

М.М. Абелевич, Е.Л. Иванова, Е.Ф. Лукушкина, Нижегородская государственная медицинская академия

Изучение эффективности и безопасности иммунокорригирующей терапии Изопринозином у детей с осложненным течением аллергических заболеваний

В отечественной медицине широкое практическое применение получила идея о выделении диспансерной группы детей дошкольного и школьного возраста с рецидивирующими инфекциями верхних дыхательных путей более 4-6 раз в году под дефиницией «часто болеющие дети» (ЧБД). В то же время, по данным ВОЗ, частота острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) до 8 раз в году у детей, посещающих детские учреждения, является нормой. Кроме анатомо-физиологических особенностей респираторного тракта, основными причинами частых ОРВИ у детей раннего возраста являются возрастные транзиторные изменения иммунной системы. Как показывают результаты ряда исследований, предположить наличие иммунопатологии позволяет не столько частота, сколько характер рецидивирующих инфекций верхних дыхательных путей, сочетание вирусных и бактериальных инфекций, тяжелые затяжные бактериальные инфекции. Повышенная инфекционная заболеваемость характерна не только для детей с иммунопатологией, но и для так называемых иммунокомпromетированных детей. Эта группа характеризуется повторными неосложненными локальными или хроническими моноочаговыми инфекциями, связанными с внешними контактами и патогенной флорой. Лабораторная иммунологическая диагностика для них не информативна, но может использоваться в исследовательских целях. В данном случае наиболее целесообразна иммуномодулирующая терапия.

Замечено, что дети с аллергопатологией часто подвержены ОРВИ в силу особенности их иммунного ответа, обусловленного преимущественной активацией Th2-лимфоцитов с соответствующим цитокиновым профилем. Среди детей с рецидивирующими инфекциями респираторного тракта частота встречаемости бронхиальной астмы (БА) намного превышает среднестатистические показатели в популяции. О трудности своевременной диагностики основного заболевания свидетельствуют результаты обследования диспансерной группы ЧБД от года до 15 лет, когда среди 90 детей, наблюдавшихся с изолированным диагнозом «рецидивирующие вирусные инфекции», в 40% случаев была диагностирована БА.

Современные достижения фармакологии дают возможность подойти к проблеме стимуляции противoinфекционной защиты у детей с аллергопатологией. В терапии «иммунозависимых» вирусных инфекций применяют этиотропные средства, действующие непосредственно на вирус, иммунокорригирующие и симптоматические препараты. На основании проведенных исследований ряд авторов считают, что лечение с использованием Изопринозина, который производит «Тева», является очень перспективным, и предлагают включить его в программу комплексной терапии ЧБД, так как он обладает противовирусной, иммунокорригирующей и цитопротективной активностью. Изопринозин является производным пурина и характеризуется широким спектром воздействий на иммунную систему. Он стимулирует фагоцитирующую активность макрофагов, позитивно влияет на процессинг и презентацию антигена. В то же время, чтобы избежать неоправданного назначения иммунокорригирующих препаратов, необходима долабораторная и комплексная клиническая оценка иммунного статуса.

Цель исследования

Учитывая все вышеизложенное, нами была поставлена цель – изучить эффективность, безопасность и обоснованность иммунокорригирующей терапии Изопринозином (инозин пранобексом) в комплексном лечении детей с осложненным течением аллергических заболеваний на основании долабораторной и комплексной клинической оценки иммунного статуса. Для достижения поставленной цели решались следующие задачи:

- Разработка индивидуальной карты – опросника на каждого больного.
- Анализ особенностей анамнеза – генеалогического, биологического и социального.

- Изучение клинического течения основного заболевания и сопутствующей патологии с определением инфекционного индекса и инфекционной резистентности наблюдаемых.

- Оценка лабораторных показателей: гемо- и иммунограмма в динамике, анализ мочи, копроскопия на гельминты и лямблии.

- Определение показаний для назначения иммуномодулирующей терапии на основании доклинической и комплексной оценки иммунного статуса.

- Изучение эффективности и безопасности Изопринозина при иммунокорригирующей терапии у детей с осложненным течением аллергических заболеваний.

Характеристика пациентов и методы исследования

Были обследованы 60 детей в возрасте от 3 до 7 лет (девочек – 31, мальчиков – 29), страдающих аллергическими заболеваниями кожи, дыхательных путей и сочетанными формами.

Критериями включения были различные признаки нарушения иммунного статуса у больных с аллергопатологией:

- повышенная заболеваемость ОРВИ;
- сочетание вирусных и бактериальных инфекций;
- тяжелые затяжные бактериальные инфекции.

С диагнозом «атопический дерматит» (АД) в сочетании с аллергическим ринитом (АР) наблюдались 30 (50%) детей, у 12 (20%) пациентов АД сочетался с АР и БА, у 17 (30%) детей отмечался АД, осложненный сопутствующей бактериальной инфекцией кожи или дыхательных путей.

Среди сопутствующих заболеваний чаще 8 раз в год отмечались: рецидивирующие ОРВИ – у 15 (25,4%) детей, повторные аденоидиты, назофарингиты – у 31 (52,5%) ребенка, синуситы – у 10 (16,9%), рецидивирующие пиодермии и фурункулез – у 4 (6,6%) детей.

При сборе анамнеза и анализа документации были выявлены следующие отягощающие факторы в истории заболевания наблюдаемых детей: 53 (90%) ребенка рождены от матерей с осложненной беременностью, причем у 50 (85%) матерей был токсикоз беременности, у 29 (49%) – угроза выкидыша, 5 (8,4%) женщин перенесли ОРВИ во время беременности. Два человека имели обострение хронических заболеваний (пиелонефрита, язвенной болезни). Двадцать девять детей были пассивными курильщиками (курящие – 27 отцов и 2 матери). Генеалогический анамнез был отягощен в основном аллергическими заболеваниями, которые отмечались у 27 (45%) матерей, 12 (20%) отцов и в 8% случаев у обоих родителей.

На естественном вскармливании до года и более находились лишь 13 (21,6%) детей, до 3 месяцев – 33 (54,9%) ребенка. АД у большинства детей (63%) возник в возрасте до года, его проявления у 35 (60%) детей были связаны с ранним введением молочных продуктов, у 12 (20,3%) – с приемом медикаментов по поводу ОРВИ.

Социальный статус семей был в основном удовлетворительным: 62% родителей были служащими, 32% – рабочими, 3% – домохозяйками, 2% – предпринимателями. У 90% наблюдаемых жилищно-бытовые условия оценены родителями как удовлетворительные.

Методом случайной выборки дети были распределены на две группы – основную (31 ребенок) и контрольную (29 детей), которые оказались близкими по клинико-лабораторным показателям.

Клиническая характеристика групп выглядела следующим образом:

- 7 и 8 детей основной и контрольной группы соответственно имели сочетанную аллергопатологию – БА, АД, АР;

- 2 и 14 детей основной и контрольной группы соответственно лечились по поводу АД и АР;

- у 12 и 7 детей основной и контрольной группы соответственно имелись осложненные формы АД, пиодермии. Для них были характерны семейная отягощенность аллергическими болезнями, ранний дебют заболевания, склонность к рецидивированию, резистентность к стандартной терапии;

- у 7 и 8 детей основной и контрольной группы соответственно отмечены рецидивирующие ОРВИ чаще 8 раз в год, высокий индекс резистентности (0,67 и более).

Заболевания протекали с выраженной интоксикацией и высокой температурой. В периоде реконвалесценции отмечен длительный кашель. Нередко ОРВИ являлись причиной обострения БА или осложнялись обструктивным бронхитом;

- у 14 и 18 детей основной и контрольной группы соответственно имели место рецидивирующие бактериальные заболевания носоглотки до 4-6 раз в год, низкий индекс резистентности (<0,5). Данная группа детей была наиболее тяжелой с длительным волнообразным течением респираторных заболеваний, им неоднократно назначались антибиотики;

- у 10 и 3 детей основной и контрольной группы соответственно наблюдалось осложненное течение дерматита из-за присоединения бактериальной и/или грибковой инфекции.

Лабораторные исследования на предмет инфицирования вирусами, микоплазмой, хламидиями были выполнены у 29 детей (15 и 14 в основной и контрольной группе соответственно) методами ИФА и ПЦР. В основной группе у 10 детей определено носительство цитомегаловируса (ЦМВ), у 5 – ЦМВ в ассоциации с хламидиями или микоплазмой. В контрольной группе у 9 детей выявлено носительство ЦМВ, у двух из них в стадии активации; микст-инфекция определена у 5 человек.

Всем детям основной и контрольной группы проводилось лабораторное иммунологическое исследование. Определялись показатели клеточного иммунитета: количество Т-лимфоцитов (CD3); Т-хелперов (CD4); цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8); клеток, экспрессирующих маркеры активации (HLA-DR); В-лимфоцитов (CD20); естественных киллеров (CD16) методом проточной цитометрии. Завершенность фагоцитоза исследовалась при помощи NST-теста. Показатели гуморального иммунитета – содержание IgG, IgA, IgM – определяли методом локального гемолиза в геле по G. Mancini. Достоверность различий показателей оценивали по непараметрическим критериям Манна-Уитни и Вилкоксона и теста Фишера для относительных величин. Для возможности подсчета абсолютных значений показателей иммунограммы в основной и контрольной

Таблица. Динамика иммунограммы детей, получавших лечение Изопринозином (n= 31)

Показатель	До лечения	После лечения	
		через 2 нед	через 3 мес
CD3, % (10 ⁹ /л)	64,85±6,31 (1,67 ±0,84)	64,64±5,40 (2,03±0,67)	55,37±5,55* (1,87±0,25)
CD4, % (10 ⁹ /л)	36,96±4,57 (0,96 ±0,29)	34,64±5,37 (1,13±0,46)	30,08 ±5,60 (1,0±0,38)
CD8, % (10 ⁹ /л)	25,38±4,46 (0,67±0,23)	20,0±3,6* (0,75±0,27)	21,04±3,42 (0,7±0,3)
CD20, % (10 ⁹ /л)	11,34±3,50 (0,32±0,13)	10,20±3,07 (0,40±0,13)	9,98±4,20 (0,25±0,20)
CDHLA-DR, % (10 ⁹ /л)	14,88±2,34 (0,38±0,40)	13,36±3,10 (0,60±0,26*)	20,08±3,20* (0,63±0,40*)
CD16, % (10 ⁹ /л)	15,25±5,80 (0,42±0,21)	12,81±4,60 (0,48±0,26)	17,93±5,20 (0,61±0,30)
ИРИ, усл. ед.	1,50±0,33	1,32±0,24	1,48±0,40
IgG, г/л	9,6±2,4	9,50±4,45	14,80±1,85*
IgA, г/л	1,4±0,2	1,70± 0,89*	1,45±0,20
IgM, г/л	1,70±0,21	2,10±2,07*	1,33±0,17*
IgE, МЕ/мл	232±15	60,90±36,75*	155±16*
NSTсн., %	16,25±0,50	18,3±0,7	15,40±0,65
NSTст., %	46,25±1,10	53,2 ±1,2*	51,3±1,2

*p<0,05 при сравнении показателей до и после лечения.

ТЕВА

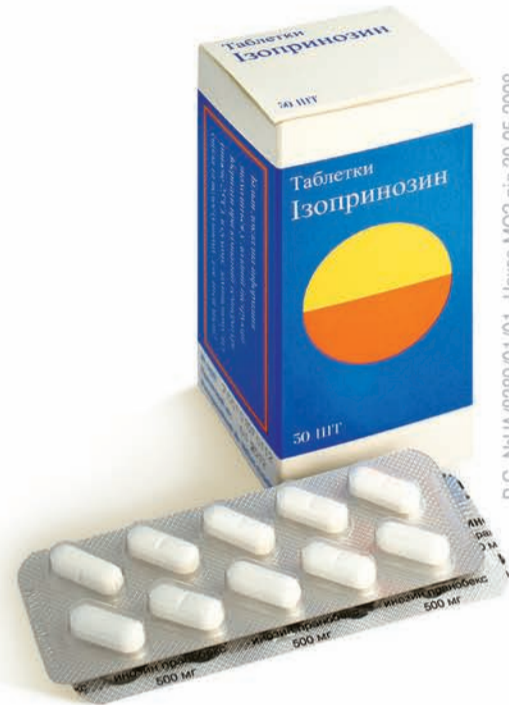
ІЗОПРИНОЗИН



ІЗОПРИНОЗИН

Мудрий помічник

Оригінальний протівірусний препарат з імуномодулюючими властивостями для лікування ГРВІ у дітей, які часто хворіють



P. С. №114/8389/01/01, Наказ МОЗ від 30.05.2008

ТОВ «ТЕВА УКРАЇНА»
вул. Фізкультури, 30в, офіс 604, 03680, м. Київ
Тел.: 044 594 70 80, факс: 044 594 70 81
www.teva.ua, www.tevapharm.com

групі були виділені підгрупи, включавши дітей з нормальним содержанием лейкоцитів (24 і 22 пацієнта відповідно) і лейкоцитозом (7 і 9).

По поводу алергических захворювань діти отримували лікування, відповідне стандартам. При АД – місцеву терапію топическими стероїдами, комбінованими препаратами, антигістамінними препаратами першого і другого покоління. При АР назначалися антигістамінні препарати другого покоління, місцеві препарати.

Всім дітям основної групи, помімо симптоматическої терапії, назначался препарат Ізопрінозин (інозин пранобекс) по 250 мг 2 рази в сутки в течение 15 днів.

При БА больні отримували базисну терапію.

Показання к назначенію етіотропної і патогенетическої терапії определялись результатами комплексної клініко-лабораторної оцінки.

Результати і обговорення

При імунологіческом обстеженні дітей основної групи констатовано зниження количества CD3-лімфоцитів ($p=0,01$) і CD4-лімфоцитів ($p<0,05$) тільки по відносительним значенням. По результатам NST-тесту отмечено підвищення спонтанної ($p=0,01$) і зниження стимульованої фагоцитуючої активності нейтрофілів ($p=0,01$). Виявлено зменшення количества клеток, експресуючих маркери активации, в абсолютних значеннях ($p=0,01$), а також підвищення рівней IgM ($p<0,01$), IgA ($p<0,05$) і IgE ($p<0,05$).

Абсолютні значення показателів учитывались тільки у дітей з нормальним числом лейкоцитів. Отмечено зниження количества Т-лімфоцитів ($p<0,05$), підвищення рівней IgM ($p=0,01$) і IgE

($p<0,05$). По результатам NST-тесту наблюдалось зниження стимульованої фагоцитуючої активності нейтрофілів ($p<0,05$).

При імунологіческом обстеженні дітей контрольної групи вне обострення отмечено зниження количества CD3-лімфоцитів ($p<0,05$), підвищення числа CD8-клеток ($p=0,01$), а також рівней IgM ($p=0,01$) і IgE ($p<0,05$). Наблюдалось зниження числа клеток, експресуючих маркери активации (HLA-DR), в абсолютном значенні ($p<0,05$). По результатам NST-тесту отмечено підвищення спонтанної ($p=0,01$) і зниження стимульованої фагоцитуючої активності нейтрофілів ($p<0,05$).

В контрольній групі дітей в період реконвалесценції ОРВІ (с лейкоцитозом) виявлено зниження количества Т-лімфоцитів ($p<0,05$). Крім того, були підвищені рівні IgM ($p<0,05$) і IgE ($p<0,05$). По результатам NST-тесту наблюдалось підвищення спонтанної і зниження стимульованої фагоцитуючої активності нейтрофілів ($p<0,05$).

Таким образом, основная і контрольная групи були сопоставимы не только по клініческим проявленням, но і по показателям імунограмм.

Комплексна оцінка імуноного статусу проводилась кожному больному по совокупності даних анамнеза, клініческого течения захворювання, показателів гемо- і імунограмми, даючої інформацію о гуморальном і клеточном імуноном ответе, завершенності фагоцитоза. Ефективність і безпеку імунокорригуючої терапії ізопрінозином оцінювались через 2 тижні і 3 місяця после закінчення лікування.

По даним імунограмми, через 2 тижні і 3 місяця после лікування позитивна динаміка характеризувалась зниженням рівня IgE ($p<0,05$) і підвищенням

NST-стимульованного фагоцитоза, отражающего адаптаційні можливості нейтрофілів в отношении его завершенності ($p<0,05$; табл.). В то же время усиливалась активация В-клеточного звена, что выразилось увеличением рівней IgA і IgM ($p<0,05$). Со стороны клеточного імуноитета отмечено підвищення числа CD8-лімфоцитів ($p=0,01$) і появлення признаков активации – увеличение абсолютного количества HLA-DR клеток ($p<0,05$), причём число последних через 3 місяця после лікування нормализовалось у 20 из 31 пацієнта. К этому сроку также имело место переключеніе синтеза імуноглобулінов с IgM на IgG. Уровень IgE, несмотря на тенденцію к підвищенію, оставался ниже исходной величины ($p<0,05$).

При оцінці динаміки клініческих симптомів виявлено, что через 2 тижні после лікування в основній групі лишь у одного ребенка с сочетанной патологією (АД + АР + БА) отмечено обострення атопического дерматита из-за погрешности в диете; других заболеваний за этот період у наблюдаемых детей не регистрировали.

В контрольній групі за указанніе 2 тижні у 6 дітей виявлені следующие захворювання: ОРВІ – 3 случая; обструктивный бронхит, обострення БА, обострення дерматита – по одному случаю.

В течение трех последующих месяцев в основній групі зареєстровані захворювання у 6 дітей: ОРВІ – 1 случай, назофарингит – 2, обострення АД – 3 (один – с бактеріальным осложнением, два – при нарушении диеты). По сравнению с аналогичным периодом прошлого года заболеваемость ОРВІ снизилась в 10 раз, число пиодермии – в 3 раз; не регистрировались случаи синуситов и отитов.

В контрольній групі за указанный період захворювання виявлені у 18 дітей: ОРВІ – 12 случаев (осложненные назофарингитом – 3, синуситом – 1, обструктивным бронхитом – 1),

обострення АД – 5 (осложненное пиодермией – 1), обострення БА – 1.

Выводы

1. Назначение етіопатогенетическої терапії препаратом Ізопрінозин (інозин пранобексом) в комплексном ліченні дітей с осложненным течением алергических захворювань способствовало снижению частоты інфекційних осложнень и рецидивирования основного заболевания.

2. В період лікування ни у кого из пациентов не было отмечено нежелательных реакций, что свидетельствует о безопасности препарата.

3. Для определения показаний к назначенію Ізопрінозина необходима клініческая оцінка імуноного статусу, включающая генеалогический анамнез, динаміку клініческих проявлений, гемо- і імунограмми.

4. Наиболее частыми негативными показателями імунограмми у наблюдаемых больных были підвищення рівней IgE і зниження числа HLA-DR клеток, експресуючих маркери активации, которые демонстрировали положительную динаміку в процессе лікування, коррелировавшую с позитивными клініческими результатами.

5. Назначение Ізопрінозина в період реконвалесценції захворювання сопровождалось не только положительной клініческой динамікой, но и улучшением показателей імунограмми: переключением синтеза імуноглобулінов с IgM на IgG, підвищенням NST-стимульованного фагоцитоза, отражающего адаптаційні можливості нейтрофілів в отношении его завершенності.

Список літератури находится в редакції.
Статья напечатана в сокращеніи.
«Фарматека», № 1, 2008 г.