

В.А. Булгакова, И.И. Балаболкин, Л.К. Катосова, М.С. Седова, И.В. Зубкова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Оценка эффективности применения иммуномодулятора комбинированного действия инозин пранобекса для профилактики респираторных инфекций у детей с аллергией

Контактная информация:

Булгакова Виля Ахтямовна, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отделения пульмонологии и аллергологии Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (495) 134-04-88

Статья поступила: 14.03.2010 г., принята к печати: 14.09.2010 г.

30

Среди детей с аллергией, особенно с бронхиальной астмой, значительную группу составляют больные, склонные к частому заболеванию острыми респираторными инфекциями. В последние годы большое значение придается персистенции вирусов и других патогенных микроорганизмов в различных отделах респираторного тракта, что приводит к изменению реактивности организма и обосновывает целесообразность применения препаратов с комбинированным иммуномодулирующим и противовирусным действием. Целью исследования явилась оценка клинико-иммунологической эффективности инозин пранобекса у детей с бронхиальной астмой и частыми респираторными инфекциями. Было обследовано 37 детей с атопической БА среднетяжелого персистирующего течения в возрасте от 4 до 15 лет, 26 из которых получали инозин пранобекс внутрь в профилактической дозе из расчета 50 мг/кг в сут в 2 приема в течение 14 дней. Группу сравнения составили 11 детей, не получавшие иммунофармакопрофилактики. Определяли вирусные антигены в мазках носоглоточных смывов, изучали цитокиновый статус и антительный иммунный ответ. В основной группе у 23 детей (88,5%) было отмечено снижение частоты и длительности интеркуррентных острых респираторных вирусных инфекций в 1,5 раза ($p < 0,05$) и обострений бронхиальной астмы в 1,7 раза ($p < 0,05$). Полученные результаты свидетельствуют об эффективности профилактики респираторных инфекций инозин пранобексом у детей с бронхиальной астмой и другими аллергическими болезнями.

Ключевые слова: острые респираторные инфекции, аллергия, бронхиальная астма, дети, профилактика, иммуномодуляторы, инозин пранобекс.

V.A. Bulgakova, I.I. Balabolkin, L.K. Katosova, M.S. Sedova, I.V. Zubkova

Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Assessment of the efficacy of combined effect immunomodulator inosine pranobex in preventing respiratory infections in children with allergies

Among children with allergies, particularly with bronchial asthma, patients susceptible to frequent acute respiratory infections make up a large group. In recent years, a strong focus has been on persistency of viruses and other pathogenic microorganisms in various areas of the respiratory tract, which leads to change in responsiveness of the organism and warrants the practicability of applying agents with a combined immunomodulating and antiviral effect. The purpose of this study was to assess the clinical and immunological efficacy of inosine pranobex in children with bronchial asthma and frequent respiratory infections. 37 children with atopic persistent moderate asthma at ages 4 to 15 were examined, 26 of which were administered inosine pranobex orally in prevention dosages at 50 mg/kg twice a day over 14 days. The control group was made up of 11 children who were on no immunopharmacological prevention course. Virus antigens in nasopharyngeal smear samples were identified, cytokine status and antibody immune response were studied. In the main group, 23 children (88,5%) were found to have the frequency and length of intercurrent acute respiratory viral infections decreased 1,5 times ($p < 0,05$) and the number of asthma attacks decreased 1,7 times ($p < 0,05$). The obtained results demonstrate the efficacy of preventing respiratory infections with inosine pranobex in children with bronchial asthma and other allergic diseases.

Key words: acute respiratory infections, allergy, bronchial asthma, children, prevention, immunomodulators, inosine pranobex.

Острые респираторные инфекции (ОРИ), в том числе и грипп, нередко вызывают обострение многих хронических болезней и являются одной из частых причин, инициирующих возникновение аллергического воспалительного процесса. ОРИ становятся причиной обострения бронхиальной астмы, атопического дерматита, аллергического ринита. В свою очередь, среди детей с респираторными и кожными проявлениями аллергии значительную группу составляют пациенты, склонные к возникновению частых респираторных инфекций. При иммунологическом обследовании таких детей обнаруживаются признаки функциональной недостаточности иммунной системы. Они проявляются тенденцией к снижению уровня иммуноглобулинов классов А и G в сыворотке крови, секреторных иммуноглобулинов, нарушениями дифференцировки иммунокомпетентных клеток. Поэтому профилактика острых респираторных инфекций продолжает оставаться актуальным вопросом в детской аллергологии.

Оптимальным методом профилактики считается активная специфическая иммунизация [1]. Однако, возможности вакцинопрофилактики респираторных инфекций ограничены. Это обусловлено широким этиологическим спектром острых респираторных инфекций, в то время как эффективные и безопасные вакцины разработаны лишь против нескольких респираторных патогенов, таких как вирус гриппа, пневмококк и *H. influenzae* (тип b). Но, несмотря на столь ограниченный арсенал средств активной иммунизации против респираторных инфекций, профилактический потенциал имеющихся вакцин необходимо использовать максимально. Так, противогриппозная вакцинация, широко проводимая в последние годы, позволила существенно уменьшить заболеваемость среди привитых [2].

Максимальное снижение заболеваемости ОРИ может быть достигнуто при сочетании вакцинации и иммунофармакотерапии [3, 4].

В настоящее время использование иммуномодуляторов рассматривают как один из перспективных способов профилактики респираторных инфекций [4–7]. Основными требованиями при применении иммунофармакопрепаратов являются наличие у них иммуномодулирующего свойства, клинически доказанная высокая противовирусная эффективность, безопасность, отсутствие привыкания, побочных и канцерогенных эффектов. Иммуномодуляторы не должны вызывать чрезмерную сенсибилизацию и индукцию иммунопатологических реакций, а также нежелательного аддитивного действия при совместном применении с другими фармацевтическими средствами. Необходимыми качествами приемлемости препарата так же являются предсказуемость схемы метаболизма и путей выведения из организма, возможность сочетания с другими лекарственными средствами, применяемыми при инфекционных и воспалительных заболеваниях. Предпочтительными свойствами являются легкая доставка препарата в область назначения и возможность использования непарентеральным путем [5, 8].

Иммуномодуляторы стимулируют защитные механизмы организма против возбудителей инфекций.

Оптимальными иммуномодуляторами считаются вещества, принимающие участие в регуляции иммунных процессов в организме (цитокины) или их синтетические, либо рекомбинантные аналоги. Однако, применение цитокинов лимитировано в связи с присущей им токсичностью, плейотропным эффектом и обусловленной ими непредсказуемостью фармакологического поведения [5]. Известно, что эффективность экзогенных цитокинов ограничена у лиц со сниженным иммунитетом в связи с отсутствием соответствующих эффекторных клеток или наличием патогномоничных факторов болезни, препятствующих активации лимфоцитов [6]. Короткий период полураспада экзогенных цитокинов и необходимость их применения у таких пациентов в высоких дозах для достижения терапевтического эффекта стимулирует исследователей к поиску наиболее приемлемых и адекватных иммуномодуляторов, обладающих хорошей переносимостью. К таким иммуномодуляторам можно отнести синтетические аналоги инозина, предшественниками которых являются природные пурины [9, 10].

Инозин пранобекс — синтетический аналог инозина, состоит из соли пара-ацетамидобензой кислоты и N,N-диметиламино-2-пропанола и β-изомера инозина в соотношении 3:1, получен путем соединения инозина с вспомогательной молекулой, которая повышает доступность инозина для лимфоцитов и таким образом усиливает его иммуностимулирующие свойства [11]. Инозин является природным пуриновым соединением, присутствующим в пище и входящим в состав некоторых важных веществ: пуриновых коэнзимов, высокоэнергетических фосфатных соединений (АТФ, ГТФ) и циклических пуриновых нуклеотидов. Инозин, обладая противовоспалительным, анаболическим, метаболическим, антигипоксическим и антиаритмическим свойствами, принимает участие в регуляции многих физиологических процессов в организме. Клинические исследования показали, что он хорошо переносится (практически неиммуногенный), что, по-видимому, обусловлено близостью (родственностью) составляющих препарата веществ, обнаруженным в организме [11, 12]. Почти за 40-летний период применения лекарственных аналогов инозина пранобекса не зарегистрированы случаи серьезных побочных эффектов. Так, по данным Newport Pharmaceuticals International, за период 1971–2005 гг. около 1,25 млрд таблеток были назначены 20 млн пациентам в среднем по 3 г в день в течение 10 дней. При этом были зарегистрированы менее 1500 случаев побочных эффектов, основными из которых являются транзиторное повышение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови и в моче [13].

Инозин пранобекс, стимулируя дифференцировку Т лимфоцитов в цитотоксические Т клетки и Т хелперы, повышает продукцию интерлейкина (IL) 1, 2 и IFN γ и функциональную активность клеток-киллеров. Инозин пранобекс также потенцирует морфофункциональную состоятельность нейтрофилов и моноцитов, усиливая хемотаксис макрофагов и фагоцитоз, тем самым нормализуя клеточный иммунитет. В то же время, стимулируя дифференцировку В лимфоцитов в плазматические клетки и повышая

продукцию антител, модулирует гуморальный иммунитет. При этом происходит повышение концентрации иммуноглобулинов G, A и M, а также поверхностных маркеров комплемента и вируснейтрализующих антител [14]. Активизируя функцию иммунокомпетентных клеток, инозин пранобекс опосредованно подавляет синтез вирусной РНК, что сопровождается ингибированием вирусной репродукции. Препарат обладает прямым противовирусным действием, угнетая синтез вирусов путем встраивания инозин-оротовой кислоты в полирибосомы пораженной вирусом клетки и нарушая присоединение адениловой кислоты к вирусной РНК [15]. Инозин пранобекс предохраняет пораженные клетки от поствирусного снижения синтеза белка [14].

В международной анатомо-терапевтической-химической классификации лекарственных средств ВОЗ инозин пранобекс зарегистрирован в группе иммуномодуляторов (L) и противомикробных противовирусных препаратов (J) для системного использования [16].

Комплексное действие инозина пранобекса объясняет его успешное применение при различных, в том числе трудно поддающихся терапии, инфекционных заболеваниях. В течение многих лет препарат успешно используют для лечения герпесвирусных инфекций, кори, эпидемического паротита, вирусных гепатитов, папилломавирусной инфекции, подострого склерозирующего панэнцефалита и др. [14].

В последние годы большое значение придается персистенции вирусов и других патогенных микроорганизмов в различных отделах респираторного тракта, что приводит к изменению реактивности организма и обосновывает целесообразность применения препаратов с комбинированным иммуномодулирующим и противовирусным действием. Такими свойствами обладает инозин пранобекс (Изопринозин, Teva Pharmaceutical Industries Ltd) — препарат, зарегистрированный в Российской Федерации как иммуностимулирующее средство с противовирусным действием.

Доказана противовирусная активность инозина пранобекса в отношении герпесвирусов (вируса простого герпеса, цитомегаловируса, вируса Эпштейна–Барр) [18]. Показано, что препарат обладает противовирусным действием в отношении вирусов гриппа А и В [19]. Ингибирующее влияние на репродукцию вирусов гриппа выявлено как при предварительной обработке культуры клеток (профилактический режим), так и при внесении препарата непосредственно после инфицирования клеток (терапевтический режим) [19].

Эффективность инозина пранобекса для лечения и профилактики ОРВИ у детей доказана отечественными и зарубежными исследованиями [19–24]. Лечебно-профилактическое действие препарата было продемонстрировано при изучении частоты эпизодов гриппа и респираторных инфекций в широкомасштабном многоцентровом постмаркетинговом исследовании с участием 121 врача в 13 городах РФ [21]. Было доказано, что он обладает статистически значимой лечебно-профилактической эффективностью, в том числе при наличии осложненного преморбидного фона (у часто болеющих детей, пациентов с аллергией, с хро-

ническими инфекциями ЛОР-органов и респираторного тракта).

Недавно были представлены систематический обзор и мета-анализ оценки клинической и иммунологической эффективности инозина пранобекса при респираторных инфекциях у иммунокомпрометированных пациентов. Проанализировано 10 опубликованных исследований, в которых у 2500 участников (детей и взрослых) инозин пранобекс использовался с лечебно-профилактической целью. 275 больным применяли традиционные методы лечения ОРВИ, 74 человека составили группу плацебо, а 10 здоровых детей — группу контроля. Кроме того, 67 здоровых добровольцев были инфицированы вирусом гриппа/риновирусом на фоне применения инозина пранобекса ($n = 34$) или плацебо ($n = 33$). Снижение частоты новых эпизодов ОРВИ при профилактическом режиме приема, уменьшение тяжести и длительности проявлений ОРВИ при назначении препарата в лечебном режиме на фоне восстановления морфофункциональной потенции иммунной системы свидетельствуют об эффективности инозина пранобекса. Кроме того, подтверждается положение о том, что протективные свойства иммунной системы, определяющие риск инфицирования, степень манифестации и исход инфекционных процессов, могут быть усилены проведением иммунотерапии данным препаратом [9].

Применяется инозин пранобекс внутрь (*per os*) в виде таблеток по 0,5 г активного вещества. Максимальная концентрация препарата достигается через 1 ч после приема 1,5 г препарата, 1-й период полувыведения (50 мин) связан с выведением инозина и проходит с образованием мочевой кислоты, 2-й период полувыведения диметиламино-2-пропанол β-ацетиамидо-бензоата равен 3–5 ч, при этом метаболиты выводятся почками.

Учитывая описанный выше иммуномодулирующий и противовирусный эффекты инозина пранобекса, целью нашего исследования явилась оценка клинико-иммунологической эффективности данного препарата у детей с бронхиальной астмой и частыми респираторными инфекциями.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Для исследования эффективности препарата нами были отобраны пациенты с atopической бронхиальной астмой (БА), получающие базисную терапию: с частыми респираторными инфекциями (более 5 раз в год); с рецидивирующими инфекциями ЛОР-органов — отитом, гайморитом, тонзиллитом, аденоидитом; с отсутствием показаний для проведения алергенспецифической иммунотерапии.

Под нашим наблюдением находились 37 детей с atopической БА среднетяжелого персистирующего течения в возрасте от 4 до 15 лет, 26 из которых получали инозин пранобекс внутрь в профилактической дозе из расчета 50 мг/кг в сут в 2 приема в течение 14 дней. Группу сравнения составили 11 детей, не получавшие иммунофармакопрофилактики. При этом в обеих группах исключалось использование других иммунных препаратов, в т.ч. вакцинации, противовирусных и антибактериальных препаратов за 12 недель до начала исследования и в период наблюдения. У всех детей отмечались частые

инфекционные болезни органов дыхания: средняя заболеваемость острыми респираторными инфекциями составила $8,4 \pm 0,6$ раз в год в основной группе, $8,2 \pm 0,6$ — в группе сравнения. Обострения бронхиальной астмы были связаны с присоединением респираторной инфекции. У всех обследованных детей была выявлена слабая поливалентная сенсбилизация.

Родители каждого ребенка были проинформированы об особенностях исследования и были согласны на его проведение, велись наблюдения за самочувствием ребенка, отмечались частота и причины обострений бронхиальной астмы, ОРВИ, наличие или отсутствие сопутствующего бронхообструктивного синдрома.

Всем пациентам в динамике (до начала и через одну неделю после окончания терапии) проводили определение вирусных антигенов в мазках носоглоточных смывов иммунофлуоресцентным методом и бактериологическое исследование микрофлоры слизистой носоглоточной области классическим полуколичественным методом.

Анализ показателей иммунного статуса включал оценку показателей цитокинового статуса в сыворотке крови иммуноферментным методом (ELISA) — определение содержания интерлейкинов (IL 4, IL 5, IL 8, IL 12), определение уровней фактора некроза опухоли α (TNF α) и интерферона γ (IFN γ), эотаксина, растворимых мембранных рецепторов иммунокомпетентных клеток (sCD4, sCD25, sCD30, sCD95, sCD54, sCD62E); исследование антительного иммунного ответа определением в сыворотке крови уровней IgG, IgA, IgM методом лазерной нефелометрии и общего IgE методом ELISA с использованием коммерческих наборов реактивов. Нормативные значения исследуемых показателей были получены в лабораториях НИИ педиатрии НЦЗД РАМН.

В течение 12 месяцев после лечения в обеих группах регистрировались частота интеркуррентных острых респираторных инфекций, число обострений заболеваний ЛОР-органов, а также средняя продолжительность острого периода инфекционных заболеваний и обострений бронхиальной астмы.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате комплексного исследования обнаружена высокая инфицированность детей с бронхиальной астмой вирусными и бактериальными респираторными возбудителями, имеющая в основном ассоциативный характер. Вирусологическое исследование выявило антигены респираторных вирусов и возбудителей оппортунистических инфекций (герпесной, микоплазменной, хламидиозной, цитомегаловирусной), микробиологическое обследование обнаружило интенсивную микробную колонизацию слизистых оболочек носоглотки *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* у большинства обследованных детей. Поскольку исследования выполнялись полуколичественным методом, это позволило наблюдать в динамике (до и через неделю после окончания иммунотерапии) процесс эрадикации возбудителей со слизистой оболочки верхних дыхательных путей (табл. 1), который имел явную позитивную динамику у пациентов, получавших инозин пранобекс.

ИЗОПРИНОЗИН

Инозин пранобекс 500 мг

- в двух действиях,
без антифракта!



**Уникальное двойное действие
- противовирусное и
иммуномодулирующее**

- **подавляет репликацию различных ДНК и РНК вирусов**
- **восстанавливает иммунитет**



Рег. у. П. №01616701-110210

TEVA

live
your
life

По всем вопросам обращаться:
Общество с ограниченной ответственностью «Тева»
Россия, 119049, Москва, ул. Шаболовка, д. 10, корп. 1 |
Тел. +7.495.6442234 | Факс +7.495.6442235 | www.teva.ru
Группа компаний Teva: ООО «Тева» | ООО «ПЛИВА РУС» |
ООО «ратиофарм РУС» | INAX | PLIVA | ratiopharm

Таблица 1. Динамика частоты выявления инфекционных антигенов у обследованных детей (абс., %)

Возбудители	Группы пациентов			
	Основная группа, n = 26		Группа сравнения, n = 11	
	до	после	до	после
Вирусы гриппа (А1, А2, В)	7 (27%)	3 (12%)*	3 (27%)	3 (27%)
Вирусы парагриппа 1–3 типы	11 (42%)	7 (27%)*	5 (45%)	4 (36%)
РС-вирус	6 (23%)	4 (15%)	3 (27%)	3 (27%)
Аденовирусы (I–III пулы)	8 (31%)	5 (19%)*	4 (36%)	3 (27%)
Вирус простого герпеса 1 типа (HHV-1)	26 (100%)	22 (85%)*	9 (91%)	11 (91%)
Цитомегаловирус (HHV-5)	4 (15%)	1 (4%)*	0	0
Вирус Эпштейна–Барр (HHV-4)	4 (15%)	2 (8%)*	1 (9%)	1 (9%)
Вирус герпеса 6 типа (HHV-6)	0	0	0	0
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	8 (31%)	5 (19%)*	3 (27%)	3 (27%)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	11 (42%)	7 (27%)*	4 (36%)	4 (36%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	12 (46%)	8 (31%)	5 (45%)	5 (45%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6 (23%)	4 (15%)	4 (36%)	3 (27%)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	5 (19%)	1 (4%)*	1 (9%)	1 (9%)
<i>Haemophilus influenzae</i>	3 (12%)	1 (4%)*	1 (9%)	1 (9%)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	4 (15%)	2 (8%)*	1 (9%)	1 (9%)

Примечание. * — $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями.

Таблица 2. Оценка клинической эффективности иммунопрофилактики инозин пранобексом у обследованных детей

Показатель	Группы пациентов			
	Основная группа, n = 26		Группа сравнения, n = 11	
	до	после	до	после
Среднее число острых респираторных инфекций (ОРИ)	8,4 ± 0,6	5,6 ± 0,4**	8,2 ± 0,6	7,6 ± 0,5
Число ОРИ с осложнениями (отиты, трахеобронхиты)	4,4 ± 0,6	2,0 ± 0,4**	4,2 ± 0,6	3,9 ± 0,6
Число дней ОРИ в году на одного больного	28,6 ± 4,3	13,3 ± 1,9**	25,6 ± 4,5	23,5 ± 1,9
Средняя продолжительность ОРИ в днях	8,8 ± 0,9	5,9 ± 0,5*	9,3 ± 1,4	9,1 ± 0,9
Число детей, лечившихся антибиотиками	64,7%	41,2%*	40%	40%
Среднее число обострений бронхиальной астмы в связи с ОРИ	7,8 ± 0,8	4,5 ± 0,6**	7,3 ± 0,5	6,9 ± 0,4
Среднее число обострений бронхиальной астмы без связи с ОРИ	11,8 ± 1,6	8,6 ± 0,8*	10,0 ± 1,3	9,6 ± 1,8

Примечание. * — $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями; # — $p < 0,05$ по сравнению с группой сравнения.

Клинический эффект от применения препарата отмечался у 23 детей (88,5%) и заключался в снижении частоты и длительности интеркуррентных острых респираторных вирусных инфекций у детей в основной группе в 1,5 раза ($p < 0,05$) и обострений бронхиальной астмы в 1,7 раза (табл. 2).

В группе сравнения аналогичных изменений не отмечалось. Несколько сократилось число обострений бронхиальной астмы, не связанных с интеркуррентными респираторными инфекциями, что можно объяснить действием препарата на иммунный ответ пациентов. Кроме того, применение препарата способствовало снижению заболеваемости инфекциями ЛОР-органов у детей основной группы в 2,2 раза — с $4,4 \pm 0,6$ до $2,0 \pm 0,4$ раз в год ($p < 0,05$), в то время как в группе сравнения заболеваемость изменилась с $4,2 \pm 0,6$ до $3,9 \pm 0,6$ раз за год, что не являлось статистически достоверным.

В группе пациентов, пролеченных Изопринозином, достоверно сократилась средняя продолжительность течения ОРИ, уменьшилось число детей, получавших антибиотики при интеркуррентных респираторных инфекциях.

Наряду с клиническим улучшением терапия исследуемым препаратом сопровождалась положительными изменениями в иммунном статусе, которые выражались в повышении содержания sCD4, sCD25, значительном повышении уровня IFN γ , снижении концентрации sCD30, sCD95, TNF α (табл. 3–5).

Выявленные в ходе исследования изменения связаны, очевидно, с нормализующим влиянием инозин пранобекса на функциональное состояние макрофагов и синтез ими цитокинов — IL 12 и IFN γ . Повышение уровня IL 12 и IFN γ может быть обусловлено способностью препарата активизировать функцию Th1 клеток, усиливая тем самым неспецифическую резистентность организма к инфекциям. Эти свойства препарата, очевидно, способствовали активации противовирусного и противомикробного иммунитета, что проявилось в уменьшении частоты интеркуррентных ОРИ и сопутствующей инфекционной патологии респираторного тракта. На фоне лечения данным препаратом отмечалась тенденция к нормализации уровня IL 4, что наряду с тенденцией к уменьшению sCD30 способствует уменьшению атопических проявлений у детей с бронхиальной астмой, вероятно, воздей-

ствуя на иммунный ответ в направлении нормализации соотношения Th1/Th2-клеток.

После терапии инозин пранобексом отмечались снижение концентрации sCD62E ($p < 0,05$) и тенденция к уменьшению содержания sCD54 в сыворотке крови (табл. 5). Эти изменения могут быть также связаны с нормализующим влиянием препарата на функциональную активность макрофагов и продукцию ими TNF α . Под влиянием уменьшения синтеза TNF α происходит ингибирование продукции факторов миграции лейкоцитов, что, соответственно, способствует уменьшению воспалительных изменений на слизистых оболочках респираторного тракта. Однако уровни IL 5 и зотаксина изменились незначительно, что свидетельствует о выраженном аллергическом воспалительном процессе у обследуемых детей с астмой.

При оценке показателей антительного ответа на фоне иммунотерапии отмечались повышение концентрации IgG в сыворотке крови ($p < 0,05$), тенденция к повышению уровня IgA, сниженного до лечения, а также тенденция к нормализации содержания IgE (табл. 6). Данные изменения наблюдались только у детей, получавших исследуемый препарат, но не были выявлены у больных из группы сравнения. Повышение уровня IgG у часто болеющих ОРИ детей с бронхиальной астмой может свидетельствовать о повышении противоинфекционной гуморальной защиты. IgG-антитела, являясь важным фактором борьбы с внутриклеточными возбудителями, опсонизируют пораженные клетки, делают их доступными для антителозависимого клеточного цитолиза и фагоцитоза, активируют макрофаги для разрушения инфицированных клеток.

Оценка безопасности проводилась на основании учета нежелательных побочных явлений и отклонений лабораторных показателей, анализировалась степень их выраженности, серьезность, длительность и возможная связь с инозин пранобексом. Выбывших из исследования пациентов по указанным выше критериям, в том числе в связи с нежелательными побочными явлениями, не было; переносимость препарата была хорошей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В патогенезе аллергических болезней, в том числе атопической бронхиальной астмы, вторичная иммуносупрессия, в развитии которой предполагается нарушение апоп-

Таблица 3. Динамика концентрации цитокинов в сыворотке крови у обследованных детей ($M \pm m$)

Группы	IL 12 $M \pm m$, Е/мл		IFN γ $M \pm m$, пг/мл		IL 4 $M \pm m$, пг/мл		IL 5 $M \pm m$, пг/мл	
	до	после	до	после	до	после	до	после
Основная группа, $n = 26$	$15,9 \pm 1,6$	$18,8 \pm 1,9^*$	$0,8 \pm 0,06$	$5,4 \pm 0,4^{**}$	$32,1 \pm 3,1$	$22,4 \pm 2,3^*$	$24,5 \pm 2,3$	$20,4 \pm 0,18$
Группа сравнения, $n = 11$	$16,3 \pm 1,7$	$16,9 \pm 1,6$	$0,9 \pm 0,08$	$1,1 \pm 0,1$	$28,9 \pm 3,1$	$25,4 \pm 2,8$	$23,9 \pm 2,2$	$22,3 \pm 2,0$
Здоровые дети	$25,6 \pm 0,3$		$9,6 \pm 0,9$		$20,8 \pm 0,21$		$2,77 \pm 0,2$	

Примечание. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$ по сравнению с исходными данными.

Таблица 4. Динамика концентрации сывороточных маркеров активации и апоптоза иммунокомпетентных клеток в сыворотке крови у обследованных детей (M ± m)

Группы	sCD4+ M ± m, пг/мл		sCD25 M ± m, E/мл		sCD30 M ± m, E/мл		sCD95 M ± m, пг/мл	
	до	после	до	после	до	после	до	после
Основная группа, n = 26	17,20,17	19,3 ± 0,19*	730,0 ± 64,2	800,4 ± 88,2*	61,2 ± 5,9	50,1 ± 5,6*	534,4 ± 43,6	520,19 ± 44,8*
Группа сравнения, n = 11	18,1 ± 0,19	18,7 ± 0,2	729,7 ± 60,2	731,5 ± 63,1	60,3 ± 6,2	59,6 ± 6,4	539,6 ± 51,1	531,19 ± 54,1
Здоровые дети	0,38 ± 0,01		823,0 ± 107,03		34,4 ± 0,3		400,5 ± 4,9	

Примечание. * — p < 0,05 по сравнению с исходными данными.

Таблица 5. Динамика концентрации TNF α, хемокинов и молекул межклеточной адгезии в сыворотке крови у обследованных детей (M ± m)

Группы	TNF α M ± m, пг/мл		IL 8 M ± m, пг/мл		эотаксин M ± m, пг/мл		sCD54 M ± m, пг/мл		sCD62E M ± m, пг/мл	
	до	после	до	после	до	после	до	после	до	после
Основная группа, n = 26	27,9 ± 2,5	16,6 ± 1,9**	30,5 ± 3,2	27,9 ± 2,5	30,5 ± 3,2	16,6 ± 1,9**	5,7 ± 0,56	4,51 ± 0,46*	106,4 ± 11,81	91,78 ± 9,73*
Группа сравнения, n = 11	25,5 ± 2,4	21,27 ± 1,9	29,9 ± 3,0	25,5 ± 2,4	29,9 ± 3,0	27,3 ± 1,9	4,83 ± 0,48	4,12 ± 0,42	105,2 ± 12,0	100,0 ± 11,6
Здоровые дети	3,03 ± 1,13		3,61 ± 0,42		18,4 ± 1,1		2,28 ± 0,84		63,7 ± 0,58	

Примечание. * — p < 0,05; ** — p < 0,001 по сравнению с исходными данными.

Таблица 6. Динамика концентрации иммуноглобулинов А, М, G и общего иммуноглобулина E в сыворотке крови у обследованных детей (M ± m)

Группы	IgA M ± m, г/л		IgM M ± m, г/л		IgG M ± m, г/л		IgE M ± m, ME/мл	
	до	после	до	после	до	после	до	после
Основная группа, n = 26	1,19 ± 0,11	1,32 ± 0,13*	1,79 ± 0,16	1,85 ± 0,2	11,98 ± 2,3	13,86 ± 2,41*	330,2 ± 29,4	300,4 ± 28,5
Группа сравнения, n = 11	1,20 ± 0,12	1,21 ± 0,14	1,81 ± 0,2	1,83 ± 0,22	11,48 ± 2,4	12,0 ± 2,5	350,6 ± 34,2	320,0 ± 30,4
Здоровые дети	1,42 ± 0,30		1,07 ± 0,30		10,99 ± 1,60		До 150	

Примечание. * — p < 0,05 по сравнению с исходными данными.

тотических процессов, в частности связанная с эффектом негативной активации [25–28], занимает важное место, что показано и в наших предыдущих исследованиях [29]. Выявленные в данном исследовании иммунологические изменения у обследованных детей с atopической бронхиальной астмой отражают стойкую активацию Th2 лимфоцитов, свидетельствуют о супрессии Th1 ответа и являются предрасполагающим фактором, способствующим инфицированию, а также персистенции возбудителей респираторных инфекций. Таким образом создается порочный круг, формирующий у пациентов с atopической бронхиальной астмой склонность к частым респираторным инфекциям.

Клинические результаты профилактической эффективности инозин пранобекса, по-видимому, являются как следствием ингибирующего влияния препарата на репродукцию возбудителей, так и способностью активизировать функцию Th1 клеток, усиливая тем самым

неспецифическую резистентность организма к инфекциям. Эти свойства, очевидно, способствовали активации противовирусного и противомикробного иммунитета, что проявилось в уменьшении частоты ОРВИ и сопутствующей инфекционной патологии респираторного тракта у привлеченных детей.

Таким образом, Изапринозин (инозин пранобекс) является эффективным иммуномодулирующим препаратом, удобным для использования в детском возрасте, хорошо переносимым, не дающим побочных эффектов, что позволяет широко применять его в педиатрической практике. Уменьшение клинических проявлений бронхиальной астмы и сопутствующей инфекционной патологии, а также нормализующее влияние на многие иммунологические показатели позволяет рекомендовать этот препарат в комплексной терапии у детей с бронхиальной астмой и другой аллергической патологией, часто болеющих респираторными инфекциями.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика / Научно-практическая программа. — М., 2002. — 70 с.
2. Баранов А. А., Намазова-Баранова Л. С., Таточенко В. К. Научное обоснование вакцинации детей с отклонениями в состоянии здоровья // Педиатрическая фармакология. — 2010; 7 (2): 6–24.
3. Костинов М. П. Основы вакцинопрофилактики у детей с хронической патологией / под ред. М. П. Костинова. — М.: Медицина для всех, 2002. — 320 с.
4. Лусс Л. В. Современные подходы к назначению иммуномодуляторов в педиатрической практике // Лечащий врач. — 2000; 10: 24–27.
5. Хаитов Р. М., Пинегин Б. В. Иммуномодуляторы: механизм действия и клиническое применение // Иммунология. — 2003; 4: 196–203.
6. Караулов А. В. Механизмы иммунологических нарушений при стрессе и методы их коррекции: Руководство по реабилитации лиц, подвергшихся стрессорным нагрузкам. — М., 2004. — С. 326–337.
7. Юргель Н. В., Давыдова К. С. Сезон гриппа 2009–2010 // Ремедиум. — 2010; 1: 14–20.
8. Воробьев А. А. Иммунология и аллергология (цветной атлас): учебное пособие для студентов медицинских вузов. — М.: Практическая медицина, 2006. — 288 с.
9. Мынбаев О. А., Елисеева М. Ю., Доорбар Дж. и др. Эпидемиология, молекулярная биология, патофизиология и принципы иммунотерапии папилломавирусной инфекции // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2009; 8 (3): 69–79.
10. Земсков В. М. Иммуномодулирующие свойства препаратов инозина и их аналогов // Успехи современной биологии. — 1989; 107 (1): 69–78.
11. Иммунокоррекция в пульмонологии / под ред. А. Г. Чучалина. — М.: Медицина, 1989. — 256 с.
12. Земсков А. М., Земсков В. М., Караулов А. В. Клиническая иммунология. — М.: Гэотар-Медиа, 2005. — 319 с.
13. Isoprinosine / Newport Pharmaceuticals Ltd.
14. Golebiowska-Wawrzyniak M., Markiewicz K., Kozar A. et al. Immunological and clinical study on therapeutic efficacy of inosine pranobex // Pol. Merkurius. Lek. — 2005; 19: 379–382.
15. Ершов Ф. И. Антивирусные препараты. — М.: Медицина, 1998. — 192 с.
16. Индекс АТС, 2009. Классификатор системы АТС/DDD. URL: <http://www.whocc.no/atcddd>
17. Государственный реестр лекарственных средств. — М.: МЗиСР. URL: www.drugreg.ru
18. Симованьян Э. Н., Сизякина Л. П., Сарычев А. М. и др. Хроническая Эпштейна–Барр вирусная инфекция у детей: комплексная терапия и возможности интенсификации лечения // Доктор.Ру. — 2006; 2: 37–44.
19. Сергиенко Е. Н., Шмелева Н. П., Германенко И. Г. и др. Грипп у детей: клико-эпидемиологические особенности и новые возможности терапии // Мед. новости. — 2009; 14: 1–4.
20. Golebiowska-Wawrzyniak M., Markiewicz K., Kozar A. et al. The study on therapeutic efficacy of inosine pranobex in children // Pol. J. Food Nutr. Sci. — 2004; 46: 33–36.
21. Осидак Л. В., Зарубаев В. В., Образцова Е. В. и др. Изапринозин в терапии ОРВИ у часто болеющих детей // Детские инфекции. — 2008; 4: 35–41.
22. Краснов В. В., Кулова А. А., Кулова Е. А. и др. Реабилитация в закрытых детских учреждениях часто болеющих детей с маркерами активности герпетических инфекций // Врач. — 2007; 12: 68–70.
23. Парамонова Н. С., Волкова О. А. Проблемы острых респираторных вирусных заболеваний в педиатрии // Медицина. — 2006; 4: 66–67.
24. Елисеева М. Ю., Царев В. Н., Масихи К. Н. и др. Эффективность вспомогательной иммунотерапии у пациентов с иммунодефицитом и часто болеющих детей: систематический обзор и мета-анализ применения инозина пранобекса при ОРВИ // РМЖ. — 2010; 18 (5:369): 313–320.
25. Караулов А. В. Новые концепции развития бронхиальной астмы: иммунологические и генетические аспекты // Практикующий врач. — 1998; 12: 3–5.
26. Ковальчук Л. В., Чередеев А. Н. Новые иммунопатогенетические взгляды: апоптотические иммунодефициты // Иммунология. — 1998; 6: 17–18.
27. Балаболкин И. И., Смирнов И. Е., Булгакова В. А. и др. Современная концепция патогенеза бронхиальной астмы у детей // Иммунология, аллергология, инфектология. — 2006; 1: 26–35.
28. Порядин Г. В. Иммунные механизмы аллергических реакций: В сб. «Аллергия и иммунопатология (иммунные механизмы формирования, принципы терапии)» / под ред. Г. В. Порядина. — М., ВУНМЦ МЗ РФ. — 1999. — С. 24–38.
29. Булгакова В. А. Клиническое значение изучения маркеров активации и апоптоза иммунокомпетентных клеток при atopической бронхиальной астме у детей // Педиатрия. — 2009; 87 (2): 12–18.