

Э.Н. Симованьян, В.Б. Денисенко, А.В. Григорян, Ростовский государственный медицинский университет

Эффективность применения инозина пранобекс у часто болеющих детей с хронической Эпштейна—Барр-вирусной инфекцией: результаты рандомизированного исследования

Проблема часто болеющих детей (ЧБД) – одна из наиболее актуальных в современной педиатрии. Это определяется не только высокой долей ЧБД среди детского населения нашей страны, но и неблагоприятными последствиями для здоровья ребенка, его семьи и всего общества, к которым приводят повторные острые респираторные инфекции (ОРИ). Установлено, что у ЧБД нарушаются процессы роста, развития, созревания функциональных систем организма, происходит формирование хронической патологии ЛОР-органов, легких, почек, желудочно-кишечного тракта, ЦНС, аллергических заболеваний. Помимо медицинских аспектов, проблема ЧБД имеет и серьезные социально-экономические последствия. Достаточно часто возникает социальная дезадаптация больного, снижается школьная успеваемость, нарушается качество жизни ребенка и членов его семьи. Очень высок экономический ущерб для государства и общества в целом, связанный с прямыми и косвенными материальными затратами.

В настоящее время интенсивно изучается роль возбудителей оппортунистических инфекций, в том числе вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ), в развитии рецидивирующих и длительно текущих инфекций. Установлено, что у детей с хронической ВЭБ-инфекцией развивается вторичное иммунодефицитное состояние (ИДС), обусловленное прямым инфицированием В и Т-лимфоцитов, естественных киллерных клеток, нейтрофилов, макрофагов. Возникающая иммуносупрессия является причиной возникновения повторных ОРИ, в результате чего пациенты «переходят» в группу ЧБД. Значимость проблемы хронической ВЭБ-инфекции и индуцированного ВЭБ вторичного ИДС диктует необходимость разработки новых подходов к лечению. Перспективным направлением повышения эффективности терапии представляется использование препаратов с комплексной противовирусной и иммуномодулирующей активностью, в частности инозина пранобекс. За счет изменения стереохимической структуры рибосом инозин пранобекс подавляет синтез вирусных белков и тормозит репликацию широкого спектра ДНК- и РНК-содержащих вирусов. Препарат обладает иммуно-корректирующей активностью – модулирует иммунный ответ по клеточному типу, стимулирует продукцию антител, цитокинов, интерферона (ИФН), повышает функциональную активность макрофагов, нейтрофилов и естественных киллерных клеток. Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности инозина пранобекс в лечении активной формы хронической ВЭБ-инфекции у ЧБД.

Методы

В исследование включали ЧБД в возрасте от 3 до 6 лет с клинико-лабораторными признаками активной формы хронической ВЭБ-инфекции. Критериями для выделения в категорию ЧБД являлись: частота ОРИ у пациентов в возрасте от 3 до 5 лет – 5 раз в год и более, в возрасте от 5 до 6 лет – 4 раза в год и более. Клиническими критериями активности хронической ВЭБ-инфекции считали наличие у больного интоксикационного, лимфопролиферативного синдромов и полиорганной патологии, лабораторными маркерами – обнаружение антител классов IgM к VCA-, IgG к EA- и IgG к EBNA-антигенам ВЭБ. От родителей пациентов было получено информированное согласие на участие детей в исследовании. В исследование не включали детей, которые в течение 6 предшествующих месяцев получали какие-либо противовирусные препараты. Для выработки нормативных иммунологических показателей обследовали детей в возрасте от 3 до 6 лет, относящихся к первой группе здоровья и не имевших острых инфекционных заболеваний в течение 6 предшествующих месяцев.

Клинические группы

Детей, подходящих по критериям исследования, рандомизировали на 2 группы. Всем больным назначали стандартное лечение, включавшее деконгестанты, местные антисептики, поливитамины, пробиотики, муколитики. В комплексную терапию больных 1-й группы был включен инозин пранобекс (Изопринозин, Фармацевтическая компания «Тева», Израиль) в дозе 50 мг/кг массы тела в сутки в 3–4 приема внутрь. Проводили 3 курса лечения по 10 дней с интервалом 10 дней. Пациенты 2-й (контрольной) группы получали только стандартную терапию.

Критерии эффективности лечения

Протокол исследования включал клиническое, серологическое обследование, изучение цитокинового статуса до начала лечения и через 3 мес. Катамнестическое наблюдение осуществляли в течение 12 мес. Клиническое

обследование включало изучение анамнеза, медицинской документации и клинический осмотр. Инфекционный индекс (ИИ) и индекс острой заболеваемости (ИОЗ) высчитывали по следующим формулам:

ИИ = число эпизодов ОРИ в год / возраст ребенка (годы);
ИОЗ = число эпизодов ОРИ / число месяцев наблюдения.

В качестве первичного критерия эффективности рассматривали снижение частоты эпизодов ОРИ в 1-й группе по сравнению с контрольной. Развитие ОРИ определяли путем анализа анамнестических данных, медицинской документации, клинического осмотра. Вторичными критериями эффективности служили уменьшение выраженности интоксикационного, лимфопролиферативного синдромов и полиорганной патологии, которые оценивали при клиническом обследовании пациентов.

Лабораторные исследования. Антитела классов IgM к VCA-, IgG к EA- и IgG к EBNA-антигенам ВЭБ определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА, тест-системы «Вектор-Бест», Россия). Коэффициент позитивности (КП) IgG высчитывали по формуле:

КП = ОПсыв/ОПконтр,
где ОПсыв – оптическая плотность лунки с сывороткой крови, ОПконтр – оптическая плотность контрольной лунки.

Исследование цитокинового статуса включало определение содержания ИФН γ и интерлейкина (ИЛ) 4 в крови методом ИФА (тест-системы «Вектор-Бест», Россия).

Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы «OpenOffice Calc». В связи с тем, что вариационные ряды значений количественных показателей соответствовали нормальному распределению по критерию Шапиро-Уилка, для их описания использовали среднее арифметическое значение \pm стандартное отклонение. Достоверность различий качественных клинических и серологических показателей у больных одной группы до начала лечения и после его окончания оценивали с помощью критерия МакНемара, количественных показателей – по t-критерию Стьюдента для связанных выборок. Достоверность различий качественных клинических и серологических показателей у детей в независимых выборках оценивали с помощью точного критерия Фишера; количественных показателей, в том числе цитокинового статуса, у больных и здоровых детей – по t-критерию Стьюдента для независимых выборок. Статистически значимыми считали различия показателей при $p < 0,05$.

Результаты

Общая характеристика участников

В исследование были включены 48 детей, по 24 пациента в каждой группе. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, частоте фоновых состояний и заболеваний у детей и таким характеристикам, как отягощенный акушерский анамнез у матери, патология периода родов, патология периода новорожденности. У всех детей имел место инфекционный синдром. Частота эпизодов ОРИ в течение 12 мес, предшествующих началу лечения, в 1-й группе составляла $10,5 \pm 3,6$ раз в год, во 2-й – $11,7 \pm 2,7$ раз в год, средняя продолжительность ОРИ – $12,3 \pm 3,1$ и $12,4 \pm 3,2$ дней, соответственно. Показатель ИИ в 1-й группе составлял $2,3 \pm 0,9$, во 2-й – $2,2 \pm 0,8$, показатель ИОЗ – $1 + 0,3$ и $0,8 \pm 0,2$, соответственно. Осложнения ОРИ (отит, синусит, пиелонефрит, анемия, дисбактериоз

кишечника) диагностированы у 33% пациентов 1-й группы и у 38% – 2-й. Общая клиническая характеристика детей в сравниваемых группах представлена в таблице 2. Интоксикационный синдром имел место у большинства больных в сравниваемых группах. Респираторный синдром в виде симптоматики острого бронхита обнаружен у каждого десятого пациента, острого ринофарингита – каждого пятого, аденоидита – каждого второго, фарингитозиллита – почти у 80% детей. При первичном клиническом обследовании у всех детей выявлен лимфопролиферативный синдром (генерализованная лимфаденопатия, гипертрофия небных и глоточной миндалин, гепатомегалия, спленомегалия), более чем у половины – патологические состояния ЦНС (гипертензионно-гидроцефальный, дефицита внимания с гиперактивностью, судорожный, вегето-висцеральный синдромы) и заболевания ЖКТ. Артралгический синдром выявлен у каждого четвертого ребенка, симптоматика кардиального синдрома (боли в области сердца, сердцебиение, нарушение ритма) – почти у 40% больных.

Стандартная терапия пациентов 1 и 2-й групп включала деконгестанты – у 67 и 71%, местные антисептики – у 79 и 83%, поливитамины – у 100 и 96%, пробиотики – у 79 и 83%, муколитики – в 8 и 13% случаев.

Оценка эффективности лечения

Анализ показателей заболеваемости в течение 12 мес выявил, что у детей, получавших исследуемый препарат, средняя частота эпизодов ОРИ снизилась до $3,2 \pm 1,2$ раз в год ($p < 0,05$), что приводило к уменьшению показателей ИИ (до $1,1 \pm 0,3$; $p < 0,05$) и ИОЗ (до $0,3 \pm 0,1$; $p < 0,05$). Продолжительность эпизодов ОРИ уменьшилась до $5,6 \pm 1,2$ дней ($p < 0,05$). Зафиксировано снижение частоты осложнений ОРИ с 33% (в течение 12 мес до начала исследования) до 4% ($p < 0,05$). У детей, получавших только стандартное лечение, частота эпизодов ОРИ снизилась до $5,6 \pm 3,3$ раз в год ($p < 0,05$). Наблюдалось снижение показателей ИИ – до $1,4 \pm 0,6$ ($p < 0,05$), ИОЗ – до $0,5 \pm 0,2$ ($p < 0,05$) и продолжительности эпизодов ОРИ – до $8,8 \pm 3,3$ сут ($p < 0,05$). Частота осложнений ОРИ имела лишь тенденцию к снижению (с 38 до 25%; $p > 0,05$).

На фоне лечения препаратом инозина пранобекс через 3 мес было зафиксировано снижение частоты интоксикационного (до 38%) и респираторного синдромов (до 71%). Отмечалось уменьшение выраженности проявлений лимфопролиферативного синдрома. Кроме того, наблюдалось уменьшение частоты артралгического и кардиального синдромов. На фоне стандартной терапии положительная динамика клинической картины заболевания отсутствовала. Нежелательные явления, связанные с назначением инозина пранобекс, не зарегистрированы.

Результаты серологического обследования

Результаты первичного серологического обследования показали, что частота выявления серологических маркеров активности ВЭБ в обеих группах до начала лечения была сопоставимой. Антитела класса IgM к VCA-антигену и IgG к EBNA-антигену ВЭБ обнаружены у всех детей 1-й и 2-й группы (КП $7,8 \pm 1,3$ и $7,2 \pm 1,5$ ед. соответственно), антитела класса IgG к EA-антигену вируса – более чем у 90% пациентов. Через 3 мес у детей 1-й группы отмечалось уменьшение частоты выявления маркеров активности ВЭБ – антитела класса IgM к VCA обнаруживались у 25%, IgG к EA-антигенам вируса – у 42% пациентов. Кроме того, у детей этой группы происходило снижение индекса КП IgG к EBNA до $3,2 \pm 0,8$ ед. ($p < 0,05$). На фоне стандартной терапии было отмечено снижение только частоты обнаружения IgM к VCA-антигену

ВЭБ (у 50%), тогда как значения КП IgG к EBNA практически не изменились ($6,8 \pm 1,3$ ед.; $p > 0,05$).

Цитокиновый статус

Состояние цитокинового статуса больных оценивали в сравнении с нормативными показателями, полученными при обследовании 20 здоровых детей, посещающих организованные детские коллективы. В возрасте от 3 до 5 лет было 55% детей этой группы, в возрасте от 5 до 6 лет – 45%; из них мальчиков – 55%, девочек – 45%. Установлено, что исходный уровень ИФН 7 и ИЛ 4 у больных 1-й и 2-й группы достоверно не различался и был ниже, чем у здоровых детей.

При повторном исследовании цитокинового статуса установлено, что в группе детей, получавших инозин пранобекс, через 3 мес происходило восстановление до уровня возрастной нормы содержания в крови ИФН 7 и ИЛ 4. При стандартной терапии показатели цитокинового статуса не претерпевали существенной динамики.

Обсуждение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о высокой частоте групп риска среди детей с активной формой хронической ВЭБ-инфекции. Можно полагать, что неблагоприятные фоновые состояния способствуют формированию вторичного ИДС, что приводит к длительной активной репликации ВЭБ и углублению иммунологических нарушений. Так, у обследованных детей выявлено снижение содержания ИФН-у и ИЛ 4 в крови, свидетельствующее о дисбалансе функциональной активности Т-хелперов 1-го и 2-го типов. В результате ребенок «переходит» в группу ЧБД – развивается инфекционный синдром, который манифестирует частыми ОРИ и другой инфекционной патологией. Кроме того, у ЧБД с активной формой хронической ВЭБ инфекции имеет место полиорганная патология, включающая лимфопролиферативный синдром, симптоматику поражения ЦНС, органов пищеварения, сердечно-сосудистой системы, опорнодвигательного аппарата. При назначении препарата инозина пранобекс происходит подавление репликации ВЭБ, что документировано быстрым исчезновением серологических маркеров активности вируса. Кроме того, благодаря широкому спектру противовирусного действия исследуемый препарат подавляет размножение вирусов – этиологических агентов ОРИ. Не менее важной является иммуномодулирующая активность препарата, подтвержденная нормализацией содержания ИФН 7 и ИЛ 4 в крови. В результате комплексной противовирусной и иммуномодулирующей активности препарата отмечается более существенная, чем на фоне стандартной терапии, положительная динамика клинических показателей. Назначение инозина пранобекс способствует снижению частоты и продолжительности эпизодов ОРИ, осложнений. Кроме того, отмечается уменьшение выраженности полиорганной патологии, в том числе лимфопролиферативного, кардиального и артралгического синдромов. Препарат обладает хорошей переносимостью.

Заключение

У ЧБД с активной формой хронической ВЭБ-инфекции возникают нарушения иммунного статуса, что приводит к развитию инфекционного синдрома и полиорганной патологии, включающей лимфопролиферативный, церебральный, артралгический и кардиальный синдромы. Комплексная противовирусная и иммуномодулирующая активность препарата Изопринозин уменьшает частоту ОРИ, выраженность лимфопролиферативного, артралгического и кардиального синдромов. Высокая эффективность и безопасность препарата позволяют рекомендовать его включение в протокол лечения ЧБД с активной формой хронической ВЭБ-инфекции.

Статья напечатана в сокращении.
«Вопросы современной педиатрии»,
№ 2, 2011 г.