

В.А. Булгакова, И.И. Балаболкин, И.А. Ларькова, М.С. Седова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Комбинированная иммунотерапия у детей с atopической бронхиальной астмой и частыми острыми респираторными инфекциями

Известно, что более половины детей и подростков с atopической бронхиальной астмой (БА) страдают рецидивирующими респираторными вирусными и бактериальными инфекциями, являющимися факторами риска обострений БА [1, 2]. Существенные изменения в различных звеньях иммунной системы, выявляемые у таких детей, указывают на необходимость проведения специфической иммунотерапии причинно-значимыми аллергенами и иммунофармакотерапии [1–3]. Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности комбинированной иммунотерапии у детей с atopической БА и частыми острыми респираторными инфекциями (ОРИ).

Комбинированное лечение аллергенспецифическими средствами и препаратами с иммуномодулирующими свойствами проведено 115 пациентам в возрасте от 7 до 17 лет с atopической БА легкого (37%) и среднетяжелого (63%) течения. Контрольную группу составили 30 детей с БА того же возраста, часто болеющих ОРИ, получавших только аллергенспецифическую иммунотерапию: 14 (47%) пациентов с легким и 16 (53%) — со среднетяжелым течением БА. Аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) проводилась парентерально водно-солевыми экстрактами аллергенов дерматофагоидных клещей и пыльцы растений по ускоренной схеме [4]. Иммуномодулирующие препараты назначали за 7 дней до начала АСИТ и далее вводились на ее фоне: 30 пациентов получали меглумина акридонат, 20 — полиоксидоний, 25 — гепон, 20 — глюкозаминилмурамилдипептид и 20 — α -глутамил-триптофан. Меглумин назначали внутрь (1 таблетка — 150 мг) утром натощак: детям 7–11 лет — по 2 таблетки 1 раз в день, детям с 11 лет — по 3 таблетки 1 раз в день по схеме: 1, 2, 4, 6, 8-й дни, затем каждые 3 дня по 10; всего 15 приемов. Полиоксидоний вводили внутрь (1 таблетка — 12 мг полиоксидония) детям с 12 лет по 1 таблетке 1 раз в сутки за 20–30 мин до еды в течение 14 дней. Гепон назначали пациентам с 12 лет в виде раствора (0,002 г сухого вещества разводили в 2 мл воды для инъекций) интраназально по 5 капель в каждый носовой ход 2 раза в день в течение 10 дней. Глюкозаминилмурамилдипептид — таблетки по 10 мг — применяли за 30 мин до еды внутрь детям с 7 лет 1 раз в сутки в течение 10 дней. α -глутамил-триптофан назначали пациентам с 7 лет по 50 мг (8–10 капель) интраназально 1 раз в день в течение 10 дней. Кроме того, все пациенты получали также базисную противовоспалительную терапию.

Эффективность иммунотерапии оценивали через 6 и 12 мес после окончания курсового лечения. В течение 12 мес после завершения лечения регистрировали количество обострений астмы и частоту ОРИ. У всех пациентов в динамике — через 6 и 12 мес исследовали содержание иммуноглобулинов (Ig) A, G, M, уровни общих и аллергенспецифических IgE, интерлейкинов (ИЛ) 2, 4, 5, 8, 13, фактора некроза опухоли (ФНО) α , интерферона (ИФН) γ , секреторных IgA (sIgA), sE-селектина, sICAM-I, зотаксина.

Для проведения комбинированной иммунотерапии были отобраны пациенты, ранее получавшие АСИТ с хорошим клиническим эффектом, у которых, однако, частота ОРИ после лечения не изменилась. Кроме того, в течение последних 2–3 лет около половины пациентов (54 ребенка) получали иммуномодулирующие препараты различных групп с кратковременным или незначительным клиническим эффектом. Среди сопутствующей аллергической патологии у пациентов наиболее часто встречались проявления круглогодичного аллергического ринита (58%), поллиноза (42%) и пищевой аллергии (49%). ОРИ вызывала от 7 до 9 обострений БА в год. Выраженная сенсибилизация к аллергенам дерматофагоидных клещей (59%), пыльце растений (44%) подтверждалась данными анамнеза и результатами кожного тестирования, что обусловило целесообразность назначения пациентам АСИТ.

Положительный клинический эффект от проведения комбинированной иммунотерапии был достигнут у 89% пациентов и заключался в уменьшении частоты (в среднем в 2,1 раза; $p < 0,05$) и тяжести обострений БА, а также в снижении частоты и длительности интеркуррентных ОРИ (в среднем в 1,8 раза; $p < 0,05$). При анализе течения БА после окончания лечения согласно критериям, применяемым для оценки аллергенспецифической иммунотерапии [3], отличный клинический эффект был выявлен у 14 (19%), хороший — у 76 (66%), удовлетворительный — у 25 (22%) детей. Отмечена обратная корреляционная зависимость между тяжестью течения БА и эффективностью лечения ($r = -0,34$; $p < 0,05$).

В ходе проведения АСИТ системных побочных реакций не отмечалось, выраженная местная реакция (папула диаметром более 20 мм в области введения аллергенного экстракта) была выявлена у 13 (11%) пациентов. В этом случае детям до завершения курса иммунотерапии назначали антигистаминные препараты (дезлоратадин или цетиризин в возрастной дозировке) и уменьшали темпы наращивания дозы вводимых аллергенов. В группе пациентов, получавших АСИТ совместно с иммунофармакопрепаратами, была выявлена положительная динамика иммунологических показателей: снижение уровня общего IgE, ИЛ 4 и 13 ($p < 0,05$), тенденция к снижению уровня аллергенспецифических IgE, ИЛ 5 и 8, зотаксина, sE-селектина и sICAM-I, повышение содержания сывороточных IgA и IgG, sIgA. В контрольной группе эта динамика была менее выраженной. В результате проведенной комбинированной иммунотерапии значительно возрос исходно низкий уровень ИФН γ в сыворотке крови ($p < 0,01$). Кроме того, понизилось содержание ФНО α , которое до начала терапии значительно превышало норму ($p < 0,01$). При изолированной АСИТ происходило подобное изменение этих показателей, но с меньшим уровнем статистической значимости ($p < 0,05$).

Проведенный анализ корреляционных взаимосвязей выявил достоверную зависимость между клиническим эффектом у пациентов, получивших аллергенспецифическую иммунотерапию совместно с иммуномодуляторами, и повышением концентрации в сыворотке крови ИФН γ ($r = 0,42$;

$p < 0,05$) и IgG ($r = 0,38$; $p < 0,05$), снижением уровней ИЛ 4 ($r = -0,43$; $p < 0,05$), ИЛ 8 ($r = -0,39$; $p < 0,05$), ФНО α ($r = -0,42$; $p < 0,05$), эотаксина ($r = -0,32$; $p < 0,05$).

Таким образом, применение иммуномодулирующих препаратов совместно с АСИТ у часто болеющих ОРВИ детей с БА сопровождается клиническим улучшением и тенденцией к нормализации иммунологических показателей. Позитивные изменения отмечались в течение года и включали в себя не

только уменьшение частоты и тяжести приступов БА, но и интеркуррентных ОРВИ. Клиническая эффективность при применении комбинированной иммунотерапии была выше, чем при изолированном проведении АСИТ или иммунофармакотерапии. Позитивные изменения иммунологических показателей коррелировали с положительным эффектом проводимой иммунотерапии и были более выражены при комбинированном методе лечения, чем у детей, получивших изолированную АСИТ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Булгакова В.А. Влияние вирусных инфекций на развитие и течение atopических болезней у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2002. — С. 26.
2. Булгакова В.А., Балаболкин И.И., Сенцова Т.Б. Респираторная вирусная инфекция у детей и подростков с аллергической патологией // Детские инфекции. — 2005. — Т. 4, № 4. — С. 17–24.
3. Балаболкин И.И., Булгакова В.А., Сенцова Т.Б. и др. Иммунотерапия респираторных инфекций у детей и подростков с аллергической патологией. Методические рекомендации для врачей. — М., 2006. — С. 18.
4. Балаболкин И.И. Бронхиальная астма у детей. — М.: Медицина, 2003. — С. 320.

Н.В. Габбасова

Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко

Доклиническая диагностика диабетической нефропатии у детей с сахарным диабетом 1 типа

124

Краткие сообщения

С учетом тяжести и необратимости клинически выраженного периода диабетической нефропатии актуальной остается доклиническая диагностика, когда экскреция альбумина с мочой сохраняется нормальной. Именно в этот период необходимо проводить лечебные мероприятия, снижающие скорость прогрессирования нефропатии.

Целью настоящего исследования явилось выявление доклинической стадии диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом 1 типа на основании анализа качественного состава белка мочи (уропроотеинограмм).

Обследовано 183 пациента в возрасте от 3 до 18 лет и длительностью течения сахарного диабета от 1 года до 5 лет, находившихся в эндокринологическом отделении Областной детской клинической больницы № 1 Воронежа с 1995 по 2003 г. и не имевших эпизодов протеинурии в течение заболевания. Группу сравнения составили 20 здоровых детей в возрасте от 3 до 16 лет.

Исследование качественного состава белка мочи проводили методом автоматизированного электрофореза в градиентном 8–25% полиакриламидном геле с детергентом додецилсульфатом натрия на аппарате PhastSystem, (Pharmacia, Швеция). Разделение белка на отдельные фракции осуществлялось в интервале молекулярной массы от 10 до 330 кДа, сопоставление проводили с известными молекулярными массами стандартных белков. В качестве стандарта молекулярных масс использовали Low Molecular Weight Calibration kit (Pharmacia LKB, Австрия). Использование сканера Sharp JX-330, персонального компьютера IBM PC и коммерческой программы «Image Master» позволило определять наряду с молекулярной массой процентное и абсолютное содержание индивидуальных протеинов. Разрешающая способность метода 0,3 мг/л.

На основании анализа уротеинограмм были выделены физиологический, клубочковый, канальцевый и смешанный типы протеинурии. Уротеинограммы здоровых детей были представлены лишь фракцией альбумина. Концентрация

альбумина в моче у здоровых детей не превышала 26 мг/л. В среднем она составляла $13,2 \pm 5,05$ мг/л, что было определено как физиологический тип. Клубочковой протеинурии считали при наличии в уротеинограмме наряду с альбумином и других белков с молекулярной массой > 60 кДа (альбумин, пре- и постальбумины, трансферрин, гаптоглобин, димерный альбумин, иммуноглобулин G). Протеинурию считали канальцевой при обнаружении низкомолекулярных белков (с молекулярной массой < 58 кДа — рибонуклеаза, легкие цепи иммуноглобулина G, α_1 -микроглобулин, α_1 -кислый гликопротеид). Смешанная протеинурия была представлена клубочковыми и канальцевыми протеинами.

Физиологическая протеинурия наблюдалась только у половины больных сахарным диабетом 1 типа (48%), экскреция альбумина составила в среднем $12,1 \pm 2,5$ мг/л (при сравнении с показателем у здоровых детей $p > 0,05$). У другой половины пациентов при нормальной экскреции альбумина были выявлены патологические типы протеинурии (клубочковая, канальцевая и смешанная). Наиболее часто из патологических типов встречался смешанный тип (31%), что указывало на сочетание нарушения функций у больных сахарным диабетом 1 типа как клубочков, так и канальцев почки. У меньшей части больных был определен клубочковый тип (19%) и лишь у некоторых детей (3%) — канальцевый тип протеинурии. При сочетании альбумина с другими белковыми фракциями его концентрация в моче составила в среднем $22,4 \pm 3,3$ мг/л (по сравнению с показателем у больных с сахарным диабетом 1 типа и физиологическим типом альбуминурии $p < 0,001$).

Таким образом, результаты исследования белкового состава мочи методом автоматизированного электрофореза в полиакриламидном геле позволяют диагностировать развитие диабетической нефропатии на доклиническом этапе у половины больных сахарным диабетом 1 типа еще на фоне нормальной экскреции с мочой альбумина. Патологическая протеинурия на доклиническом этапе в большинстве случаев является смешанной или клубочковой.