

Клинико-иммунологическая эффективность иммуномодулятора ИРС19 у детей с рекуррентными респираторными заболеваниями

Н.А.Коровина, А.Л.Заплатников, Ф.Г.Нагиева, Е.П.Баркова, И.В.Леписева, А.В.Суздаденков

Российская медицинская академия последилового образования Министерства здравоохранения РФ, Москва

В открытом контролируемом рандомизированном исследовании проведено изучение клинико-иммунологической эффективности топического иммуномодулятора бактериального происхождения ИРС19 у 50 детей в возрасте 3,5–5 лет с рекуррентными респираторными заболеваниями. Установлено, что у 76,7–90% часто болеющих детей имеют место нарушения в системе интерферона, характеризующиеся снижением индуцированной продукции α - и γ -интерферона при нормальном содержании интерферона в сыворотке крови. Значительное снижение синтеза стимулированными лейкоцитами α -интерферона отмечено у 20% и γ -интерферона – у 43,3% часто болеющих детей. Использование ИРС19 приводило к нормализации индуцированной продукции α -интерферона у 66,7% детей с рекуррентными респираторными заболеваниями. Установлена умеренная эффективность неспецифических общеукрепляющих мероприятий при их планомерном и систематическом использовании у детей с частыми острыми респираторными инфекциями. Включение ИРС19 в оздоровительные комплексы у часто болеющих детей сопровождалось существенным повышением эффективности реабилитационных мероприятий – уровень заболеваемости респираторными инфекциями снижался в 1,86 раза ($p < 0,05$) в течение первых 3 месяцев наблюдения и в 1,48 раза ($p > 0,05$) – на протяжении первого года мониторинга. Отмечена хорошая переносимость иммуномодулятора ИРС19.

Ключевые слова: часто болеющие дети, респираторные инфекции, рекуррентные респираторные заболевания, иммуномодулятор ИРС19, интерферон, оздоровление

Clinical and immunological efficiency of immunoprotector IRS19 in children with recurrent respiratory diseases

N.A.Korovina, A.L.Zaplatnikov, F.G.Nagieva, E.P.Barkova, I.V.Lepiseva, A.V.Suzdalenkov

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Public Health of the Russian Federation, Moscow

An open controlled randomized trial was carried out to study the clinical and immunological efficacy of bacterial-origin topical immunomodulator IRS19 in a total of fifty 3.5-to-5-year-old children with recurrent respiratory diseases. It was determined that from 76.7 to 90% of high-risk children had disorders in the interferon system, characterized by a decrease in the induced production of alpha- and gamma-interferon with normal content of interferon in the blood serum. A considerable decrease in the synthesis of the stimulated leukocytes of alpha-interferon was observed in 20.0%, and of gamma-interferon – in 43.3% of high-risk children. Administration of IRS19 was noted to lead to normalization of the induced production of alpha-interferon in 66.7% of children with recurrent respiratory diseases. The authors determined moderate efficiency of nonspecific generally health promoting measures in planned and systematic use thereof in children with frequent acute respiratory infections. Inclusion of IRS19 in health-promoting complexes in high-risk children was accompanied by a considerable increase in the efficiency of the rehabilitation measures – the morbidity rate of respiratory infections decreased by 1.86 times ($p < 0.05$) during the first 3 months of the follow-up, and by 1.48 times ($p < 0.05$) – during the first year of monitoring. Good tolerance of immunomodulator IRS19 was noted.

Key words: high-risk children, respiratory infections, recurrent respiratory diseases, immunomodulator IRS19, interferon, health promotion

Эффективная профилактика острых респираторных заболеваний у детей по-прежнему остается одной из актуальных проблем современной педиатрии [1]. При этом наиболее остро стоят вопросы разработки и внедрения в по-

вседневную практику действенных мер профилактики респираторных инфекций у часто болеющих детей из-за значительно более высокого уровня респираторной заболеваемости у данного контингента детской популяции, а также особо неблагоприятного воздействия повторных острых респираторных заболеваний на состояние их здоровья [1–3]. В комплексе профилактических мероприятий по снижению заболеваемости острых респираторных заболеваний у часто болеющих детей особое место занимает иммуномодулирующая терапия [1, 3–5].

В последние годы активно изучается профилактическая и клинико-иммунологическая эффективность иммуномодуля-

Для корреспонденции:

Коровина Нина Алексеевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии Российской медицинской академии последилового образования Министерства здравоохранения РФ, Заслуженный врач Российской Федерации

Адрес: 123514, Москва, ул. Героев Панфиловцев, 28

Телефон (095) 496-5238

E-mail: korovina@rbcm.ru

Статья поступила 05.01.2003 г., принята к печати 07.04.2003 г.

торов бактериального происхождения у детей с рекуррентными респираторными заболеваниями [6–9]. При этом особый интерес вызывает возможность эффективного применения у часто болеющих детей местной, интраназальной, иммунотерапии аэрозолями, содержащим высокоочищенные лизаты наиболее распространенных пневмотропных бактерий (иммуномодулятор ИРС19, Solvay Pharma). Анализ результатов проведенных клинико-иммунологических исследований свидетельствует о том, что применение ИРС19 у детей с рекуррентными и рецидивирующими респираторными заболеваниями сопровождается достоверным снижением частоты заболеваний и рецидивов хронических заболеваний ЛОР-органов [8–10]. При этом отмечено, что основным вектором иммуномодулирующего эффекта ИРС19 является нормализация системы местного иммунитета респираторного тракта. Однако несмотря на полученные данные, механизм действия топического иммуномодулятора бактериального происхождения ИРС19 нельзя считать до конца расшифрованным. Так, в доступной литературе нам не удалось найти работ, посвященных изучению влияния ИРС19 на показатели системы интерферона. Кроме того, остается открытым вопрос о длительности профилактического эффекта препарата при его применении у детей с рекуррентными респираторными заболеваниями. Все вышеизложенное определило цель настоящего исследования – изучить влияние иммуномодулятора ИРС19 на динамику показателей интерфероновом статусе у часто болеющих детей и оценить продолжительность его профилактического эффекта.

Пациенты и методы

Клинико-иммунологическая эффективность иммуномодулятора ИРС19 изучали в открытом контролируемом рандомизированном исследовании у 50 детей, посещающих организованные коллективы, в возрасте 3,5–5 лет с рекуррентными респираторными заболеваниями. Исследование проводилось в строгом соблюдении этических норм и прав пациентов, определенных «Хельсинкской декларацией» (WMA, 1964). Для включения детей в группу часто болеющих детей использовали критерии В.Ю.Альбицкого и А.А.Баранова [2]. Группы наблюдения формировали методом случайного распределения. Детям из основной группы (22 ребенка), кроме общеукрепляющих и оздоровительных мероприятий, назначали двухнедельный курс терапии иммуномодулятором ИРС19, способ применения и режим дозирования которого соответствовали официальным рекомендациям [11]. В контрольной группе (28 детей) использовали только общеукрепляющие и оздоровительные мероприятия. Объем общеукрепляющих и оздоровительных мероприятий был идентичен в обеих группах и состоял из рационального режима дня, полноценной диеты, закаливания, лечебной физкультуры, витаминотерапии. Динамическое исследование показателей системы интерферона (до начала терапии и через 2 нед после окончания) проведено у 12 детей из основной группы и у 18 – из группы контроля. Кровь для изучения интерфероновом статусе брали у детей в период клинического благополучия, вне обострений хронических заболеваний ЛОР-органов. Анализ состояния интерфероновом статусе основывался на определении интерферона в сыворотке крови, а также индуцированной продукции

стимулированными лейкоцитами α -интерферона (α -ИФН) и γ -интерферона (γ -ИФН) при использовании общепринятых методик [12]. Клиническую и профилактическую эффективность иммуномодулятора ИРС19 оценивали по результатам динамического клинического наблюдения за обследуемыми детьми, а также на основании данных сравнительного анализа в исследуемых группах таких показателей, как частота и характер течения заболеваний, их средняя продолжительность и частота применения при этом антибактериальных средств. Длительность проспективного наблюдения составила 2 года. Исследование закончили 20 детей (по 10 человек в основной и контрольной группах). Статистическую обработку полученных данных проводили, вычисляя среднюю арифметическую (M), среднее квадратическое отклонение (σ), ошибку средней арифметической (m) и определяя критерий достоверности Стьюдента (t).

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследования показателей системы интерферона, проведенного у 30 детей дошкольного возраста с рекуррентными респираторными заболеваниями, позволили выявить существенные сдвиги в интерфероновом статусе у подавляющего большинства пациентов (табл. 1). Так, установлено, что у большинства детей с частыми острыми респираторными заболеваниями имело место снижение индуцированной продукции α - и/или γ -интерферона при нормальном уровне сывороточного интерферона. При этом у части детей было отмечено значительное (менее 4 МЕ/мл) угнетение синтеза интерферонов стимулированными лейкоцитами. В то же время индуцированная продукция γ -интерферона ни в одном из случаев не превышала уровня 32 МЕ/мл. Особо следует отметить, что выявленные особенности интерфероновом статусе были обнаружены у детей в период клинического благополучия, что может свидетельствовать о существенных дисфункциях процессов индукции-продукции интерферона у часто болеющих детей. Полученные результаты согласуются с данными ряда других авторов, указывающих на нарушения в системе интерферона у детей с рекуррентными или рецидивирующими заболеваниями респираторного тракта [13–15]. Учитывая существенную роль системы интерферона в противовирусной защите организма [4, 16–18], вполне обоснованными выглядят предположения, что одним из факторов, определяющих высокую частоту острых респираторных вирусных заболеваний у часто болеющих детей, является нарушение у них процессов интерфе-

Таблица 1. Показатели системы интерферона (ИФН) у часто болеющих детей ($n = 30$)

Концентрация исследуемых показателей системы интерферона	Число детей
Сывороточный ИФН (МЕ/мл):	
< 4	30
> 4	0
α -ИФН (МЕ/мл):	
< 4	6
4–16	17
32 и более	7
γ -ИФН (МЕ/мл):	
< 4	13
4–8	14
16 и более	3

Показатель	Группа	До лечения	Через 1 год лечения	Через 2 года лечения
Частота ОРЗ (число ОРЗ/год)	Основная ($n = 10$)	$5,4 \pm 0,2$	$3,1 \pm 0,5^*$	$2,1 \pm 0,7^*$
	Контрольная ($n = 10$)	$5,4 \pm 0,2$	$4,6 \pm 0,7$	$2,5 \pm 0,5^*$
Количество дней пропусков детского коллектива из-за ОРЗ (дни/год)	Основная ($n = 10$)	$48,0 \pm 4,4$	$27,0 \pm 6,2^*$	$18,9 \pm 6,3^*$
	Контрольная ($n = 10$)	$49,2 \pm 4,5$	$40,9 \pm 5,5$	$22,3 \pm 4,6^*$
Количество курсов антибактериальной терапии при ОРЗ (курсы/год)	Основная ($n = 10$)	$3,8 \pm 0,4$	$1,2 \pm 0,4^*$	$0,9 \pm 0,3^*$
	Контрольная ($n = 10$)	$3,5 \pm 0,4$	$2,0 \pm 0,5^*$	$0,8 \pm 0,3^*$
Средняя продолжительность лихорадки при ОРЗ (дни)	Основная ($n = 10$)	$2,4 \pm 0,3$	$1,6 \pm 0,3$	$2,49 \pm 0,2$
	Контрольная ($n = 10$)	$2,5 \pm 0,2$	$2,2 \pm 0,4$	$2,49 \pm 0,2$

ОРЗ – острое респираторное заболевание.

* $p > 0,05$ при сравнении с исходными данными.

ронопродукции. В пользу этого свидетельствуют также данные о положительном клинико-профилактическом эффекте препаратов интерферона и индукторов эндогенного интерферона при использовании их у пациентов с острыми, рекуррентными и рецидивирующими респираторными заболеваниями [1, 3, 4, 18, 19].

Установлено, что двухнедельный курс лечения иммуномодулятором ИРС19 приводил к существенному повышению индуцированной продукции α -интерферона у детей с рекуррентными респираторными инфекциями. Так, в результате иммунотерапии у 8 из 12 детей восстанавливалась способность лейкоцитов к адекватному синтезу α -интерферона, тогда как в контрольной группе нормальный уровень индуцированной продукции анализируемого цитокина отмечали только у 6 из 18 обследованных ($p < 0,05$). При этом средние геометрические титры α -интерферона и его концентрация составили соответственно $5,3 \log_2$ и $57,7$ МЕ/мл в основной группе и $3,2 \log_2$ и $14,6$ МЕ/мл – в группе контроля ($p < 0,05$). В то же время не было выявлено существенных межгрупповых различий в частоте нормализации синтеза лейкоцитами γ -интерферона и в уровнях его продукции концентрации. Так, через 4 недели от начала наблюдения уровень индуцированной продукции γ -интерферона восстанавливался до нормальных значений у подавляющего большинства детей в обеих группах. При этом средние значения γ -интерферона были практически идентичны в основной и контрольной группах – $27,8$ и $28,3$ МЕ/мл, соответственно.

Анализ результатов двухлетнего проспективного наблюдения за детьми с рекуррентными респираторными заболеваниями позволил установить, что положительный клинический и профилактический эффект ИРС19 сохранялся на протяжении 9–12–15 мес с момента применения препарата. Показано, что за первый год наблюдения частота острых респираторных инфекций в основной группе снизилась на $42,6\%$ ($p < 0,05$) от исходного уровня и составила $3,1 \pm 0,5$ заболеваний в год ($p < 0,05$), тогда как в контрольной группе уменьшение заболеваемости было незначительным – лишь на $14,8\%$, что обусловило сохранение высокой частоты ОРЗ – $4,6 \pm 0,7$ (табл. 2). В целом отмечено, что в течение первого года мониторинга частота острых респираторных инфекций у детей, получавших ИРС19, была в $1,48$ раза ниже, чем в контрольной группе ($p > 0,05$). При этом наиболее выраженные межгрупповые различия в уровне заболеваемости отмечены в течение первых 3 мес наблюдения, когда дети, получавшие терапию иммуномодулятором ИРС19, болели респираторными инфекциями в $1,86$ раза реже по сравнению с детьми из группы контроля.

Установлено, что общеукрепляющие и оздоровитель-

ные мероприятия, планомерно и систематически проводимые в период наблюдения, также сопровождались снижением заболеваемости респираторными инфекциями (см. табл. 2). При этом отмечено снижение частоты как вирусных, так и бактериальных инфекций верхних отделов респираторного тракта. В то же время у детей, которым проводилась терапия иммуномодулятором ИРС19, выявленная тенденция была более значима. Так, что в основной группе снижение частоты респираторных инфекций бактериального генеза составило $68,4\%$ по сравнению с исходным уровнем, в то время как в группе контроля – $42,9\%$ ($p > 0,05$). При этом у детей, получавших ИРС19, средняя частота использования антибиотиков за первый год наблюдения снизилась до $1,2 \pm 0,4$ курса в год, а в группе контроля – до $2,0 \pm 0,5$ ($p > 0,05$). Кроме того, у детей из основной группы была отмечена также положительная динамика такого показателя, как суммарная продолжительность пропусков детского сада ($p < 0,05$). Так, пропуски детского коллектива из-за респираторных инфекций у детей, получавших ИРС19, за первый год мониторинга сократились на $43,8\%$, и составили $27,0 \pm 6,2$ дней в год, в то время как в группе контроля сокращение было незначительным – на $16,9\%$, а суммарная продолжительность пропусков при этом соответствовала $40,9 \pm 5,5$ дням в год ($p < 0,05$). Очевидно, что уменьшение значений данного показателя у детей из основной группы было обусловлено как снижением заболеваемости, так и сокращением средней продолжительности эпизодов острых респираторных инфекций за счет более легкого их течения. В основной группе отмечена также более существенная тенденция к уменьшению средней продолжительности периода лихорадки при остром респираторном заболевании (см. табл. 2). Так, если у детей, получавших ИРС19, продолжительность суб- и/или фебрильного повышения температуры тела снизилась на $33,1\%$, то в контрольной – лишь на $11,5\%$ ($p < 0,05$). При этом период лихорадки при острых респираторных инфекциях в течение первого года наблюдения составлял, в среднем $1,6 \pm 0,3$ дня у детей основной группы и $2,2 \pm 0,4$ дня – в группе контроля ($p < 0,05$).

В течение второго года мониторинга в обеих группах сохранялась положительная динамика значений таких показателей как частота респираторных инфекций, продолжительность пропусков детского сада и частота применения антибактериальной терапии (см. табл. 2). Причем в этот период наблюдения темпы снижения анализируемых показателей были более выражены в группе контроля. В целом, на втором году мониторинга существенных межгрупповых различий в уровне заболеваемости, тяжести и характере острых

респираторных инфекций, а также частоте применения при этом антибактериальных препаратов выявлено не было.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что у детей с рекуррентными респираторными заболеваниями имеет место существенный дисбаланс в системе интерферона, характеризующийся значительным снижением индуцированной продукции α - и γ -интерферонов при нормальных уровнях сывороточного интерферона. Установлено, что планомерное и систематическое использование общеукрепляющих мероприятий для оздоровления часто болеющих детей способствует нормализации показателей интерферонового статуса и снижению частоты острых респираторных инфекций у данной категории пациентов. При этом включение топического иммуномодулятора бактериального происхождения ИРС19 в реабилитационные комплексы у детей с частыми респираторными заболеваниями способствует повышению эффективности проводимых оздоровительных мероприятий. Применение ИРС19 у часто болеющих детей сопровождается нормализацией показателей индуцированной продукции α -интерферона и характеризуется высокой клинической и профилактической эффективностью, а также хорошей переносимостью. Установлено, что профилактическое действие топического иммуномодулятора ИРС19 у детей с рекуррентными респираторными инфекциями сохраняется на протяжении 9–12–15 мес, а максимальный профилактический эффект отмечается в первые 3 мес от начала иммунотерапии.

Литература

- Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика. Научно-практическая программа Союза педиатров России. М.: Международный фонд охраны здоровья матери и ребенка; 2002; 69.
- Альбицкий В.Ю., Баранов А.А. Часто болеющие дети. Клинико-социальные аспекты. Пути оздоровления. Саратовский университет; 1986; 183.
- Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Чебуркин А.В., Захарова И.Н. Часто и длительно болеющие дети: современные возможности иммунореабилитации. М.: Контимед; 2001; 68.
- Стефани Д.В., Вельтищев Ю.Е. Иммунология и иммунопатология детского возраста. М.: Медицина; 1996.
- Караулов А.В., Сокурено С.И., Бармотин Г.В. Принципы иммунопрофилактики и иммунотерапии рецидивирующих респираторных заболеваний. Иммунопатология 2000; 1: 71–3.
- Заплатников А.Л. Иммунокорректоры бактериального происхождения в профилактике и лечении респираторных инфекций у детей. Российский педиатрический журнал 2002; 1: 45–8.
- Караулов А.В., Климов Э.В. Комбинированная иммунотерапия бактериальными иммуномодуляторами рецидивирующих респираторных заболеваний детского возраста. Medical Market 1999; 1(31): 10–3.
- Гарашенко Т.И., Балаболкин И.И., Булгакова В.А. и др. Результаты многоцентрового исследования применения ИРС19 для профилактики ЛОР-заболеваний у часто болеющих детей. Детский доктор 2001; 1: 24–8.
- Богомилский М.Р., Маркова Т.П., Гарашенко Т.И. и др. Клинико-иммунологическое обоснование применения топического бактериального иммунокорратора со свойствами вакцин ИРС19 в профилактике заболеваний верхних дыхательных путей у детей. Детский доктор 2000; 4: 16–20.
- Леонова М.В., Ефременкова О.В. Местная иммуномодуляция при заболеваниях верхних дыхательных путей. Качественная клиническая практика 2002; 1: 14–22.
- Государственный реестр лекарственных средств. М.: Минздрав РФ; 2000.
- Григорян С.С., Ершов Ф.И. Методические принципы определения интерферонов статуса. В кн.: Система интерферона в норме и патологии. Под ред. Ф.И.Ершова. М.: Медицина; 1996; 147–55.
- Романцов М.Г. Реабилитационное лечение детей, часто болеющих респираторными заболеваниями. – Автореф. дисс. ... д-ра. мед. наук. М.; 1992.
- Марушков В.И. Клинико-иммунологические показания к иммунореабилитации и оценке ее эффективности у детей с инфекционно-воспалительными заболеваниями органов дыхания. Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. М.; 2000.
- Малиновская В.В. Особенности системы интерферона в онтогенезе. В кн.: Система интерферона в норме и патологии. Под ред. Ф.И.Ершова. М.: Медицина; 1996; 117–35.
- Interferons Series Scient. Com. (Ed. I.Gresser). London: Academic Press, 1983–1987, Ser. №5–9.
- Moore M., Dawson M.M. Interferons. In: Textbook of Immunopharmacology. Ed M.M.Dale, J.C.Foreman. Oxford-London-Edinburgh: Blackwell Scientific Publication, 1989; 292–306.
- Иммунный ответ при вирусных инфекциях: Руководство для врачей. Под ред. Ф.И.Ершова, М.Г.Романцова. СПб.; 1998; 67.
- Чеботарева Т.А., Тимина В.П., Малиновская В.В., Павлова Л.А. Применение Виферона при гриппе и других острых респираторных вирусных инфекциях у детей. Детский доктор 2000; 5: 16–18.

МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ПЕЧАТЬ

Цель исследования американских ученых – оценить эффективность нейролептика рисперидона для лечения очень агрессивных детей раннего возраста. В ретроспективное исследование, продолжавшееся в течение 1 года, были включены 105 детей в возрасте до 7 лет, наблюдавшихся по поводу агрессии. 8 детей получали рисперидон в течение от 1 до 10 месяцев (6 мальчиков, 2 девочки, средний возраст $4,9 \pm 0,8$ лет). Средняя суточная доза рисперидона была $1,25 \pm 0,27$ мг. Препарат использовался в комбинации с другими психотропными средствами у 7 из 8 детей. 75% детей получали литий, вальпроовую кислоту или карбамазепин, 63% получали лечение альфа-адренергетиками. Кроме агрессии у детей, включенных в исследование, отмечался снижение внимания и повышенная возбудимость. Эффективность психотропной терапии оценивалась в баллах по шкале тяжести общего клинического впечатления (Clinical Global Impression). Начальный суммарный индекс тяжести общего клинического впечатления у детей, получавших рисперидон, был 5,5, на последнем визите 3,5, улучшение составило 1,9 балла, $p < 0,0001$. У 6 детей, получавших рисперидон, выявлена значительная прибавка в весе, в среднем $5,5 \pm 4,9$ кг, $p < 0,05$. У 1 ребенка отмечалась гиперпролактинемия. Вывод исследователей: выявленные побочные эффекты рисперидона требуют чрезвычайного осторожного назначения препарата у детей с агрессией, только в случае отсутствия эффекта от других психотропных препаратов. Необходимо также дальнейшее изучение выявленного воздействия рисперидона.

Источник: Cesena M., Gonzalez-Heydrich J., Szigethy E., Kohlenberg T.M., DeMaso D.R. A case series of eight aggressive young children treated with risperidone. J Child Adolesc Psychopharmacol 2002 Winter;12(4): 337–45