

Л.М. Панасенко ¹, И.В. Ширинский ², Т.В. Карцева ¹, В.С. Ширинский ²**ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ
В ПРОФИЛАКТИКЕ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ КОКЛЮШЕМ**¹ Новосибирский государственный медицинский университет (Новосибирск)² 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 ¹, I.V. Shirinskiy ², T.V. Kartseva ¹, V.S. Shirinskiy ²¹ State Medical University, Novosibirsk² 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 симвастатина 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 симвастатином 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)