

Проблемы реабилитации в пульмонологии детского возраста

Клинико-иммунологическая эффективность топических вакцин для профилактики интеркуррентных острых респираторных заболеваний у детей, страдающих бронхиальной астмой

Косенкова Т.В., Мизерницкий Ю.Л., Бекезина Н.Ю.,

Олейникова В.М., Маринич В.В.

Смоленский гуманитарный университет (Смоленск)

МЛПУ «Детская клиническая больница»,

респираторно-образовательный центр (Смоленск)

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Росздрава

Как известно, респираторные инфекции являются важнейшими триггерами бронхиальной астмы (БА) [Косенкова Т.В. и др., 1998; Мизерницкий Ю.Л., 1999; Сенцова Т.Б., 2004; Busse W.W., 1997; Frick O.L., 1999]. Во многих случаях они провоцируют начало, или обострения заболевания [Мизерницкий Ю.Л., 2002; Зайцева О.В., 2002; Holt P.G., 1998]. В настоящее время показано, что повторные респираторные инфекции приводят к формированию гиперреактивности бронхов, а в раннем детском возрасте могут смещать баланс Th1/Th2 в сторону Th2-направленности иммунного ответа [Fargoogi I.S., 1998; Holt P.G., 1998], способствуя, тем самым, гиперпродукции IgE и сенсибилизации организма ребенка к широкому спектру неинфекционных аллергенов [Kovacevic S., 2000].

Целью настоящего исследования стала оценка эффективности применения топических вакцин (на примере ИРС19) для профилактики ОРЗ у детей, страдающих бронхиальной астмой различной степени тяжести, и профилактики ассоциированных с инфекциями обострений основного заболевания.

Под наблюдением находилось 200 детей в возрасте от 3 до 11 лет с бронхиальной астмой различной степени тяжести: 100 – с легкой, 65 – со среднетяжелой и 35 – с тяжелой.

Диагностика и лечение БА осуществлялись в соответствии с положениями Национальной программы «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» (1997). У всех детей определяли уровни общего и специфических IgE. У больных старше 5-6-ти лет проводилось исследование функции внешнего дыхания (спирография). Все иммуно-аллергологические исследования проводились в период ремиссии основного заболевания.

У 100 пациентов (50 детей с легкой, 30 – со среднетяжелой и 20 – с тяжелой формой БА) перед началом эпидемического сезона в комплексе лечения применяли интраназальную вакцину из группы бактериальных иммуномодуляторов, содержащую антигенные детерминанты 19 наиболее частых возбудителей респираторных инфекций (препарат ИРС19, Солвей Фарма) по 1 ингаляционной дозе 1 раз в день в течение месяца. В единичных случаях у детей отмечались побочные реакции на интраназальное применение ИРС19 в виде усиления выделений из носа. В этих слу-

чаях применение топической вакцины прекращалось, а указанные лица в исследовании не включались.

Группу сравнения составили 100 детей (50 пациентов с легкой, 35 – со среднетяжелой и 15 – с тяжелой БА), получавших только базисную противовоспалительную терапию основного заболевания.

Сравнительная оценка клинической эффективности ИРС19 проводилась на основании учета частоты ОРЗ, их средней продолжительности, а также количества обострений БА, ассоциированных с ОРЗ и без связи с ними. Респираторный анамнез анализировали по амбулаторным картам (форма 112) за период в течение года до и после применения препарата.

Наблюдение за детьми, страдающими БА, проводилось на базе детских поликлиник МЛПУ «Детская клиническая больница» г. Смоленска.

Иммунологические показатели исследовали до назначения препарата и через 6 месяцев после его отмены в Центральной научно-исследовательской лаборатории (зав. лаб. – к.м.н. Г.Н.Федоров) Смоленской государственной медицинской академии.

Оценку Т-клеточного звена иммунитета проводили путем определения общего количества Т-лимфоцитов и их субпопуляционного состава (CD3, CD4, CD8) методом непрямой иммунофлюоресценции с помощью панели моноклональных антител (ТОО «СОРБЕНТ», г. Москва).

Оценку В-клеточного звена иммунитета проводили путем определения общего количества В-лимфоцитов (CD20) и В-лимфоцитов с низкоаффинными рецепторами к IgE (CD23) методом непрямой иммунофлюоресценции с помощью панели моноклональных антител (ТОО «СОРБЕНТ» г. Москва).

Состояние системы фагоцитоза изучали путем определения фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови по методу И.М.Серебрянского и соавт., а также исследования спонтанной хемилюминисценции (ХЛ) нейтрофилов периферической крови на аппарате АО «Мир-Диалог» с использованием программы CL3603.

Статистическая обработка результатов исследований проведена с помощью пакета программ STATGRAPHICS PLUS for WINDOWS 98, программ SPSS 8.0 for WINDOWS (SPSS Inc.) и Excel2000 (Microsoft, STATISTICA 6.0) с использованием непараметрических критериев Вилкоксона-Манна-Уитни и Колмагорова-Смирнова и корреляционного анализа с вычислением коэффициента Пирсона. Доверительные интервалы для средних величин вычислялись с заданным уровнем достоверности 0,95.

Изучение особенностей течения БА у детей 3-11 лет позволило установить, что дебют и обострения заболевания нередко протекали на фоне ОРВИ.

Выявлено, что все обследованные дети переболели острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ) уже на первом году жизни. Число детей, перенесших 4 и более эпизода ОРЗ, увеличивалось с нарастанием тяжести течения БА, составив 28%, 37% и 60% при легкой, среднетяжелой и тяжелой формах заболевания соответственно.

У большинства пациентов с легкой и среднетяжелой БА первый эпизод бронхиальной обструкции на фоне ОРЗ отмечался в возрасте 1-2-х лет (в среднем $1,8 \pm 0,06$ года), у пациентов с тяжелым течением заболевания – часто уже на первом году жизни (в среднем $7,6 \pm 0,04$ мес), а у 40% из них – даже в первом полугодии.

Анализ респираторного анамнеза у обследованных детей при каждой степени тяжести БА позволил установить, что средняя частота ОРЗ у пациентов основной группы и группы сравнения до назначения интраназальной вакцины не имела достоверных различий и составила соответственно $4,2 \pm 0,3$ и $4,5 \pm 0,8$ в год при легкой, $5,5 \pm 0,2$ и $6,5 \pm 0,08$ – при среднетяжелой и $8,9 \pm 0,5$ и $9,5 \pm 0,8$ – при тяжелой БА. При этом отмечалось увеличение количества ОРЗ и их средней продолжительности с нарастанием тяжести БА, как в основной, так и в группе сравнения (табл.).

Как видно из таблицы, у детей с БА различной степени тяжести применение препарата ИРС19 для профилактики ОРЗ, приводило к достоверному снижению, как количества эпизодов острых респираторных заболеваний, так и числа обострений БА за период наблюдения в основной группе ($p < 0,05$), чего не наблюдалось в группе сравнения.

В основной группе при легкой степени тяжести БА количество ОРЗ в течение ближайшего года после назначения интраназальной вакцины снизилось в 1,7 раза, при среднетяжелой – в 2,2, при тяжелой – в 1,4 раза ($p < 0,05$). При этом средняя продолжительность эпизода ОРЗ при легкой БА сократилась в 1,8, при среднетяжелой – в 1,9, а при тяжелой – в 1,6 раза ($p < 0,05$).

Число обострений БА у пациентов основной группы уменьшилось в 2,7 раза при легком, в 2,9 раза – при среднетяжелом и в 2 раза – при тяжелом течении БА ($p < 0,05$).

При этом у детей отмечалось значительное снижение числа обострений БА, ассоциированных с ОРЗ: в 1,5, 3,2 и 3,2 раза (соответственно при легкой среднетяжелой и тяжелой БА) (табл.).

В группе сравнения, у детей с БА, получавших только базисную терапию, существенного снижения частоты и длительности респираторной заболеваемости отмечено не было (табл.). Число обострений бронхиальной астмы у пациентов данной группы достоверно не отличалось от аналогичных параметров за предшествующий год наблюдения ($p > 0,05$).

Анализ показателей Т- и В-клеточного звена иммунитета позволил установить, что у пациентов с БА, получивших курс бактериального иммуномодулятора, отмечалось изменение функциональной активности основных звеньев иммунитета. Это проявлялось в повышении количества Т-лимфоцитов с маркерами CD4 (хелперной субпопуляции) и снижении количества В-лимфоцитов с низкоаффинными рецепторами к IgE (CD23) ($p < 0,05$). У детей с тяжелой формой БА отмечалось также увеличение содержания супрессорно-цитотоксических Т-лимфоцитов (с маркерами CD8).

У пациентов с легкой и среднетяжелой БА, получивших курс ИРС19, изменялась функциональная активность фагоцитарного звена иммунитета, что выражалось в нарастании количества клеток, участвующих в фагоцитозе (при неизменных показателях фагоцитарного числа) ($P < 0,05$).

При анализе показателей фагоцитарной способности нейтрофилов в реакции хемилюминисценции установлено, что у детей с легкой БА, получивших ИРС19, в динамике отмечались более ранние и достоверно более высокие пики ХЛ, при среднетяжелой БА наблюдались более поздние и высокие по амплитуде пики ХЛ, а у пациентов с тяжелой формой заболевания – увеличивалась амплитуда пиков ХЛ при тенденции к смещению регистрации пиков на более раннее время.

Таблица.

Влияние препарата ИРС19 на частоту и длительность ОРЗ, а также частоту обострений бронхиальной астмы, ассоциированных и неассоциированных с ОРЗ, у обследованных детей в динамике наблюдения в течение 1 года.

Показатель	Основная группа (n=100)						Группа сравнения (n=100)				
	Легкая БА (n=50)		Ср-тяж. БА (n=30)		Тяжелая БА (n=20)		Лег-кая БА (n=50) через год	Ср-тяж. БА (n=35) через год	Тяж. БА (n=15)	Тяж. БА (n=15) через год	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения					
Число ОРЗ	4,2± 0,3	2,0± 0,5*	5,5± 0,2	2,5± 0,12*	8,9± 0,5	6,5± 0,7*	4,5± 0,8	6,2± 0,09	9,5± 0,8	9,3± 0,65	
Средняя продолжительность эпизода ОРЗ (дни)	9,4± 0,8	5,2± 0,6*	11,2± 0,5	6,0± 0,28*	13,6± 0,9	8,4± 0,42*	7,8± 0,76	9,5± 0,64	8,6± 0,74	11,9± 0,9	
Число обострений БА	3,2± 0,12	1,2± 0,22*	7,4± 0,9	2,5± 0,09*	9,5± 0,36	4,8± 0,45*	5,0± 1,2	7,0± 0,9	9,5± 1,6	8,9± 0,82	
Число обострений БА, ассоциированных с ОРЗ	2,3± 0,42	1,5± 0,15*	4,5± 0,56	1,4± 0,68*	8,0± 0,5	2,5± 0,5*	2,5± 0,49	4,0± 0,5	8,0± 0,5	8,6± 0,7	

Достоверность различий показателей до и после курса терапии * – P<0,05

Применение интраназальной иммуномодулирующей вакцины ИРС19 у больных, страдающих различной степени тяжести БА, способствовало повышению функциональной активности Т-, В-клеточного звеньев иммунитета и системы фагоцитоза. Полученные нами данные совпадают с результатами исследований Сенцовой Т.Б. и соавт. (2004), изучавших особенности иммунного ответа у детей с БА, получавших ИРС19, и обнаруживших позитивные изменения спектра цитокинов после применения интраназальной вакцины. Клинически это сопровождалось снижением количества ОРЗ, перенесенных ребенком, сокращением их длительности, уменьшением числа обострений БА, прежде всего ассоциированных с интеркуррентными инфекциями.

Вывод.

Применение интраназальной топической вакцины ИРС19 перед началом эпидемического сезона у детей, больных бронхиальной астмой, эффективно в отношении снижения частоты и длительности ОРЗ, профилактики обострений основного заболевания.

Литература:

1. Балаболкин И.И. Современная концепция патогенеза и принципы терапии аллергических заболеваний у детей. // Педиатрия.- 2003.- №4.- С. 52-57.
2. Геппе Н.А. Бронхиальная астма у детей: комплексный подход к терапии. // Consilium medicum.- 2000.- том 3.- №3.- с. 133-118.
3. Зайцева О.В. Критерии риска развития бронхиальной астмы у детей. // Пульмонология детского возраста: проблемы и решения / под редакцией Ю.Л.Мизерницкого и А.Д.Царегородцева.- 2002. – Вып.2.– с.113-117.
4. Косенкова Т.В., Стефанин Д. В., Ружижская Е. А. И др. Функциональная клиническая иммунология (концепция и методологические подходы). // «Материалы VIII съезда педиатров России».- М.-1998.- с.192.
5. Мизерницкий Ю.Л. Бронхиальная астма у детей раннего возраста. В кн.: Бронхиальная астма у детей (под ред. С.Ю.Каганова). М: «Медицина», 1999.- С. 199-211.
6. Мизерницкий Ю.Л. Бронхообструктивный синдром при ОРВИ у детей раннего возраста: дифференциальный диагноз в педиатрической практике. // Пульмонология детского возраста: проблемы и решения, Вып.2., М, 2002.-С.102-108.
7. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики», М, 1997.
8. Сенцова Т.Б. Иммунологические механизмы взаимосвязи вирусной инфекции и аллергической патологии. //Пульмонология детского возраста: проблемы и решения.- 2004. – Вып.4.– с.55-62.
9. Busse WW, Gern JE. Viruses in asthma. // J. Allergy Clin Immunol.- 1997.- №8.- p.147-50.