экс.}} = 2,14$ ($p<0,05$)) и уровнем на 5 неделе приема.

Заключение. Индукторы интерферона относятся к новому поколению лекарственных средств, вызывающих в организме человека образование собственных (эндогенных) интерферона альфа, бета и гамма, при этом система интерферона существенно опережает во времени специфический иммунный ответ на возбудитель.

Образование эндогенного интерферона является более физиологичным процессом, чем постоянное введение извне больших доз интерферона, которые к тому же быстро выводятся из организма, угнетают образование собственного интерферона по принципу отрицательной обратной связи и обладают рядом побочных эффектов.

Индукторы интерферона в отличие от экзогенных препаратов не приводят к образованию в организме пациента антител к интерферонам, мало аллергенны, а самое главное – вызывают пролонгированную продукцию эндогенного интерферона в физиологических дозах, достаточных для достижения терапевтических и профилактических эффектов [7, 8].

Кроме того, индукторы интерферона стимулируют нейтрофилы периферической крови, увеличивая их противовоспалительный потенциал и возможность генерации активных форм кислорода, чем повышают бактерицидные свойства крови.

Очень важно, что индукторы интерферона обладают не только антивирусным, но и иммунокорректирующим эффектом, что позволяет отнести их к новому поколению препаратов универсально широкого спектра действия.

Как показали проведенные исследования, использование индуктора интерферонотенеза Кагоцела в модифицированной профилактической схеме (10 недель) привело к статистически значимому снижению частоты возникновения острых респираторных инфекций у спортсменов, сокращению их средней длительности, уменьшению частоты осложнений и необходимости назначения антибактериальной терапии.

Предложенная удлиненная модифицированная схема профилактической терапии Кагоцелом в течение 10 недель приводила к достоверному увеличению сывороточной концентрации интерферона-гамма по сравнению с уровнем на 5 неделе приема препарата и сохранялась на повышенном уровне, захватывая весь соревновательный период.

При оценке динамики сывороточной концентрации интерлейкина-4 можно отметить падение данного показателя к 10 неделе терапии, что возможно отражает снижение рисков аллергических осложнений респираторных инфекций. А сывороточной концентрации интерлейкина-6, проявляющего противовоспалительные эффекты, при нарастании интенсивности стрессовых воздействий повышаются. Эти факты свидетельствуют о позитивном влиянии проводимой терапии на динамику интерлейкинового статуса.

Проведенное клиническое наблюдение демонстрирует высокую эффективность активного, но вместе с тем разумного, целенаправленного вмешательства в систему профилактики респираторных инфекций у спортсменов-подростков, как контингента группы риска стрессорного иммунодефицита, путем назначения в периоды влияния интеркуррентных факторов, таких как психоэмоциональный стресс, нефункциональное тренировочное и соревновательное напряжение, препаратов, стимулирующих интерферонотенез.

Полученные результаты однозначно подтверждают клиническую эффективность Кагоцела в качестве иммуномодулирующего препарата у детей и полностью согласуются с опубликованными исследованиями других авторов [9-13].

Не случайно, применение Кагоцела рекомендовано Минздравом РФ и Российским респираторным обществом в качестве эффективного препарата для профилактики ОРВИ и гриппа

Полученные результаты однозначно свидетельствуют о позитивном влиянии профилактического применения препарата Кагоцел на систему иммунитета спортсменов-подростков, тренирующихся в режимах высоких физических нагрузок и испытывающих дополнительный стресс при перелетах и переездах к местам соревнований.

Список литературы

1. Кулененков, О.С. Фармакология спорта в таблицах и схемах ; 2-е изд / О.С. Кулененков. – М.: Спорт, 2015. – 176 с.
2. The Cytokine Handbook. / Ed. A.W. Thomson and M.T. Lotze. London, San Diego: «Academic Press», 2003.
3. Мизерницкий, Ю.Л. Иммунологические аспекты бронхолегочной патологии у детей (взгляд клинициста) / Ю.Л. Мизерницкий // Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. – М., 2003. – Вып. 3. – С. 100-104.
4. Кашкин, К.П. Цитокины иммунной системы: основные свойства – иммунопатологическая активность / // Клиническая лабораторная диагностика. – 1998. – № 11. – С. 21–32.
5. Черных, Е.Р. Цитокиновый баланс в патогенезе системного воспалительного ответа: новая мишень иммунотерапевтических воздействий при лечении сепсиса / Е.Р. Черных [и др.] // Медицинская иммунология. 2001. – № 3. – С. 415–429.
6. Ершов, Ф.И. Индукторы интерферона – новое поколение иммуномодуляторов /Ф.И. Ершов // Terra Medica. – 1998. (2). С. 2-7
7. Мизерницкий, Ю.Л. Применение инновационного отечественного индуктора интерферона для профилактики и лечения острых респираторных вирусных инфекций у детей / Ю.Л. Мизерницкий // Мед.совет. – 2016. – № 1. –С. 50-53.
8. Маринич, В.В. Особенности профилактики респираторных заболеваний у спортсме-

- нов-подростков / В.В. Маринич, Ю.Л. Мизерницкий // Пульмонология детского возраста: проблемы и решения / под ред. Ю.Л. Мизерницкого. – Выпуск 17.-М.:ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2016 с.
9. Маринич, В.В. Система оперативной оценки текущего состояния и резервных возможностей респираторной системы у спортсменов-подростков в скоростно-силовых видах спорта / В.В. Маринич, Ю.Л. Мизерницкий, О.С. Морозов // Материалы XIII Российского конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» – М., 2014, стр. 136. Приложение к журналу Российский вестник перинатологии и педиатрии, том 59 №5.
10. Ершов, Ф.И. Использование индукторов интерферона при вирусных инфекциях / Ф.И. Ершов, А.Н. Наровлянский // Вопросы вирусологии, 2015. – 60(2). –С. 5-10.
11. Машкова, С.А. Терапевтическая эффективность «Кагоцела» и «Циклоферона» – у больных гриппом. 3-я межд. конф. «Клинические исследования лекарственных средств» / С.А. Машкова // Мат. конф. Прил. журн. «Клинические исследования лекарственных средств в России». М., 2003. – С. 264-265.
12. Меркулова, Л.М. Терапевтическая эффективность «Кагоцела» при лечении больных неосложненным гриппом и гриппом, осложненным ангиной / Л.М. Меркулова // Клин. фарм. и тер. – 2002. № 5. – С. 21-23.
13. Савенкова, М.С. Интерфероновый статус и выбор индукторов интерферона у часто болеющих детей. / М.С. Савенкова [и др.] // Детские инфекции, 2016. – № 15(2). – С.45-51.
14. Вартанян, Р.В. Оценка терапевтической эффективности препарата Кагоцел® у детей младшего и дошкольного возраста с острыми респираторными вирусными инфекциями. / Р.В. Вартанян, Э.М. Сергеева, С.Г. Чешик // Детские инфекции, 2011. – № 1. – С. 36-41.
15. Малышев, Н.А. Современные подходы к повышению эффективности терапии и профилактики гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций / Н.А. Малышев, Л.В.Колобухина, Л.Н. Меркулова // Consilium medicum: Журнал доказательной медицины для практикующих врачей. – 2005. – № 7(10). – С. 831-835.

Received 27 September 2018