

Л.М. Панасенко <sup>1</sup>, И.В. Ширинский <sup>2</sup>, Т.В. Карцева <sup>1</sup>, В.С. Ширинский <sup>2</sup>

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ В ПРОФИЛАКТИКЕ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ КОКЛЮШЕМ

<sup>1</sup> Новосибирский государственный медицинский университет (Новосибирск)

<sup>2</sup> НИИ клинической иммунологии СО РАМН (Новосибирск)

*Коклюш представляет актуальную проблему для педиатрии вследствие широкой распространенности и тяжести у детей первого года жизни. Одним из наиболее частых осложнений являются пневмонии. В сравнительном нерандомизированном открытом исследовании обоснована и доказана лечебная эффективность и безопасность применения у детей больных коклюшем иммуномодулирующих препаратов с целью профилактики бактериальных осложнений.*

**Ключевые слова:** дети, коклюш, осложнения, профилактика

## EFFICACY AND SAFETY OF IMMUNOMODULATORS APPLICATION IN PREVENTION OF COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH PERTUSSIS

L.M. Panasenko <sup>1</sup>, I.V. Shirinskiy <sup>2</sup>, T.V. Kartseva <sup>1</sup>, V.S. Shirinskiy <sup>2</sup>

<sup>1</sup> State Medical University, Novosibirsk

<sup>2</sup> Research Institute of Clinical Immunology SB RAMS, Novosibirsk

*Pertussis is an urgent pediatric problem due to its frequency and severity in the first year of life. One of the most threatening complications of pertussis is pneumonia. In a parallel, non-randomized open-label study we have demonstrated clinical efficacy and safety of immunomodulators for the prophylaxis of bacterial complications of pertussis.*

**Key words:** infants, pertussis, complication, immunomodulators

Одним из главных звеньев патогенеза коклюша (К) является изменение функции иммунной системы, что определяет клинические варианты течения болезни, их тяжесть, развитие вторичных инфекций [2, 5, 11]. Самым частым осложнением при данной инфекции являются пневмонии, частота развития которых варьирует от 6 до 76 % [8, 11]. Изучение показателей иммунного статуса в динамике болезни указывают на недостаточность гуморальных механизмов защиты.

**Целью работы** явилась оценка клинико-иммунологической эффективности и безопасности различных схем иммуномодулирующей терапии (ИМТ) и их целесообразности для профилактики бактериальных осложнений при К.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования — сравнительное нерандомизированное открытое исследование.

В исследование было включено 154 пациента с основным диагнозом «коклюш» в возрасте до 1 года (I группа) и от года до 14 лет (II группа). Использовались следующие препараты: бактериальные лизаты основных возбудителей инфекций верхних дыхательных путей — ИРС-19 (Abbott, Франция) в виде аэрозоля для интраназального введения и бронхо-мунал (Лек, Словения) для приема внутрь; нуклеинат натрия и комбинация нуклеината натрия и ИРС-19 по следующим схемам:

1) 38 детей (18 больных I группы и 20 — II) получали стандартную терапию К + ИРС-19 по 1 ингаляции в каждый носовой ход 3 раза в день в течение 2 недель;

2) 28 детей (II группы) бронхо-мунал принимали утром по 1 капсуле (3,5 и 7 мг в зависимости от возраста) до еды в течение 10 дней;

3) 48 детей (20 больных I группы и 28 — II) получали нуклеинат натрия в возрастной дозировке 3 раза в день после еды в течение 2 недель;

4) 40 детей (20 больных I группы и 20 — II) получали нуклеинат натрия в возрастной дозировке 3 раза в день после еды и ИРС-19 по 1 ингаляции в каждый носовой ход 3 раза в день в течение 2 недель.

При решении вопроса о времени включения ИМТ в терапию К мы руководствовались следующими положениями: учитывая, что иммунная дисфункция развивается уже в начале спазматического кашля, то иммуномодуляторы следует назначать с самого начала лечения.

### Критерии включения и исключения

*Критериями включения в исследование являлись:*

- 1) достоверный диагноз К;
- 2) письменное информированное согласие родителей.

*Критериями исключения были:*

- 1) бронхиальная обструкция «некоклюшной» этиологии;
- 2) аллергические заболевания.

### Конечные точки

Первичная конечная точка — благоприятное течение инфекции — полное отсутствие клинических признаков пневмонии или бронхита и регрессирование проявлений К после окончания ИМТ.

Вторичная конечная точка — содержание, функциональные свойства иммунокомпетентных клеток, цитокинов.

**Оценка до начала лечения**

Проводился сбор анамнестических данных, клиническое обследование больного. Лабораторное исследование включало анализ крови с подсчетом форменных элементов, СОЭ, иммунологическое обследование. Инструментальные методы обследования заключались в проведении рентгенографии грудной клетки по показаниям.

**Оценка во время и после окончания лечения**

Оценка во время лечения состояла из измерения температуры, частоты дыхательных движений; оценки выраженности кашля, отхождения мокроты на 3–4-й день после начала терапии; общий анализ крови и иммунологическое обследование назначались через 2 недели и 1 месяц от начала ИМТ. Отдельным пациентам по показаниям проводилась рентгенография грудной клетки.

Контрольная группа представлена 40 больными К (20 детей первого года жизни и 20 детей 5–14 лет), сопоставимыми по полу, возрасту и степени тяжести инфекции. Вторая группа (для пациентов, получающих бронхо-мунал) состояла из 28 больных К 5–14 лет, сопоставимых по перечисленным критериям. Пациенты контрольных групп получали традиционную терапию К.

Оценка результатов лечения проводилась в соответствии с рекомендациями [1] и включала определение относительного риска (СОР), шансы и отношение шансов (ОШ) и число больных, которых нужно пролечить для того, чтобы зарегистрировать клинический эффект (ЧБНЛ). Оценка содержания Т- и В-лимфоцитов, цитокинов периферической крови описана нами ранее

[9,10]. Достоверность различий между группами оценивалась с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

Базовые параметры обследуемых представлены в табл. 1.

**1. Клинико-иммунологическая эффективность и безопасность препарата ИРС-19**

Включение в терапию ИРС-19 влияния на клинику К не оказывало, не было побочных реакций, потребовавших отмены препарата.

Профилактический эффект ИРС-19 проявился в снижении частоты развития осложнений в исследуемой группе: у двух детей коклюш осложнился пневмонией (у одного пациента I группы и одного – II), в то время как в контрольной пневмонии развились у 8 детей (у 7 детей первого года жизни и 1 ребенка старшего возраста).

В табл. 2 представлены статистические показатели клинической эффективности профилактического применения ИРС-19 у больных К.

Как видно из таблицы, снижение относительного риска (СОР) – отношение между снижением риска в группе получивших ИРС-19 и группой сравнения составляет 75 %, что всегда соответствует клинически значимому эффекту (более 50 %). ЧБНЛ, равное 6,7, означает, что надо использовать ИРС-19 с профилактической целью у 7 больных коклюшем, чтобы предотвратить развитие бактериальных осложнений у одного пациента. Низкие значения отношения шансов (ОШ) подтверждали эффективность превентивной терапии, поскольку

Таблица 1

Базовые характеристики пациентов

Препарат (количество больных)	Возраст (мес., лет)	Пол (м/ж)	Длительность приема ИМТ
ИРС-19			
I группа (18)	5,8 ± 2,0	8/10	12,0 ± 2,0
II группа (20)	9,7 ± 0,8	9/11	13,4 ± 0,6
Нуклеинат натрия			
I группа (20)	4,1 ± 1,5	8/12	12,4 ± 1,6
II группа (28)	9,2 ± 1,3	12/16	13,5 ± 0,5
Нуклеинат натрия + ИРС-19			
I группа (20)	5,1 ± 2,0	8/12	12,6 ± 1,2
II группа (20)	9,0 ± 1,0	14/13	13,0 ± 1,0
1-я контр. группа:			
I подгруппа (20)	4,7 ± 1,4	9/11	–
II подгруппа (20)	8,2 ± 0,8	10/10	–
Бронхо-мунал			
I группа	–	–	–
II группа (28)	9,3 ± 1,0	15/13	9,4 ± 0,6
2-я контр. группа: II подгруппа (28), для пациентов, получающих бронхо-мунал	9,1 ± 0,6	12/16	–

**Примечание:** возраст пациентов I группы исчислялся в месяцах, II группы – в годах; в скобках обозначено количество пациентов (n).

Статистические показатели клинической эффективности профилактического применения ИРС-19 у больных К

Показатель	Группа лечения	Контрольная группа
Размер группы, n	38	40
Число осложнений, n	2	8
Риск осложнений	0,05 (a)	0,2 (b)
Относительный риск: a/b	0,25 (c)	
Снижение относительного риска: (b – a)/b	0,75 (d) = 75 %	
Снижение абсолютного риска: b – a	0,15 (e)	
ЧБНЛ: 1/e	6,7	
Шанс	0,05 (f)	0,25 (g)
Отношение шансов: f/g	0,2 (0,04–1,0)	

границы 95% доверительного интервала (ДИ) не перекрывали единицу.

На фоне ингаляций ИРС-19 отмечался системный эффект, который проявлялся нарастанием содержания сывороточного IgA у всех больных К через месяц от начала лечения, его значения были в 2 раза выше, чем у здоровых детей. Наблюдалось снижение уровня IgE, по сравнению с исходным, у детей II группы в динамике болезни. Применение ИРС-19 не оказывало влияния на содержание сывороточных IgM и G и показатели Т-клеточного звена иммунитета.

### 2. Клинико-иммунологическая эффективность и безопасность бронхо-мунала

Учитывая форму выпуска бронхо-мунала (капсулы), оказалось невозможным его использование у детей до года, поэтому в исследовании участвовали только больные К II группы (28 человек).

Применение бронхо-мунала не оказывало влияния на течение инфекции. В группе пациентов, получающих лиофилизированный лизат 8 бактерий, бронхопневмония развилась у одного больного К, в то время как в контрольной группе – у двух пациентов.

Использование бронхо-мунала, как превентивного средства, оказалось неэффективным, поскольку СОР составило менее 50 %, а значения ОШ не были статистически значимыми, так как границы 95 % ДИ перекрывали единицу. Помимо этого, ЧБНЛ, равное 29,4, означает, что бронхо-мунал с превентивной целью необходимо использовать у 29 больных коклюшем, чтобы предотвратить развитие бактериальных осложнений у одного пациента.

### 3. Клинико-иммунологическая эффективность и безопасность нуклеината натрия

Нуклеинат натрия представляет собой натриевую соль рибонуклеиновой кислоты, полученную путем гидролиза дрожжей и последующей их очистки. Попадая в организм, нуклеинат натрия расщепляется, а образовавшиеся при этом метаболиты участвуют в синтезе нуклеиновых кислот.

Основанием для назначения нуклеината натрия послужили данные, что препарат способствует

коррекции приобретенных иммунодефицитов, увеличивая содержание и функциональные свойства макрофагов, Т- и В-лимфоцитов, устраняет иммуносупрессивные эффекты лекарственных средств и восстанавливает фагоцитарную активность лейкоцитов [3].

Применение нуклеината натрия не оказывало влияния на течение инфекции. Побочных реакций на применение препарата не наблюдалось.

Профилактический эффект нуклеината натрия проявился в снижении частоты развития осложнений: в группе, получающей препарат, пневмония развилась у одного больного в возрасте до года, в то время как в контрольной – у 8 детей (у 7 детей первого года жизни и 1 ребенка старшего возраста).

Статистический анализ показал, что СОР составляет 90 % – это свидетельствует о высокой эффективности профилактического применения препарата. ЧБНЛ, равное 5,5, означает, что при назначении нуклеината натрия с превентивной целью 5 больным коклюшем можно предотвратить развитие осложнения у одного пациента. Выраженный размер профилактического эффекта данного препарата подтверждается статистически значимыми показателями ОШ.

Данные иммунологического исследования свидетельствуют, что нуклеинат натрия обладает системным воздействием на иммунокомпетентные клетки. Действие препарата на Т-систему проявляется нормализацией повышенных показателей субпопуляций Т-лимфоцитов CD3+ и CD8+, на В-систему – увеличением содержания сывороточных IgA у больных К I группы через месяц, у пациентов II группы – через 2 недели. Кроме того, снижаются показатели окислительного метаболизма ПМЛ по результатам хемилюминесцентного (ХЛ-теста) и повышается содержание моноцитов, экспрессирующих HLA-DR рецепторы на своей поверхности. Важное значение имеет увеличение содержания IL-4 у больных К до года, что может способствовать развитию гуморального иммунного ответа и тем самым профилактировать бактериальные осложнения.

**4. Клинико-иммунологическая эффективность и безопасность комбинации препаратов нуклеината натрия и ИРС-19**

Обоснованием комбинированного применения нуклеината натрия и ИРС-19 явились полученные данные о клиническом и превентивном эффекте монотерапии этими препаратами. Предполагалось, что системное воздействие нуклеината натрия на клетки иммунной системы и преимущественно местное ИРС-19, их разные способы введения могут способствовать повышению эффективности и предотвращать развитие пневмонии у всех больных коклюшем.

Влияния на клинику коклюша применение комбинации препаратов нуклеината натрия и ИРС-19 не оказывало. Побочных реакций при использовании данной комбинации препаратов не наблюдалось.

Профилактический эффект терапии, включающей нуклеинат натрия и ИРС-19 проявился тем, что в исследуемой группе бронхопневмония развивалась у одного ребенка (3,7 мес.), в то время как в группе сравнения осложненное течение коклюша наблюдалось у 8 пациентов (у 7 детей первого года жизни и 1 ребенка в группе 5–14 лет).

СОР составляет 87 %, что соответствует клинически значимому эффекту. ЧБНЛ, равное 5,7, означает, что при назначении нуклеината натрия и ИРС-19 с профилактической целью шести больным К, можно предотвратить развитие пневмонии у одного пациента. О высоком клиническом эффекте комбинированной терапии свидетельствуют также значения ОШ.

Включение в терапию К нуклеината натрия и ИРС-19 вызывало увеличение содержания сывороточных IgA у пациентов II группы через 2 недели от начала лечения и у всех больных через месяц, в контрольной группе динамики в содержании иммуноглобулинов не было. Значения IgM и G у всех детей не отличались от показателей группы сравнения. Повышенные значения IgE у больных коклюшем 5–14 лет уменьшались спустя 2 недели терапии и приближались к показателям у здоровых детей при обследовании через месяц, в то время как у детей контрольной группы титры IgE были достоверно выше. Наблюдалось снижение повышенных абсолютных значений субпопуляций Т-лимфоцитов: лимфоцитов с фенотипом CD8+ – у пациентов II группы через 2 недели от начала лечения и у пациентов всех возрастных групп че-

рез месяц; CD3+ -лимфоцитов – у детей 5–14 лет через месяц, в то время как в контрольной группе их содержание было в 1,3 раза выше. Абсолютные значения CD72+ -лимфоцитов у пациентов I и II групп в динамике лечения оставались на высоком уровне, у больных до года в группе сравнения количество CD72+ -лимфоцитов снижалось в 2 раза. При сопоставлении показателей исследуемых цитокинов в процессе лечения нуклеинатом натрия и ИРС-19 динамика наблюдалась только в отношении IL-4: содержание в сыворотке крови у пациентов I группы при обследовании через месяц в 3 раза превышало значения контрольной группы.

Под действием нуклеината натрия и ИРС-19 снижалась продукция активных метаболитов кислорода, что проявлялось уменьшением уровня сХЛ и иХЛ уже через 2 недели приема препаратов.

Таким образом, применение комбинации препаратов нуклеината натрия и ИРС-19 у больных коклюшем оказывало влияние на факторы гуморального и клеточного иммунитета, что проявлялось нарастанием содержания сывороточных IgA у всех больных и нормализацией повышенных значений IgE у пациентов II группы, снижением продукции активных метаболитов кислорода у всех пациентов. Действие на Т-лимфоциты заключалось в нормализации абсолютного содержания повышенных субпопуляций Т-лимфоцитов CD3+, CD8+ и сохранении высоких значений В-лимфоцитов (CD72+) у всех больных коклюшем в динамике лечения по сравнению с контрольной группой. При анализе содержания цитокинов к концу лечения выявлено увеличение содержания IL-4 у пациентов I группы.

Клинический эффект от использования данной комбинации препаратов состоял в том, что у 25 % больных отмечалось разжижение мокроты к 4–5-му дню от начала лечения.

В таблице 3 представлена сравнительная эффективность иммуномодулирующих препаратов у больных К.

Из таблицы видно, что эффективность монотерапии нуклеината натрия и ИРС-19 для предупреждения осложнений у больных К одинакова, о чем свидетельствуют сходные значения ОШ и ЧБНЛ. Комбинированное лечение нуклеинатом натрия и ИРС-19 не показало преимущества перед монотерапией.

Наибольший клинический эффект был достигнут от использования с профилактической

Таблица 3

Сравнительная эффективность применения ИМТ у больных коклюшем

Сравниваемые препараты	Отношение шансов (95% ДИ)	ЧБНЛ
ИРС-19	0,2 (0,04–1,01)	6,7
Бронхо-мунал	0,5 (0,04–5,85)	29,4
Нуклеинат натрия	0,08 (0,0095–0,67)	5,5
Нуклеинат натрия и ИРС-19	0,08 (0,0095–0,67)	5,7

целью нуклеината натрия, ИРС-19 и комбинации препаратов нуклеината натрия и ИРС-19, о чем свидетельствует значительное снижение бактериальных осложнений у больных коклюшем в исследуемых группах.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования свидетельствуют о том, что эффективность профилактического приема таких иммуномодуляторов, как ИРС-19 и нуклеинат натрия у детей, больных коклюшем, практически одинакова. Наименьший эффект зарегистрирован при приеме пациентами бронхо-мунала. Комбинированная терапия иммуномодуляторами не имеет преимуществ перед монотерапией. Следует отметить, что в работе использовались препараты как системного, так и местного действия с разным механизмом влияния на иммунореспонсивные клетки. Эти предварительные данные являются основой для проведения более масштабных исследований оценки эффективности иммуномодуляторов в профилактике осложнений у больных коклюшем.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Власов В.В. Введение в доказательную медицину. — М.: Медиа Сфера, 2001. — 387 с.
2. Епифанцева Н.В. Коклюш: полиморфизм генов противовоспалительных цитокинов / Врач-аспирант. — 2011. — Т. 47, № 4. — С. 454 — 458.
3. Земсков А.М., Караулов А.В., Земсков В.М. Комбинированная иммунокоррекция. — М.: Наука, 1994. — 260 с.
4. Лобзин Ю.В., Бабаченко И.В., Шамшева О.В. Клинико-эпидемиологическая характеристика коклюша у детей первых месяцев жизни // Детские инфекции. — 2011. — Т. 10, № 4. — С. 5—9.

5. Маянский А.Н. Возбудитель коклюша // Вопр. диагностики в педиатрии. — 2010. — Т. 2, № 3. — С. 12—16.

6. Петрова М.С., Крюкова Г.С., Келли Е.И. Причины летальности при коклюше // Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей: материалы 2-го конгр. педиатров-инфекционистов России, 8—10 дек. 2003 г. — М., 2003. — С. 151.

7. Попова О.П. Особенности сочетанного течения коклюша и острых респираторных вирусных инфекций у детей // Детские инфекции. — 2011. — Т. 10, № 3. — С. 18—20.

8. Сипачева Н.Б., Русакова Е.В., Семененко Т.А. Эпидемиология и вакцинопрофилактика коклюша // Здоровье населения и среда обитания. — 2011. — № 12. — С. 34—36.

9. Ширинский И.В., Желтова О.И., Ширинский В.С., Козлов В.А. Эффективность и безопасность симвастина у больных ревматоидным артритом — открытое контролируемое исследование // Мед. иммунология. — 2008. — Т. 10, № 4—5. — С. 477—482.

10. Ширинский И.В., Ширинский В.С. Прогнозирование клинической эффективности лечения симвастином у больных ревматоидным артритом // Мед. иммунология. — 2009. — № 2—3. — С. 221—226.

11. Sreenan C.D., Osioovich H. Neonatal pertussis requiring extracorporeal membrane oxygenation *Pediatr // Surg. Int.* — 2001. — Vol. 17, N 2—3. — P. 201—203.

12. Stojanov S., Liese J., Belohradsky B.N. Hospitalization and complications in children under 2 years of age with *Bordetella pertussis* infection // *Infection.* — 2000. — Vol. 28, N 2. — P. 106—110.

13. Wang J., Yang Y., Li J. Infantile pertussis re-discovered in China // *Emerg. Infect. Dis.* — 2002. — Vol. 8, N 8. — P. 859—861.

#### Сведения об авторах

**Панасенко Людмила Михайловна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики детских болезней НГМУ  
**Ширинский Валерий Степанович** — заведующий лабораторией клинической иммунофармакологии ФГБУ ИИКИ СО РАМН (630099, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14; тел.: 3832282547)

**Карцева Татьяна Валерьевна** — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней НГМУ

**Ширинский Иван Валерьевич** — ведущий научный сотрудник, доктор медицинских наук, ФГБУ «НИИКИ» СО РАМН (630099, г. Новосибирск, Ядринцевская, 14; тел.: 3832282547)