



Клинико-иммунологическая эффективность тамерита в лечении тропической малярии у детей

Н.М. Ходжаева, Л.А. Бабаева

Кафедра детских инфекционных болезней; пропедевтики детских болезней

ТГМУ им. Абуали ибни Сино

В статье представлены результаты клинической и иммунологической эффективности нового иммуностропного препарата «Аминофталгидразид»/Тамерит в комплексном лечении тропической малярии у детей. В основу иммунокорректирующей терапии малярийной инфекции легла недостаточность клеточно-гуморальных факторов защиты. На фоне комплексной иммунохимиотерапии достоверно показано раннее повышение показателей Т-лимфоцитов за счёт CD4 и индекса иммунорегуляции, ускорения выведения из организма циркулирующих иммунных комплексов в отличие от базисной терапии.

Ключевые слова: тропическая малярия, иммунитет, тамерит

АКТУАЛЬНОСТЬ. Малярия – одна из самых распространённых и опасных паразитарных болезней в мире. Ежегодное число больных малярией составляет 300-500 млн., а число летальных исходов – от 1,5 до 2,7 млн. Данная проблема актуальна и для Республики Таджикистан, где укоренились местные очаги передачи инфекции, особенно в приграничных с Афганистаном регионах [1,2,5].

Представленные в литературе фактические материалы позволяют считать тропическую малярию болезнью с выраженным иммунопатологическим механизмом в её патогенезе, что обосновывает применение иммуностропных средств направленного действия в лечении данного заболевания [4,7].

Тамерит относится к группе аминофталгидразидов и обладает иммуностимулирующими и противовоспалительными свойствами (разрешён к клиническому применению Госфармкомитетом РФ в 2000г., регистрационное удостоверение №2000/113/5 от 03.04.2000г.). Его основные фармакологические эффекты обусловлены способностью воздействовать на функционально-метаболическую активность макрофагов и нейтрофильных гранулоцитов. Противовоспалительное действие препарата обусловлено его способностью обратимо на 10-12 часов ингибировать избыточную продукцию гиперактивированными макрофагами ФНО- α , ИЛ-1, нитросоединения, активные формы кислорода и другие провоспалительные факторы, определяющие степень местных и общих воспалительных реакций и выраженность интоксикации. Антиоксидантное действие реализуется за счёт уменьшения потребления кислорода

гиперактивированными макрофагами с последующим снижением генерации кислородных радикалов. Иммуномодулирующие свойства проявляются в восстановлении нормальной антигенпрезентирующей и секреторной функций клеток моноцитарно-макрофагального ряда, стимуляции микробицидной системы нейтрофильных гранулоцитов и цитотоксической активности естественных киллеров, а также иммунокорректирующим действием в отношении клеточного и гуморального иммунитета.

Ранее тамерит применялся в лечении вирусных гепатитов, гнойно-септических инфекций, ВИЧ-инфекции [6], брюшного тифа, риккетсиозов [3].

Данный препарат впервые использован в лечении больных тропической малярией. Учитывая его фармакологические свойства, а также низкую токсичность, отсутствие тератогенных свойств и способности вызывать хромосомные aberrации, что является немаловажным в педиатрической практике.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: оценка клинико-иммунологической эффективности препарата «Аминофталгидразид/Тамерит» (РФ) в лечении больных тропической малярией.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. Под нашим наблюдением находилось 58 больных с тропической малярией, госпитализированных в инфекционные отделения ЦРБ Явана и А. Джамии в период с 2005-2007 гг. Диагноз верифицирован микроскопией препаратов крови. Сравнительный анализ эффективности различных методов лечения у детей с тропической малярией



был проведён в 2-х группах:

1 группа – 30 больных с различными формами тяжести тропической малярии, находившихся на традиционной химиотерапии.

2 группа – 28 больных, получавших в дополнение к базисной терапии, препарат «Аминофталгидразид/Тамерит».

Все больные были сопоставимы по возрасту (от 4 до 14 лет), срокам госпитализации и началу терапии, а также по тяжести болезни и уровню паразитемии.

АФГ назначали больным в первый день по 200 мг в/м (первоначальная доза), затем через 12 часов по 100 мг; при уменьшении симптомов интоксикации – по 100 мг x 1 раз в сутки в течение 5-7 дней.

Результат оценивали как отличный, если за первые 3-ое суток купировались все основные симптомы интоксикации, не возобновлялись малярийные пароксизмы и исчезала паразитемия, как хороший – на 4-ые сутки и удовлетворительный – на 5-7-ые сутки.

Эффективность лечения иммуномодулятором оценивали по соматическому состоянию больных, уровню нарушенных биохимических показателей крови, паразитологическому контролю, а также по изменениям в иммунном статусе.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. Отличный эффект препарата (во 2 группе) отмечен у 20 больных (71,4%), у 6 (21,4%) – хороший, а у остальных – 2 (7,1%) удовлетворительный.

В 1-й группе соответствующие значения были следующими: 12 больных (40,0%), 12 (40,0%) и 6 (20,0%) соответственно.

Курс лечения у детей, поступивших в первую неделю болезни, составил 5 дней, при позднем поступлении – 7 дней.

Продолжительность основных клинических симптомов у больных тропической малярией при различных методах лечения представлена в таблице 1.

Из приведённой таблицы следует, что при сопоставлении сроков нормализации температуры тела в период проведения базисного лечения и терапии с включением АФГ выявлены достоверные отличия. При применении комплексной иммунохимиотерапии у большинства детей (85,7%) сокращалась не только продолжительность лихорадочного периода (до $2,8 \pm 0,4$ дней против $7,08 \pm 0,8$ дней в 1-й группе, $p < 0,001$), но и выраженность малярийного пароксизма в целом. Кроме того, быстрее происходило и купирование основных симптомов интоксикации:

слабости, головной боли ($4,2 \pm 0,2$ против $9,6 \pm 1,2$ дней и $2,9 \pm 0,3$ против $7,1 \pm 0,3$ дней соответственно указанным симптомам в сравниваемых группах, $p < 0,001$). При назначении иммуномодулятора в ранние сроки болезни не наблюдалось развития синдрома нейротоксикоза, что является хорошим предвестником благоприятного течения тропической малярии вследствие предотвращения нарушений микроциркуляции в сосудах головного мозга.

У больных 2 группы отмечалось также довольно быстрое сокращение размеров печени и селезёнки, а также сроков исчезновения диспепсических проявлений (боли в животе, диарея) и паразитемии у пролеченных больных.

Следует отметить, что при применении АФГ значительно сокращались как продолжительность болезни – до $11,2 \pm 1,3$ дней против $18,4 \pm 2,1$ дней в контрольной группе, так и сроки пребывания больных в стационаре ($9,8 \pm 1,2$ и $14,5 \pm 2,2$ дней, соответственно, $p < 0,001$).

На фоне традиционной терапии у 4 больных (13,3%) возникли рецидивы, а при использовании комплексной иммунохимиотерапии – повторных эпизодов болезни не отмечалось.

Последующие результаты паразитологического обследования реконвалесцентов установили, что процент паразитоносителей, из числа наблюдаемых больных, находившихся на традиционной терапии, составил 6,7%; у больных, леченных иммуномодулятором – бессимптомных носителей не выявлено, хотя достоверной разницы этих значений не было ($p > 0,05$).

Сведения о показателях иммунного статуса при различных методах лечения у больных тропической малярией представлены в таблице 2.

Как видно из таблицы 2 на фоне проводимой традиционной терапии восстановление показателей клеточного и гуморального иммунитета отмечалось только в период поздней реконвалесценции, в связи с чем возрастает риск развития рецидивов и формирования паразитоносительства.

При применении комплексной иммунотерапии, начиная с периода ранней реконвалесценции, отмечалось значительное повышение абсолютного числа Т-лимфоцитов за счёт CD4 и индекса иммунорегуляции (ИИР), т.е. очевидно более раннее восстановление нарушений клеточного иммунитета. В то же время показатели гуморального звена иммунитета в эти периоды заболевания не отличались от таковых в контрольной группе, т.е. наглядного избирательного воздействия иммуномодулятора на характер иммунологических сдвигов. Несмотря



ТАБЛИЦА 1. КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ПРИ ТРОПИЧЕСКОЙ МАЛЯРИИ

Клинические симптомы	Сроки исчезновения клинических признаков (на день лечения)		
	1 группа (n=30)	2 группа (n=28)	p
Лихорадка	7,08 ± 0,8	2,8 ± 0,4	<0,001
Слабость	9,6 ± 1,2	4,2 ± 0,2	<0,001
Головная боль	7,1 ± 0,3	2,9 ± 0,3	<0,001
Артралгии	5,5 ± 0,2	2,6 ± 0,02	<0,01
Миалгии	5,3 ± 0,2	3,5 ± 0,3	<0,01
Нарушение сна	7,1 ± 0,1	3,1 ± 0,01	<0,01
Боли в конечностях	4,5 ± 0,2	2,1 ± 0,02	<0,01
Менинг. симптомы	4,1 ± 0,01	-	
Судороги	3,2 ± 0,1	-	
Лимфаденопатия	10,4 ± 2,1	4,2 ± 0,1	<0,001
Герпетическая сыпь	4,1 ± 0,2	-	
Приглуш. серд. тонов	6,1 ± 0,1	3,2 ± 0,2	<0,01
Тахикардия	6,1 ± 0,1	2,5 ± 0,2	<0,01
Систолический шум	4,5 ± 0,8	1,8 ± 0,03	<0,001
Гипотония	5,8 ± 0,5	2,2 ± 0,03	<0,01
Нарушение аппетита	6,8 ± 0,5	1,9 ± 0,4	<0,001
Боли в животе	6,5 ± 1,2	2,0 ± 0,3	<0,01
Диарея	5,8 ± 1,4	1,5 ± 0,04	<0,01
Тошнота	5,3 ± 0,5	1,4 ± 0,5	<0,001
Рвота	3,6 ± 0,1	1,4 ± 0,04	<0,001
Увеличение печени	15,2 ± 2,5	5,8 ± 0,2	<0,001
Увеличение селезёнки	10,5 ± 1,2	6,2 ± 1,4	<0,001
Желтуха	5,1 ± 0,2	2,0 ± 0,4	<0,001
Паразитемия	3,1 ± 0,1	1,6 ± 0,1	<0,01
Рецидив	13,3 ± 6,2	-	<0,01
Паразитоносительство	6,7 ± 4,6	-	>0,05
Осложнения	-	-	-

на преобладание в составе циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) соединений промежуточных размеров, трудно элиминирующихся системой мононуклеарных фагоцитов, применение АФГ в ранние сроки болезни способствовало ускорению выведения иммунных комплексов из организма, о чём свидетельствуют нормальные показатели ЦИК в период ранней реконвалесценции и достоверность различий в содержании данного показателя при традиционной терапии.

ТАКИМ ОБРАЗОМ, клиническое течение и характер иммунных сдвигов при тропической малярии свидетельствовали о целесообразности включения в терапию иммуностропных средств. Установлено, что раннее применение иммуномодулирующего средства «Тамерит» способствовало уменьшению выраженности и продолжительности клинических симптомов, более быстрому исчезновению паразитемии и предотвращению осложнений болезни, а также восстановлению нарушенных иммунных сдвигов (уровня CD4 и индекса иммунорегуляции).


ТАБЛИЦА 2. ПОКАЗАТЕЛИ КЛЕТОЧНОГО И ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ ТРОПИЧЕСКОЙ МАЛЯРИЕЙ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДАХ ЛЕЧЕНИЯ

	Т-лимф.	CD 4+		CD 8+	CD 4/8	В-лимф.	Ig A	Ig M	Ig G	ЦИК	СЗ
		%	%								
Базисная терапия											
Разгар	30	43,2 ± 9,0	29,5 ± 8,3	10,8 ± 5,7	2,7	15,1 ± 2,4	2,9 ± 0,2	1,39 ± 0,5	16,1 ± 1,1	2,49 ± 0,1	0,82 ± 0,2
Ранняя реконвалесц.	30	48,7 ± 9,1	31,6 ± 8,5	12,3 ± 6,0	2,6	15,9 ± 1,6	2,5 ± 0,3	1,4 ± 0,3	14,6 ± 2,1	2,2 ± 0,4	1,12 ± 0,3
Поздняя реконвалесц.	26	52,5 ± 9,8	35,5 ± 9,4	13,8 ± 6,8	2,6	13,7 ± 1,2	1,9 ± 1,1	1,51 ± 0,4	13,1 ± 1,5	1,1 ± 0,05	1,34 ± 0,6
Иммуно-терапия											
Разгар	28	49,0 ± 9,4 p > 0,05	32,4 ± 8,8 p > 0,05	11,4 ± 5,2 p > 0,05	2,8	15,1 ± 2,2 p > 0,05	2,8 ± 0,1 p > 0,05	2,0 ± 0,2 p > 0,05	15,6 ± 0,3 p > 0,05	2,5 ± 0,2 p > 0,05	1,5 ± 0,1 p > 0,05
Ранняя реконвалесц.	28	64,9 ± 9,0	46,5 ± 9,3	14,8 ± 6,7	3,1	13,9 ± 0,2	2,0 ± 0,4	2,5 ± 0,1	13,4 ± 0,1	0,84 ± 0,02 p < 0,01	1,26 ± 0,1
Поздняя реконвалесц.	20	84,1 ± 8,1 p ₂ < 0,05	66,8 ± 10,5 p ₂ < 0,05	16,0 ± 8,2	4,1	13,8 ± 1,1	1,6 ± 0,5	1,1 ± 0,02	11,4 ± 1,2	0,82 ± 0,4	1,1 ± 0,2

Примечание: p – достоверность различий в сравниваемых группах в периоде разгара болезни;

p₁ - в сравниваемых группах в периоде ранней реконвалесценции;

p₂ - в сравниваемых группах в периоде поздней реконвалесценции.



ЛИТЕРАТУРА

1. Камардинов Х.К. Тропическая малярия в Таджикистане / Х.К. Камардинов, С.П. Алиев // Душанбе, 2006. - 101с.
2. Лысенко А.Я. Маляриология / А.Я. Лысенко, А.В. Кондрашин, М.Н. Ежов // Копенгаген, 2003. - 510с.
3. Нелюбов М.В. Клещевые пятнистые лихорадки. Клинико-патогенетические параллели, совершенствование методов терапии: автореф. дис... д-ра мед. наук /М.В. Нелюбов. - 2003г.
4. Озерецковская Н.Н. Молекулярные основы патогенеза малярии и возможности их использования в разработке комплексной терапии инфекции /Н.Н. Озерецковская // Мед.паразитология и паразитар. болезни. - №4. - 1991. -С. 3-6
5. Попов А.Ф. Малярия /А.Ф.Попов, А.К.Токмалаев, Н.Д.Никифоров// - М., -2004, -271с.
6. Сабанчиева Ж.Х. Клинико-прогностическое значение функционально-метаболической активности лейкоцитов, среднемoleкулярных пептидов и системы прооксидантной защиты крови у больных ВИЧ-инфекцией: автореф. дис... д-ра мед. наук / /Ж.Х. Сабанчиева. - 2010г.
7. Филиппов А.М. Паразитологические и иммунологические параллели у больных с лекарственно-чувствительной и лекарственно-устойчивой завозной тропической малярией: автореф... канд. мед. наук / /А.М. Филиппов. - 1994г.

Summary

Clinical and immunological effectiveness of tamerit in the treatment of tropical malaria in children

N.M. Khodjaeva, L.A. Babayeva

The results of clinical and immunological efficacy of new immunotropic drug «Aminoftalhydrasid» / Tamerit in the complex treatment of tropical malaria in children is presented in article The basis of immunocorrecting treatment of malaria infection was the deficiency of cell-humoral protection. Complex immunochemotherapy shows significantly early increase indicators of T lymphocytes by CD4 and immunoregulation index, acceleration of excretion of circulating immune complexes in contrast to the basic therapy.

Key words: tropical malaria, immunity, Tamerit

АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Н.М. Ходжаева – доцент кафедры детских инфекционных болезней ТГМУ; Таджикистан, г. Душанбе, пр. Рудаки 139, тел: 919-83-44-22