

УДК 616.248-053.2-08

Богомолова И.К., Носков К.Г.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВАКЦИНОТЕРАПИИ РИБОМУНИЛОМ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

ГОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия Росздрава (ректор – заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор А.В.Говорин)

Значительный социально-экономический ущерб, наносимый обществу ежегодным ростом числа пациентов с заболеваниями респираторного тракта побуждает к поиску методических подходов, способных препятствовать дальнейшему усилению этой негативной тенденции [3]. Наряду с ведущей ролью бытовых и пищевых аллергенов, присоединение острых респираторных инфекций часто является причиной обострения бронхиальной астмы (БА), актуальность изучения которой обусловлена широкой распространенностью, длительным рецидивирующими течением, негативным влиянием на качество жизни и социальную адаптацию больных [2]. В такой ситуации оправдано применение иммунотерапевтических препаратов, оказывающих профилактическое действие, повышающих эффективность антибактериальных и противовирусных средств, обладающих хорошей переносимостью и удобных в применении. Из имеющегося на сегодняшний день арсенала вакцин для применения у людей лишь единицы направлены на создание специфического иммунитета против возбудителей, поражающих органы дыхания [3]. Широко применяются комплексные лечебные вакциновые препараты, представляющие собой либо лизаты, либо рибосомальные фракции микроорганизмов, наиболее часто вызывающих поражения органов дыхания или лор-органов. Один из таких препаратов - рибомунил (Pierre Faber, Франция), лечебной основой которого являются рибосомы, выделенные из 4 наиболее распространенных возбудителей инфекций дыхательных путей. При попадании в организм человека препарат вызывает образование антител и формирование длительной иммунной памяти, способствует предотвращению рецидивов и осложнений.

Целью работы явилось изучение возможности вакциновтерапии для предупреждения развития обострений и удлинения ремиссии у больных бронхиальной астмой.

Материалы и методы. В исследование включено 77 детей с бронхиальной астмой в возрасте от 3 до 6 лет, наблюдавшихся амбулаторно

на базе ГУЗ Краевой консультативно-диагностический центр для детей (главный врач - д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ Г.И. Бишарова). Критерии оценки степени тяжести заболевания соответствовали положениям Национальной программы [1]. В комплексной терапии 15 больных БА средней степени тяжести, использовался иммуномодулятор бактериального происхождения - рибомунил (Pierre Faber, Франция). Показанием к назначению препарата служили рецидивирующие респираторные инфекции в анамнезе, играющие роль ведущего триггерного фактора обострения БА. Базисную терапию 8 (53,3%) детям проводили недокромилом натрия (Tailed mint, Rhone-Poulenc Rorer, Великобритания, по 2 ингаляции 2 раза в день), у 7 (46,6%) больных использовали Серетид-мультидиск (Seretid 50/100, GlaxoSmithKline, по 1 ингаляции 2 раза в день). Курс лечения рибомунилом начат вне обострения БА и без проявлений ОРВИ.

Больным проводили стандартное клинико-лабораторное и инструментальное обследование, включающее сбор анамнеза, клинический осмотр, оценку состояния функции внешнего дыхания, аллергодиагностику. Клинико-анамнестические особенности заболевания и эффективность использования рибомунила изучались по специально разработанным анкетам, включающим элементы опроса и сведения медицинских карт (форма №112). В течение всего периода лечения родители пациентов заполняли индивидуальные дневники, где оценивали симптомы БА и ОРИ, потребность в β_2 -агонистах, результаты пикфлюметрии. Функция внешнего дыхания определялась на спироанализаторе "Spirosilt 3000" ("Fukuda Denski", Japan). Иммунологические исследования (концентрации иммуноглобулинов A, M, G, E и уровень цитокинов IL-4, IFN- γ) осуществляли методом твердофазного иммуноферментного анализа на полигонализаторе "DigiScan" (Австрия) набором реактивов ЗАО "Вектор-Бест" (г. Новосибирск), ТОО "Цитокин" (г. С-Петербург).

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 суточную дозу рибомунила (0,75 мг) больные принимали утром на тощак первые 4 дня на протяжении трех недель первого месяца и первые 4 дня каждого месяца в последующие 3 месяца. Контрольную группу составили 40 здоровых детей дошкольного возрас-

та.

Полученные данные подвергнуты статистической обработке методом факторного анализа с определением критерия Фишера в среде пакета Microsoft Exell 2000.

Результаты исследования. До начала терапии рибомунилом у детей, страдающих БА средней степени тяжести, приступы отмечались с частотой 2,70±0,68 раза в месяц, средней длительностью 4,70±0,91 суток. Эпизоды острых респираторных инфекций (ОРИ) повторялись 8,20±0,77 раза в год, сопровождались проявлениями бронхобструктивного синдрома (8,0±0,83 раза в год) и требовали назначения комплексной терапии, в том числе антибактериальных средств (8,20±0,80 раза в год). Средняя длительность ОРИ составляла 8,10±0,53 дней (табл. 1).

Уже по окончании 3 недель лечения рибомунилом респираторные инфекции в 2 раза реже выступали как причина обострения БА, а по окончании полного курса этот триггерный фактор играл эпизодическую роль ($p<0,001$). При этом установлено уменьшение сроков и тяжести ОРЗ,

Таблица 1
Динамика клинических проявлений у больных
БА на фоне лечения рибомунилом (M+m)

Группы больных Показатели	Группа больных до лечения (n = 15)	Через 3 недели лечения (n = 12)	Через 4 месяца лечения (n = 12)
Частота приступов удушья в месяц	2,70±0,68	0,60±0,16*	0,42±0,20**
Длительность приступа в сутках	4,70±0,91	1,50±0,69*	1,40±0,52**
Частота эпизодов респираторных инфекций в месяц	0,68±0,06	0,60±0,16	0,20±0,06*, **
Частота эпизодов респираторных инфекций в год	8,20±0,77	-	2,40±0,69**
Потребность в приеме антибиотиков на фоне ОРЗ	8,20±0,80	0,20±0,13*	0,40±0,22**
Сроки течения острых респираторных инфекций	8,10±0,53	2,20±0,73*	2,0±0,60**
Сочетание ОРЗ и экспираторной одышки	8,0±0,83	0,30±0,15*	0,30±0,15**

Примечание: n - число обследованных детей;
* - достоверные различия с группой больных до
лечения ($p<0,05$); ** - достоверные различия с
группой больных через 3 недели лечения ($p<0,05$).

Таблица 2
Динамика содержания иммуноглобулинов и
цитокинов сыворотки крови у больных БА на
фоне лечения рибомунилом (M+m)

Группы	Группа контроля (n = 39)	Группа больных до лечения (n = 15)	Через 3 недели лечения (n = 12)	Через 4 месяца лечения (n = 12)
Показатели				
IL-4 pg/мл	19,38±3,76	50,80±15,78*	40,95±16,08	53,64±17,5*
IFN- \square pg/мл	24,21±2,20	24,35±6,70	37,0±11,51	79,67±25,53*, **

Примечание: n - число обследованных детей;
* - достоверные различия с группой контроля
($p<0,05$); ** - достоверные различия с группой
больных через 3 недели лечения ($p<0,05$).

что существенно сокращало необходимость назначения лекарственных средств ($p<0,01$). У всех пациентов по окончании курса лечения рибомунилом отмечена положительная динамика по таким критериям контроля, как частота и продолжительность приступов удущья ($p<0,01$).

При исследовании уровня иммуноглобулинов у больных средние значения IgA составили 0,83±0,16 г/л, что в 1,9 раза ниже контрольных параметров ($p<0,01$). Концентрация IgM в сыворотке крови превышала в 1,5 раза ($p<0,05$), а содержание IgE - в 17,5 раз (196,92±50,07 МЕ/мл, $p<0,001$) превышали средневозрастные показатели. У больных этой группы уровень IgG статистически не различался с соответствующими показателями контроля ($p<0,05$). У всех обследованных больных до начала курса лечения рибомунилом зарегистрированы сдвиги цитокинового баланса сыворотки крови (табл. 2). Увеличено содержание IL-4 по сравнению с параметрами здоровых сверстников ($p<0,01$). Значения IFN- \square колебались в пределах контрольных величин ($p<0,05$).

При динамическом исследовании через 3 недели лечения рибомунилом зарегистрирован ряд изменений в содержании основных классов иммуноглобулинов и изучаемых цитокинов сыворотки крови. Концентрация IgA по сравнению с первоначальным уровнем возросла в 2 раза ($p<0,05$), уровень IgM снизился (в 1,7 раза, $p<0,05$), соответствуя средневозрастным параметрам. Наметилась тенденция к возрастанию количества IgG на 23% ($p<0,05$) по сравнению с данными до лечения и в 1,4 раза относительно контроля ($p<0,05$), сохранялось увеличенным содержание IgE ($p<0,001$). Проведение курса лечения рибомунилом в течение 3 недель привело к изменению цитокинового профиля сыворотки крови

больных: уровень IL-4 снизился до показателей контроля, а содержание IFN- \square в 1,5 раза возросло по сравнению с уровнем здоровых детей.

По окончании поддерживающего курса лечения рибомунилом нормализовалась концентрация IgA, IgM, IgG, а также наметилась тенденция к снижению количества IgE в сыворотке крови больных в 2,4 раза ($p<0,05$). Результатом 4 месяцев лечения рибомунилом явилось нарастание уровня IFN- \square в сыворотке крови относительно контрольных значений ($p<0,01$) и показателей до начала терапии ($p<0,05$). Выявленные изменения можно расценить как корригирующее влияние препарата на параметры противоинфекционной защиты и переключение на Th1-зависимый путь иммунного ответа.

У больных БА средней степени тяжести в возрасте 3-6 лет и рецидивирующими респираторными инфекциями до начала лечения рибомунилом выявлены нарушения бронхиальной проходимости преимущественно на уровне бронхов среднего и мелкого калибров. Для этой группы больных характерно снижение FEV₁/FVC%, FEV_{25/50}, FEV_{25/75}, FEV₅₀, FEF₇₅. Проведение лечения рибомунилом в течение 3 недель способствовало возрастанию FEV_{25/75} ($p<0,01$), FEV₅₀ и FEF₇₅ ($p<0,05$) и в течение последующего времени данные показатели оставались стабильными. По окончании полного курса терапии происходила нормализация индекса FEV₁/FVC%, что отражало улучшение бронхиальной проходимости и нормализацию скоростных спирометрических величин на уровне бронхов среднего и мелкого калибра.

Таким образом, результаты исследования иммунологических параметров больных БА показали, что на фоне лечения рибомунилом происходит нормализация показателей гуморального иммунитета и активация зависимого от Th1 иммунного ответа, увеличивая тем самым антимикробную защиту. Клинически это сопровождалось удлинением ремиссии заболевания (снижение таких критериев контроля БА как частота и продолжительность приступов удушья), уменьшением частоты возникновения простудных заболеваний, а также улучшением потоковых и скоростных показателей функции внешнего дыхания. На основании полученных результатов можно сделать вывод об эффективности применения рибомунила при бронхиальной астме у детей с целью профилактики обострений заболевания и увеличения сроков ремиссии, что, соответственно, способствовало улучшению качества жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Костинов М.П. Новое в клинике, диагностике и вакцинопрофилактике управляемых инфекций / М.П. Костинов. - М. : Медицина, 1997. - 213 с.
2. Национальная программа "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика" - 3-е изд., испр. и доп. - М. : Издательский дом "Атмосфера", 2008. - 109 с.
3. Респираторная медицина : в 2 т. / под ред. А.Г. Чучалина. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. - Т. 1. - 800 с.