

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПЕДИАТРИИ

УДК 616.248-053.2-08

И.К. Богомолова, Г.И. Бишарова, Е.Ю. Огнева, Г.П. Второва

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА РИБОМУНИЛ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

Читинский филиал ГУ НЦ МЭ ВСНЦ СО РАМН (Чита)
ГУЗ Областной консультативно-диагностический центр для детей (Чита)

В статье приводятся результаты исследования эффективности применения препарата рибомунил в качестве профилактического средства острых респираторных заболеваний у детей с бронхиальной астмой. Всего обследовано 77 детей от 3 до 6 лет с бронхиальной астмой, из них у 15 применялся рибомунил. Оценивались клинические данные, сывороточная концентрация иммуноглобулинов классов А, М, G, E, цитокинов IL-1 β , IL-4, TNF α , IFN- γ , продолжительность и частота эпизодов ОРВИ. Показано, что под воздействием рибомунила активизируются факторы иммунной защиты, снижается частота и продолжительность ОРВИ, уменьшается выраженность клинической симптоматики заболеваний.

Ключевые слова: бронхиальная астма, рибомунил

THE RESULTS OF USE OF RIBOMUNIL IN THE COMBINED TREATMENT OF BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN

I.K. Bogomolova, G.I. Bisharova, E.U. Ogneva, G.P. Vtorova

Chita branch of SC ME ESSC SB RAMS, Chita
Regional consultative-diagnostic center for children, Chita

The abstract presents the results of study of ribosomal immunotherapy use for prevention of acute respiratory diseases in bronchial asthma in children. The observation involved 77 children aged from 3 to 6 years – asthmatic patients. 15 children were treated by Ribomunil (Pierre Fabre, France). 35 children of the same age were included into the control group. Subsequent parameters were estimated: blood concentrations of immunoglobulins A, M, G, E, cytokines IL-1 β , IL-4, TNF α , IFN- γ , clinical manifestation, duration and frequency of acute respiratory diseases. The authors have demonstrated that factors of immune protection become more active, duration and frequency of acute respiratory diseases decrease, and their clinical manifestation becomes more moderate.

Key words: bronchial asthma, Ribomunil

В настоящее время актуальность изучения проблемы аллергических заболеваний у детей обусловлена распространенностью данной патологии и ростом заболеваемости, длительным рецидивирующим течением, влиянием на качество жизни и социальную адаптацию. Наряду с ведущей ролью бытовых и пищевых аллергенов, причиной обострения бронхиальной астмы часто является присоединение острых респираторных инфекций.

Атопически измененный преморбидный фон у детей предрасполагает к частым респираторным инфекциям и реализации на их фоне обструкции верхних и нижних дыхательных путей. Особую роль в развитии рецидивов инфекций дыхательных путей играет нарушение равновесия между местными клеточными и гуморальными факторами иммунитета, ответственными за защиту слизистых оболочек, и микробной флорой, находящейся на поверхности дыхательных путей и поступающей с вдыхаемым воздухом. Этот дисбаланс в

числе других флорогенов углубляет дефицит фагоцитарной активности и бактерицидных процессов в макрофагах, способствуя развитию хронического аллергического воспаления. [1, 3, 5]. В настоящее время накоплено большое количество данных о высокой эффективности использования в педиатрической практике поликомпонентного иммунокорректирующего препарата рибомунил, обладающего вакцинальным и неспецифическим иммуностимулирующим эффектом [2, 4].

Целью данной работы явилась **оценка эффективности использования рибомунила в комплексном лечении бронхиальной астмы средней степени тяжести у детей.**

Для решения поставленной цели последовательно решались следующие **задачи:**

1. Изучение особенностей клинического течения и функционального состояния легких при бронхиальной астме у детей 3–6 лет на фоне лечения рибомунилом.

2. Установление закономерностей показателей гуморального иммунитета и цитокинового профиля в сыворотке крови при бронхиальной астме у детей 3–6 лет на фоне лечения рибомунилом.

3. Сравнительный анализ содержания тиреоидных гормонов и кортизола сыворотки крови при бронхиальной астме у детей 3–6 лет на фоне лечения рибомунилом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Всего обследовано 77 детей с бронхиальной астмой в возрасте 3–6 лет, проживающих на различных территориях Читинской области. Критерии оценки степени тяжести заболевания соответствовали положениям Национальной программы [5]. В комплексной терапии 15 детей в возрасте от 3 до 6 лет, страдающих БА средней степени тяжести, использовался иммуномодулятор бактериального происхождения — рибомунил (Pierre Fabre, Франция). Показанием к назначению препарата служили рецидивирующие респираторные инфекции в анамнезе, играющие роль ведущего триггерного фактора обострения БА. Все дети обследовались до начала лечения, через 3 недели (после завершения основного курса) и через 3 месяца поддерживающего курса терапии рибомунилом, проводимой по стандартной схеме, разработанной фирмой производителем. Согласно этой схеме, в первый месяц лечения препарат применялся 4 дня в неделю на протяжении 3 недель в дозе 0,75 мг в сутки утром натощак (основной курс), а в последующие 3 месяца — 4 дня в месяц (поддерживающий курс). Контрольную группу составили 35 здоровых детей дошкольного возраста.

В программу обследования больных входили сбор анамнеза, клинический осмотр, проведение аллергопроб, спирографическое исследование, иммунологический и гормональный контроль. Клинико-анамнестические особенности заболевания и оценка эффективности использования рибомунила изучались по специально разработанным анкетам, включающим элементы опроса и сведения медицинских карт (форма № 112). Оценка аллергологического статуса проводилась методом скарификационных кожных проб со стандартным набором неинфекционных аллергенов. Функция внешнего дыхания определялась методом спирометрии на спироанализаторе «Spirosift 3000» («Fukuda Denski», Japan). Иммунологические (концентрации иммуноглобулинов А, М, G, E и уровень цитокинов IL-1 β , IL-4, TNF α , IFN- γ) и гормональные (содержание тиреоидных гормонов и кортизола) исследования осуществляли методом твердофазного иммуноферментного анализа на полианализаторе «DigiScan» (Австрия) набором реактивов ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск), ТОО «Цитокин» (г. С-Петербург) и «Алкор-Био» (Россия). Полученные данные подвергнуты статистической обработке методом факторного анализа с определением критерия Фишера в среде пакета Microsoft Excel 2000.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Всего обследовано 77 детей с бронхиальной астмой в возрасте 3–6 лет. В 43 (55,8 %) случаях констатировано легкое, в 23 (29,9 %) — среднетяжелое, в 11 (14,3 %) — тяжелое течение заболевания. У 44 (50,6 %) детей отмечалось сочетание респираторных и кожных аллергических проявлений. Присоединение вирусной инфекции у 65 (74,7 %) детей сопровождалось обострением бронхиальной астмы, причем в 26 (29,9 %) случаях — в первые сутки острого заболевания.

Группа лечения рибомунилом сформирована из 15 (17,2 %) детей с подтвержденным диагнозом атопической бронхиальной астмы среднетяжелого течения. Средний возраст больных — $5,46 \pm 0,44$ лет. Дебют заболевания преимущественно приходился на ранний период детства (в среднем $2,02 \pm 0,40$ года). Так, впервые синдром бронхиальной обструкции развился у 3 (20 %) детей в возрасте до 1 года, у 10 (66,6 %) — в возрасте до 3 лет, и лишь у 2 (13,4 %) — в возрасте старше 3 лет. У всех детей в первые 12 месяцев жизни отмечались эпизоды острых респираторных заболеваний. Длительность заболевания составила $3,34 \pm 0,63$ года.

Ретроспективный анализ показал, что патологическое течение беременности и родов отмечалось у 9 (60 %) матерей. В 8 (53,3 %) случаях имели место указания на перенесенные перинатальные повреждения центральной нервной системы. На грудном вскармливании до 3 месяцев находилось 4 (26,7 %) детей, до 6 месяцев — 2 (13,3 %). Более половины (60 %) детей получали на первом году жизни искусственное вскармливание. Наследственная отягощенность среди родственников по линии матери установлена у 11 (73,3 %) пациентов, по линии отца — у 3 (20 %) больных. Родители всех детей отмечали четкую связь обострения БА с течением респираторных инфекций, преимущественно в осенне-весеннее и зимнее время года.

Методом кожного скарификационного тестирования обследовано 10 (66,7 %) детей. Эпидермальная сенсibilизация установлена у 4 (40 %) пациентов, повышенная чувствительность к бытовым и пищевым аллергенам характерна для 5 (50 %) больных. У 1 (10 %) ребенка не установлен тип причинно-значимого аллергена.

В качестве базисного (контролирующего) препарата 8 (53,3 %) детей получали недокромил натрия (Tailed mint, Rhone-Poulenc Rorer, Великобритания) по 2 ингаляции 2 раза в день, в 7 (46,6 %) случаях использовали Серетид-мультидиск (Seretid 50/100, GlaxoSmithKline) — по 1 ингаляции 2 раза в день. Проведение курса лечения рибомунилом начато вне обострения БА и без проявлений ОРВИ.

До начала терапии рибомунилом у детей, страдающих БА средней степени тяжести, приступы отмечались с частотой $2,70 \pm 0,68$ раза в месяц, средней длительностью $4,70 \pm 0,91$ суток. Эпизоды острых респираторных инфекций повторялись $8,20 \pm 0,77$ раз в год. При этом течение острого заболевания сопровождалось проявлениями бронхообструктивного синдрома ($8,0 \pm 0,83$ раз год) и

требовало назначения антибактериальных средств ($8,20 \pm 0,80$ раз в год). Средняя длительность ОРВИ составляла $8,10 \pm 0,53$ дней.

Несмотря на то, что острые респираторные инфекции после завершения 3-недельного курса приема рибомунила регистрировались с частотой аналогичной таковой до начала терапии ($p > 0,05$), установлен ряд положительных изменений в клинической картине заболевания. В результате проведения основного курса рибомунила длительность течения респираторного заболевания уменьшилась до $2,20 \pm 0,73$ суток (или в 3,7 раза, $p < 0,01$). Кроме того, установлено значительное снижение потребности в назначении антибактериальных средств для лечения ОРВИ ($p < 0,001$). У больных, получивших лечение рибомунилом в течение 3 недель, зарегистрировано урежение приступов экспираторной одышки и сокращение продолжительности приступа по времени ($p < 0,01$). Течение респираторных инфекций достоверно реже выступало как провоцирующий фактор обострения БА — так, у детей после 3-недельного курса лечения рибомунилом приступ удушья возникал на фоне ОРВИ в 2,2 раза реже, чем в группе «до лечения» ($p < 0,05$).

Использование рибомунила на протяжении 4 месяцев способствовало снижению частоты острых респираторных инфекций в 3,4 раза по сравнению с таковой до начала терапии ($p < 0,01$) (рис. 1). При этом зарегистрировано уменьшение сроков и тяжести ОРВИ, что существенно сокращало необходимость назначения антибактериальных средств ($p < 0,01$). По окончании терапии бактериальными иммуномодуляторами установлено уменьшение длительности и частоты приступов удушья у больных со среднетяжелой формой БА ($p < 0,01$). При этом течение ОРВИ значительно реже провоцировало приступ бронхиальной обструкции у больных детей ($p < 0,001$).

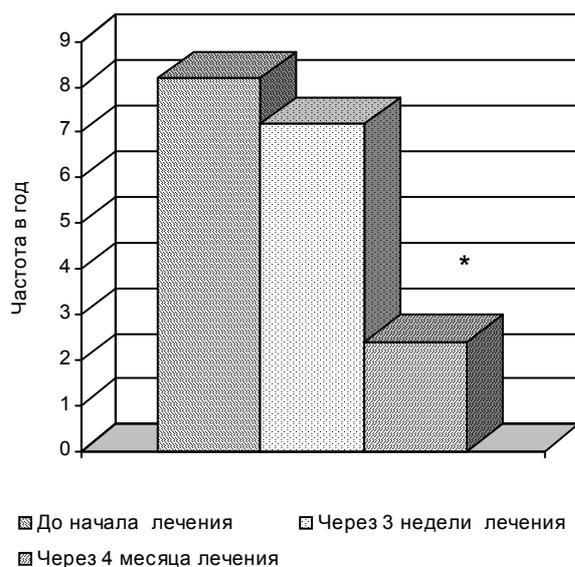


Рис. 1. Динамика частоты эпизодов ОРВИ при бронхиальной астме на фоне лечения рибомунилом. * — достоверность различия с показателями до лечения ($p < 0,05$).

У больных БА средней степени тяжести в возрасте 3 — 6 лет и рецидивирующими респираторными инфекциями до начала лечения рибомунилом выявлены нарушения бронхиальной проходимости преимущественно периферических бронхов. Для этой группы больных характерно снижение FEV_1/FVC %, $FEV_{25/75}$, FEF_{75} . Проведение лечения рибомунилом в течение 3 недель способствовало возрастанию $FEV_{25/75}$ ($p < 0,01$) и FEF_{75} ($p < 0,05$), а по окончании полного курса терапии происходила нормализация и индекса FEV_1/FVC %.

Анализ показателей гуморального звена иммунитета показал, что для больных, обследованных до начала курса лечения рибомунилом, характерна дисиммуноглобулинемия в виде снижения концентрации Ig A ($p < 0,01$) и повышения количества иммуноглобулинов классов M ($p < 0,05$) и E ($p < 0,001$) по сравнению с таковыми показателями, полученными в контрольной группе. Кроме того, у всех больных до начала курса лечения рибомунилом зарегистрированы сдвиги цитокинового баланса сыворотки крови. Содержание таких провоспалительных медиаторов, как IL-1 β , IL-4 и TNF- α , превышало контрольные значения ($p < 0,05$). Концентрация IFN- γ в сыворотке крови колебалась в пределах средневозрастных величин ($p > 0,05$) (рис. 2).

Проведение основного курса лечения рибомунилом вызывало повышение концентрации Ig A до уровня контроля, превышая в 2,0 раза исходные значения до лечения ($p < 0,05$). Содержание Ig M снизилось в 1,7 раза, достоверно различаясь с данными, полученными в группе до начала курса лечения рибомунилом ($p < 0,05$). Кроме того, зафиксировано возрастание количества Ig G в 1,4 раза по сравнению с контрольными значениями ($p < 0,05$). Сохранялась гипериммуноглобулинемия класса E ($p < 0,001$). Проведение курса лечения рибомунилом в течение 3 недель способствовало снижению сывороточного содержания IL-1 β , IL-4, TNF- α до показателей контроля, при этом в 1,5 раза возросло содержание IFN- γ ($p > 0,05$).

Концентрация иммуноглобулинов классов A и M у детей, получивших 4-месячный курс лечения рибомунилом, соответствовала уровню здоровых сверстников. Значения Ig G в 1,5 раза превышали контрольный уровень ($p < 0,05$), не различаясь с таковыми до начала лечения ($p > 0,05$). По окончании курса лечения наметилась тенденция к снижению степени гипериммуноглобулинемии класса E в 2,4 раза, но статистической достоверности этого не установлено ($p > 0,05$). По окончании лечения рибомунилом сывороточная концентрация IL-1 β и TNF- α не различалась с соответствующими параметрами здоровых сверстников ($p > 0,05$). Установлено возрастание уровня IFN- γ в 3,3 раза по сравнению с контрольным уровнем и значениями, полученными до начала проведения терапии с использованием бактериального иммуномодулятора рибомунил ($p < 0,05$).

Для детей дошкольного возраста, страдающих рецидивирующими респираторными инфекциями

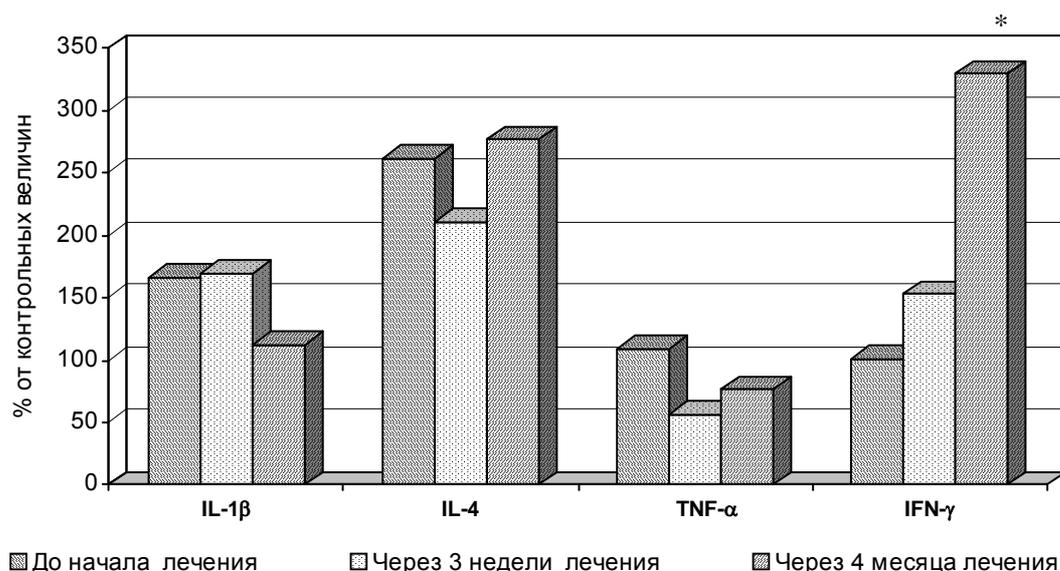


Рис. 2. Динамика содержания цитокинов в сыворотке крови при бронхиальной астме на фоне лечения рибомунилом. * – достоверность различия с показателями до лечения ($p < 0,05$).

на фоне БА средней степени тяжести, характерен гормональный дисбаланс в виде повышенного содержания общего тироксина и свободного трийодтиронина, а также кортизола сыворотки крови по сравнению с соответствующими контрольными показателями ($p < 0,01$). При этом значения ТТГ, свободной фракции тироксина и общего трийодтиронина соответствовали средневозрастным данным. После проведения 3-недельного курса лечения рибомунилом сохранялись установленные до начала терапии изменения. По окончании 4 месяцев приема препарата зарегистрирована нормализация количества общего тироксина и кортизола сыворотки крови до уровня здоровых сверстников, но при этом сохранялось повышенным содержание свободного трийодтиронина ($p < 0,05$).

Таким образом, клиническая эффективность использования бактериального иммуномодулятора рибомунил в комплексном лечении больных, страдающих БА средней степени тяжести и рецидивирующими респираторными инфекциями, заключалась в снижении частоты, тяжести и продолжительности ОРВИ, урежении приступов удушья астмы, восстановлении проходимости бронхов. По окончании курса лечения установлено корригирующее влияние на показатели гуморального иммунитета в виде повышения концентрации иммуноглобулина класса А и снижения уровня М. Кроме того, возрастание содержания IFN- γ свидетельствовало о позитивных сдвигах параметров противинфекционной защиты и переключении иммунного ответа на Th₁-тип, что повышало силу IgG-ответа на респираторные вирусы, способствуя формированию более стойкого противовирусного иммунитета.

ВЫВОДЫ

1. Использование рибомунила при бронхиальной астме средней степени тяжести у детей 3–6 лет способствовало сокращению частоты, тяже-

сти и продолжительности ОРВИ, урежению приступов удушья, нормализации вентиляционной способности легких.

2. Установлено влияние рибомунила на иммуноглобулиноопосредованные звенья иммунитета, заключавшееся на ранних сроках лечения в коррекции показателей местного иммунитета и острофазового ответа и приводившее к переключению направленности иммунных реакций на ингибирование аллергического воспаления на более поздних этапах терапии.

3. Терапия рибомунилом не оказывала значимого влияния на гормональный тиреоидный статус и уровень глюкокортикоидов до начала и по окончании курса лечения рибомунилом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балкарова Е.О. Вирусно-бактериальный дисбиоз и клиничко-морфологические изменения респираторного и желудочно-кишечного тракта при atopическом синдроме / Е.О. Балкарова, А.Г. Чучалин, Н.М. Грачева // Пульмонология. — 1998. — № 2. — С. 47.
2. Запруднов А.М. Перспективы применения Рибомунила в педиатрической практике / А.М. Запруднов // Опыт применения Рибомунила в России. — М., 1996. — 70 с.
3. Значение различных респираторных вирусов в развитии хронических неспецифических бронхолегочных процессов / Е.С. Кетиладзе, Л.И. Иванова, И.Я. Елисева и др. // Вопросы вирусологии. — 1986. — № 3. — С. 310–314.
4. Иммунокорригирующая терапия часто и длительно болеющих детей / Н.А. Коровина, А.В. Чебуркин, А.Л. Заплатников, И.Н. Захарова. — М., 1998. — 44 с.
5. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики». — М.: Артмифо Паблишинг, 1997. — 93 с.