

В.А. Булгакова, И.И. Балаболкин, М.С. Седова, С.Г. Шмакова, И.В. Зубкова, Е.Л. Королькова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Клинико-иммунологическая эффективность применения инозина пранобекс при острых респираторных инфекциях у детей с atopической бронхиальной астмой

Контактная информация:

Булгакова Виля Ахтямовна, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник научно-организационного отдела НЦЗД РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-04-88

Статья поступила: 29.01.2010 г., принята к печати: 27.04.2010 г.

98

Распространенность atopической бронхиальной астмы (БА) среди детей остается высокой. Одной из причин отсутствия контроля над симптомами астмы является рецидивирующая инфекция. В статье приведены результаты исследования иммуномодулирующего препарата инозин пранобекс при лечении острых респираторных инфекций у детей с atopической бронхиальной астмой. Полученные результаты доказывают эффективность и безопасность данного препарата. Применение этого иммуномодулятора с противовирусной активностью в период острой респираторной инфекции у детей с atopической бронхиальной астмой способствует уменьшению длительности интоксикации и катаральных явлений, элиминации вирусных агентов.

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

Несмотря на определенные успехи в понимании патогенеза, разработке различных терапевтических программ, распространенность atopической бронхиальной астмы (БА) среди детей остается высокой. Одной из причин отсутствия контроля над симптомами астмы

является рецидивирующая инфекция. По данным многих исследователей, среди факторов, обуславливающих возникновение и прогрессирование заболевания, важную патогенетическую роль играет острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) [1–4]. Установлено,

V.A. Bulgakova, I.I. Balabolkin, M.S. Sedova, S.G. Shmakova, I.V. Zubkova, E.L. Korolkova

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

Clinical and immunological efficacy of inosine pranobex for acute respiratory infections in children with atopical asthma

The prevalence rate of atopical asthma in children remains high. One of the reasons for lack of control over asthma symptoms is repeated infection. The article describes results from the study of immunomodulating medication inosine pranobex used in treatment of acute respiratory infections in children with atopical asthma. The results obtained prove the efficacy and safety of this medication. The use of this immunomodifier with antiviral activity during the period of acute respiratory infection in children with atopical asthma contributes to shortening of intoxication and catarrhal signs duration, elimination of viral agents.

Key words: asthma, acute respiratory infections, immunomodifiers, inosine pranobex, children.

что влияние вирусов на воздушноносные пути многогранно. Одним из важных патогенных механизмов является повреждение эпителия слизистой оболочки бронхов, приводящее к повышению ее проницаемости для аллергенов и поллютантов [5], а также «обнажающее» сенсорные нервные волокна подслизистого слоя. В результате происходит значительное повышение бронхиальной гиперреактивности, что имеет патогенетическое значение не только для больных бронхиальной астмой, но и для здоровых. Немаловажна роль вирусов и в стимуляции освобождения С-волоконми субстанции Р-нейропептида с мощным бронхоконстрикторным и провоспалительным действием. Активация некоторыми вирусными антигенами CD8+ Т клеток может приводить к переключению их на фенотип Th2 клеток и развитию эозинофильного воспаления через секрецию этими клетками интерлейкина 5 (IL 5) с одновременным снижением синтеза гамма-интерферона (IFN γ) [6]. Известно, что в дебюте бронхиальной астмы у многих детей отмечаются повторные респираторные вирусные инфекции, сопровождающиеся бронхообструктивным синдромом. Кроме того, обострение бронхиальной астмы может быть спровоцировано ОРВИ. В последние годы большое значение в патогенезе заболевания придается персистенции вирусов и других патогенных микроорганизмов (хламидии, микоплазмы, цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр и другие) в организме, что приводит к повышению бронхиальной гиперреактивности, изменению реактивности организма и возникновению аллергических болезней, что подтверждено и нашими исследованиями [7, 8].

Группа препаратов, используемых специалистами для профилактики и лечения острых респираторных инфекций (ОРИ) постоянно растет, однако существенного прогресса в результатах лечения пока не отмечено. В связи с этим актуальным является разработка новых технологий и методов лечения, сочетающих безопасность и эффективность проводимой терапии, некоторые из которых уже представлены в программах и стандартах ведения детей с отклонениями здоровья и хроническими болезнями [9, 10]. Оптимальным методом иммунопрофилактики и иммунотерапии респираторных инфекций считается специфическая вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции, применение иммуномодуляторов микробного происхождения (бактериальных лизатов), использование препаратов с комбинированным иммуномодулирующим и противовирусным действием [9, 11, 12].

Среди иммуномодуляторов с противовирусной активностью интерес представляет препарат Изопринозин (инозин пранобекс, Teva Pharmaceutical Industries, Ltd). Клинические исследования показали, что он хорошо переносится (практически неиммуногенный), что, по-видимому, обусловлено схожестью («родственностью») составляющих его соединений веществам, обнаруженным в организме [13, 14]. Препарат разрешен для применения в педиатрической практике без возрастных ограничений, регистрационный номер в РФ — П № 015167/01 от 10.05.07 ППР [15].

По химическому составу Инозин пранобекс представляет собой синтетическое вещество, состоящее из соли пара-ацетиамидобензойной кислоты и N, N-диметиламино-2-пропанола и β -изомера инозина в соотношении 3:1. Инозин является природным пуриновым соединением, присутствует в пище и входит в состав некоторых важных веществ: пуриновых коэнзимов, высокоэнергетических фосфатных соединений (аденозин трифосфат, гуанидин трифосфат) и циклических пуриновых нуклеотидов.

ИЗОПРИНОЗИН

Инозин пранобекс 500 мг

*- в двух действиях,
без антракта!*



**Уникальное двойное действие
- противовирусное и
иммуномодулирующее**

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



ТЕВА

За дополнительной информацией обращаться:
ООО «Тева», 119049, Москва,
ул. Шаболовка, д.10, стр.2, бизнес-центр «Конкорд»
тел. +7 495 644-22-34, факс +7 495 644-22-35/36
E-mail: info@teva.ru, Интернет: www.teva.ru

Рег. ул. П №015167/01 от 10.05.07



Инозин пранобекс восстанавливает и усиливает деятельность клеток иммунной системы, повышает способность организма эффективно противостоять инфекциям, обладает не только иммуномодулирующим, но и противовирусным (подтверждено *in vivo* и *in vitro*) действием [14]. В опытах *in vitro* и *in vivo* доказано наличие у препарата умеренной противовирусной активности в отношении вирусов гриппа и парагриппа, РС-вируса [16].

Иммуномодулирующее действие данного препарата обусловлено, в первую очередь, влиянием на функции Т лимфоцитов. Он ускоряет дифференцировку костномозговых предшественников Т лимфоцитов в зрелые Т клетки, усиливает пролиферацию активированных митогеном или антигеном Т лимфоцитов, увеличивает продукцию антител В клетками за счет активации вспомогательных Т лимфоцитов, повышает функциональную активность цитотоксических Т лимфоцитов. Инозин пранобекс усиливает фагоцитарную активность макрофагов, нормализует продукцию интерлейкинов и интерферона [17, 18]. Противовирусный эффект препарата обусловлен подавлением репликации ДНК- и РНК-вирусов посредством связывания с рибосомой клетки и изменения ее стереохимического строения [18]. Инозин пранобекс предохраняет пораженные клетки от поствирусного снижения синтеза белка [19]. Комплексное действие данного препарата объясняет его применение при различных, в том числе трудно поддающихся терапии, инфекциях. В течение многих лет препарат успешно используют для лечения герпесвирусных инфекций, кори, эпидемического паротита, вирусных гепатитов, папилломавирусной инфекции, подострого склерозирующего панэнцефалита и др. [13].

Применяется инозин пранобекс внутрь (*per os*) в виде таблеток по 0,5 г активного вещества. Максимальная концентрация лекарственного вещества 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-ацетамидобензоата равен 3–5 ч, при этом метаболиты выводятся почками.

Согласно результатам изучения иммуномодулирующего действия данного препарата, у больных атопическим дерматитом во время рецидивов, осложненных бактериальной и вирусной инфекцией, эффективность его примерно одинакова при всех клинико-иммунологических вариантах болезни (75–80%). Инозин пранобекс назначали внутрь ежедневно по 0,5 г 2 раза в сут в течение 7–10 дней. У ряда больных подобные курсы повторяли дважды с 10-дневным перерывом. Исследование иммунного статуса до и после лечения установило достоверное ($p < 0,05$) повышение общего количества лимфоцитов, Т лимфоцитов, CD4+ лимфоцитов, что подтверждает универсальное иммуностимулирующее действие препарата, направленное на Т-клеточное звено иммунитета. Переносимость препарата была хорошей, побочных эффектов не наблюдали. Результаты клинических анализов крови и мочи после лечения не выявили какой-либо патологии. Отдаленные наблюдения показали, что число обострений у 58% больных уменьшилось, а периоды ремиссии оказались более длительными у 80% пациентов [17]. Данный опыт применения препарата при атопии особенно актуален в связи с высокой частотой развития аллергической патологии у часто болеющих детей, а также увеличением количества пациентов с аллергической патологией и частыми ОРВИ, герпесвирусной инфекцией. При респираторных вирусных инфекциях инозин прано-

бекс рекомендуется в противовирусной дозе из расчета 50–100 мг/кг, разделенных на 3–4 приема (взрослым по 2 таблетки 3 раза в день) в течение всего острого периода болезни (от 5 до 10 дней в зависимости от длительности вирусемии и выраженности синдрома интоксикации). Для восстановления иммунологических показателей и уменьшения астении после пневмонии и ОРВИ препарат инозин пранобекс фармацевтической компании «Тева» назначается по иммуномодулирующей схеме по 1 таблетке 2 раза в день в течение 14–28 дней [20].

Постмаркетинговыми клиническими исследованиями в рамках программы «Здоровый ребенок», проведенными в 13 городах России (2007 г.), в которых приняло участие 2503 ребенка в возрасте 1 года и старше с вирусными инфекциями, было доказано, что инозин пранобекс обладает статистически значимой лечебно-профилактической эффективностью, в том числе при наличии осложненного преморбидного фона (у часто болеющих детей, пациентов с атопией, с хроническими инфекциями ЛОР-органов и респираторного тракта). Назначение данного препарата в комплексной терапии способствовало сокращению симптомов и общей продолжительности заболевания. Применение инозина пранобекс способствовало достоверному снижению заболеваемости вирусными инфекциями еще до 4 мес после одного курса приема препарата, но увеличение курсов до 3 статистически значимо уменьшало частоту возникновения ОРВИ [16].

Противовирусная активность в отношении герпесвирусов (вируса простого герпеса, цитомегаловируса, вируса Эпштейна–Барр), потенцирование иммуномодулирующих и цитопротективных эффектов инозина пранобекс показана в работе Э. Н. Симованьян и соавт. [20]. Назначение с профилактической целью препарата 40 детям, часто болеющим ОРВИ, в том числе в сочетании с рекомбинантным интерфероном, способствовало восстановлению нарушенных показателей иммунного статуса, уменьшению частоты ОРВИ, приводило к торможению репликации герпесвирусов [21].

Учитывая описанный выше иммуномодулирующий и противовирусный эффекты инозина пранобекс, в частности при острых респираторных вирусных инфекциях, представляется интересной перспектива его использования при лечении детей с атопической бронхиальной астмой, имеющих частые обострения заболевания вследствие рецидивов респираторных инфекций.

Целью данной работы явилось определение клинико-иммунологической эффективности Изопринозина при лечении острых респираторных инфекций у детей с атопической бронхиальной астмой.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находилось 60 детей со среднетяжелым персистирующим течением атопической БА в возрасте от 5 до 14 лет. Методом простой рандомизации были сформированы две группы по 30 пациентов: основная группа, в которой дети получали при ОРВИ исследуемый препарат, и группа сравнения, где применялась только симптоматическая терапия. Исследуемый препарат назначали внутрь в лечебных дозах из расчета 50 мг/кг массы тела на 3 или 4 приема (в зависимости от суточной дозы) в течение 5–7 дней. При этом исключалось использование противовирусных препаратов (ремантадин и др.). Эффективность препарата оценивалась по срокам уменьшения симптомов интоксикации, катаральных явлений, клинических проявлений болезни, данных лабораторного исследования, свидетельствующим



ших об активности патологического процесса, элиминации вирусов из слизистой оболочки полости носа, данных иммунного статуса. Исследуемый препарат использовался в период лечения острых респираторных инфекций у пациентов, находящихся на стационарном и амбулаторном лечении в Научном центре здоровья детей РАМН. До лечения и сразу после окончания приема инозина пранобекс проводили определение вирусных антигенов в мазках носоглоточных смывов у всех наблюдавшихся пациентов иммунофлюоресцентным методом. Активность накопления вирусного антигена в организме больного ребенка оценивалась путем морфометрического анализа результатов иммунофлюоресцентного исследования, предложенной Л.С. Лозовской и соавт. [22]. В динамике до лечения и через 2 недели после окончания терапии острой респираторной инфекции проводили оценку показателей цитокинового статуса в сыворотке крови иммуноферментным методом (ELISA) — определение содержания IL 4, IL 5, IL 8, IL 12, определение уровней TNF α и IFN γ , растворимых мембранных рецепторов иммунокомпетентных клеток sCD4, sCD25, sCD30; исследовали антительный иммунный ответ определе-

нием в сыворотке крови уровней IgG, A, M методом лазерной нефелометрии и общего IgE методом ELISA с использованием коммерческих наборов реактивов. Нормативные значения исследуемых показателей были получены в лабораториях НИИ педиатрии Научного центра здоровья детей РАМН.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Этиология ОРВИ установлена у 93,2% больных, в том числе у половины детей выявлена смешанная вирусная инфекция. Преимущественно диагностированы грипп (в т.ч. грипп типа А1, А2, В), парагрипп, аденовирусная инфекция (преимущественно серотипы 1, 2, 5, 3, 6, 7). Повторное вирусологическое обследование детей после окончания лечения в обеих группах выявило сохранение различных респираторных вирусов, хотя в группе пролеченных инозином пранобекс отмечена тенденция к снижению числа тестируемых у них вирусов и частоты выявления смешанной респираторно-вирусной инфекции с 46,7 до 26,7% (табл. 1). Морфометрический показатель активности вирусной инфекции снизился в 1,2 раза.

Таблица 1. Динамика результатов вирусологического исследования смывов из носа и зева до и после лечения у наблюдаемых детей

Исследуемые группы	Вирусы	До лечения		После лечения	
		абс.	%	абс.	%
Основная группа, n = 30	Грипп А1	14	46,7	11	36,7
	Грипп А2	3	10	2	6,7
	Грипп В	1	3,3	1	3,3
	Парагрипп 1–3	10	33,3	10	33,3
	РС-вирус	6	20	5	16,6
	Аденовирусы	9	30	8	26,7
	Всего с подтвержденной респираторно-вирусной инфекцией	29	96,7	29	96,7*
	В том числе со смешанной	14	46,7	8	26,7
Группа сравнения, n = 30	Грипп А1	11	36,7	10	33,3 [#]
	Грипп А2	3	10	2	6,7
	Грипп В	1	3,3	1	3,3
	Парагрипп 1–3	15	50	12	40,0
	РС-вирус	5	16,6	5	16,6
	Аденовирусы	10	33,3	10	33,3
	Всего с подтвержденной респираторно-вирусной инфекцией	27	90,0	27	90,0*
	В том числе со смешанной	16	53,3	13	43,3*
Всего, n = 60	Всего с подтвержденной респираторно-вирусной инфекцией	56	93,3		
	В том числе со смешанной	30	50,0		

Примечание.

* — $p < 0,05$; # — $p < 0,01$ по сравнению с исходными данными (до лечения).



Результаты клинического мониторинга свидетельствуют о более легком течении острых вирусных инфекций у детей, получавших инозина пранобекс. Так, длительность лихорадки в группе сравнения была дольше, чем в основной группе, у всех пациентов — свыше 2 дней, а почти у трети — до 4 дней и более. В основной группе у 27 (90%) детей продолжительность лихорадки была не более 2-х дней (табл. 2).

Выраженность температурной реакции, катаральных симптомов и признаков интоксикации в обеих группах была практически одинаковой, однако их длительность в группе сравнения оказалась в 1,5–2 раза дольше ($p < 0,05$).

В таблицах 3, 4 представлена динамика показателей гемограммы и биохимических показателей крови у наблюдаемых детей.

Таким образом, в показателях крови не выявлено существенных изменений как у детей, получавших исследуемый препарат, так и у детей в группе сравнения ($p > 0,05$).

В табл. 5, 6 представлены результаты иммунологического исследования сыворотки крови. Через 10 дней после окончания приема препарата инозин пранобекс фармацевтической компании «Тева» и в период реконвалесценции острой вирусной инфекции у детей с бронхиальной астмой мы не выявили достоверной динамики иммуноглобулинов сыворотки крови (табл. 5).

Сывороточное содержание s-формы CD30 (sCD30), образующейся за счет протеолитического расщепления своей мембранной предшественницы, служит маркером присутствия CD30+ клеток [23]. Представление CD30+ связано с дифференцировочным и активационным этапом Т клеток человека, продуцирующих цитокины, характерные для Th2 клеток [24]. Средний уровень

растворимой молекулы sCD30 у всех наблюдавшихся детей был достоверно выше референсного уровня, также наблюдалась сопряженность уровня исследуемого показателя с тяжестью и длительностью течения болезни. Выявленный характер исходных изменений в содержании sCD4, sCD25 и sCD30 у обследованных детей отражает активацию Th2 лимфоцитов, характерную для атопии. Это свидетельствует о супрессии Th1 ответа, наиболее выраженной при длительном и тяжелом течении астмы. Выявленное в нашем исследовании снижение уровня sCD25 при достаточном или даже повышенном содержании хелперов (sCD4), характеризующем тяжесть аллергического процесса, отражается, прежде всего, на тех иммунных механизмах, которые в первую очередь необходимы для элиминации как аллергенов, так и инфекционных агентов: формировании специфического иммунного ответа, стимуляции нейтрофилов, макрофагов, NK клеток. Как видно из табл. 6, у всех детей, получавших инозина пранобекс, отмечалось достоверное повышение sCD4+, sCD25, IL 12 и IL 8 ($p < 0,05$) и уменьшение sCD30, TNF α ($p < 0,05$) после приема препарата. Отмечалась тенденция к незначительному понижению IL 4, IL 5 ($p > 0,05$). Выявлялось достоверно значимое увеличение концентрации IFN γ ($p < 0,001$), сохранявшееся и в период реконвалесценции ОРВИ (табл. 7). Вероятно, достигаемый применением инозина пранобекс терапевтический эффект при бронхиальной астме связан с активацией Th1 иммунного ответа, проявляемой повышением продукции IFN γ и IL 12, которые вызывают пролиферацию NK клеток, оказывающих противовирусное действие.

Оценка безопасности проводилась на основании учета нежелательных побочных явлений и отклонений лабора-

Таблица 2. Клиническая характеристика течения гриппа и других респираторных вирусных инфекций у наблюдаемых детей

Клинические проявления		Основная группа, n = 30		Группа сравнения, n = 30	
		абс.	%	абс.	%
Температурная реакция	> 38,5°C	1	3,3	1	3,3
	38,4–37,5°C	14	46,7	10	33,3
	< 37,5°C	15	50	19	63,3
Продолжительность лихорадки	1 день	6	20*	0	0
	до 2 дней	21	70	22	73,3
	до 4 и более дней	3	10*	8	26,7
Симптомы интоксикации (%/дни)	Головная боль	30	100/2*	30	100/5
	Слабость	30	100/2*	30	100/5
	Боли в мышцах	21	70/2*	26	87/4
Катаральные симптомы (%/дни)	Слезотечение	5	16,7/4	6	20/6
	Насморк	24	80/4	27	90/6
	Кашель	26	86,7/5	24	80/7
	Одышка	12	40/2	14	46,7/3

Примечание.

* — $p < 0,05$ по сравнению с группой сравнения. При характеристике симптомов интоксикации и катаральных симптомов в процентном соотношении через дробь указана длительность симптомов в днях.





Таблица 3. Динамика показателей гемограммы у детей с бронхиальной астмой до и после лечения

Показатели	Основная группа, n = 30		Группа сравнения, n = 30		
	Периоды наблюдения	до болезни (M ± m)	после болезни (M ± m)	до болезни (M ± m)	после болезни (M ± m)
Эритроциты		5,1 ± 0,4	4,9 ± 0,3*	5,5 ± 0,9	4,8 ± 0,6*
Гемоглобин		136,3 ± 6,7	132,7 ± 5,0*	138,5 ± 5,7	133,6 ± 5,1*
Лейкоциты		6,5 ± 1,2	7,0 ± 2,0*	6,8 ± 1,3	7,2 ± 1,5*
Нейтрофилы палочкоядерные		1	0	1	0
Нейтрофилы сегментоядерные		46,0 ± 1,4	44,5 ± 6,3*	44,0 ± 1,6	43,1 ± 2,3*
Лимфоциты		49,0 ± 2,4	49,8 ± 2,0*	50,0 ± 2,5	51,4 ± 2,1*
Эозинофилы		6,5 ± 1,9	4,5 ± 1,0*	6,0 ± 1,5	4,5 ± 1,5*
Базофилы		1	0,5*	1	0
Моноциты		6,6 ± 2,1	5,0 ± 2,3*	6,5 ± 2,0	5,7 ± 1,8*
Тромбоциты		255,4 ± 4,9	264,5 ± 4,8*	259,5 ± 3,8	265,4 ± 4,5*
Скорость оседания эритроцитов		5,7 ± 3,2	4,7 ± 2,5*	6,3 ± 3,3	4,9 ± 2,0

Примечание.

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

103

Таблица 4. Динамика биохимических показателей крови детей с бронхиальной астмой до и после лечения

Показатели	Основная группа, n = 30		Группа сравнения, n = 30		
	Периоды наблюдения	до болезни (M ± m)	после болезни (M ± m)	до болезни (M ± m)	после болезни (M ± m)
Билирубин общий, ммоль/л		10,5 ± 1,3	10,05 ± 1,06*	11,6 ± 1,5	11,0 ± 1,7*
Билирубин прямой, ммоль/л		2,05 ± 0,6	1,95 ± 0,1*	2,0 ± 0,3	1,9 ± 0,05*
АлАТ, МЕ/л		31,0 ± 3,6	29,3 ± 0,7*	32,0 ± 2,9	31,0 ± 3,3*
АсАТ, МЕ/л		27,0 ± 1,7	27,8 ± 1,1*	28,0 ± 2,2	28,5 ± 2,7*
Щелочная фосфатаза, МЕ/л		54,5 ± 6,3	55,0 ± 7,1*	55 ± 5,2	55,5 ± 5,4*
Глутаминтранспептидаза, МЕ/л		37,0 ± 2,0	37,7 ± 2,3*	36,3 ± 2,1	36,8 ± 2,0*
Креатинин, ммоль/л		54,25 ± 2,9	55,2 ± 3,3*	56,0 ± 2,7	56,2 ± 2,9*

Примечание.

* — $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными; АлАТ — аланинаминотрансфераза; АсАТ — аспаратаминотрансфераза.

торных показателей, принимая во внимание степень их выраженности, серьезность, длительность и возможную связь с приемом препарата. Выбывших из исследования по указанным выше критериям, в том числе в связи с нежелательными побочными явлениями не было. По результатам опроса у 1 больного отмечено возникновение жалоб на боли в животе и расстройство стула, но препарат не был отменен и более детальный расспрос выявил наличие других факторов, которые могли явиться причиной этих явлений. При применении инозина пранобекс побочных действий препарата отмечено не было, переносимость была хорошей.

Выводы

1. Применение инозина пранобекс способствует уменьшению проявлений острых вирусных инфекций и длительности симптомов при atopической бронхиальной астме у детей и предупреждает развитие вызываемых ими обострений бронхиальной астмы.
2. Достижимый применением препарата терапевтический эффект при бронхиальной астме может быть связан с активацией Th1 иммунного ответа, проявляемой повышением продукции IFN γ и IL 12, которые вызывают пролиферацию NK клеток, оказывающих противовирусное действие.

Таблица 5. Динамика концентрации иммуноглобулинов А, М, G и общего иммуноглобулина Е в сыворотке крови у детей до и после лечения

Дети	IgA М ± m, г/л		IgM М ± m, г/л		IgG М ± m, г/л		IgE М ± m, МЕ/мл	
	до	после	до	после	до	после	до	после
Основная группа, n = 30	1,47 ± 0,27	1,50 ± 0,29*	1,47 ± 0,29	1,51 ± 0,30*	11,29 ± 0,3	11,82 ± 3,0*	554,71 ± 41,5	486,63 ± 51,4*
Группа сравнения, n = 30	1,31 ± 0,45	1,32 ± 0,42*	1,67 ± 0,43	1,68 ± 0,45*	11,03 ± 0,39	11,1 ± 3,85*	604,33 ± 54,1	580,5 ± 55,1*
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.

Таблица 6. Динамика некоторых цитокинов и растворимых маркеров активации у детей до и после лечения

Дети	IL 4 М ± m, пг/мл		IL 5 М ± m, ЕД/мл		IL 12 М ± m, пг/мл		IL 8 М ± m, пг/мл		TNF α М ± m, пг/мл		sCD4+ М ± m, пг/мл		sCD25 М ± m, ЕД/мл		sCD30 М ± m, ЕД/мл	
	до	после	до	после	до	после	до	после	до	после	до	после	до	после	до	после
Основная группа, n = 10	30,96 ± 9,5	35,81 ± 9,2	68,13 ± 6,64	50,24 ± 4,75*	16,7 ± 3,6	18,2 ± 4,1*	34,58 ± 11,6	53,80 ± 15,6*	41,29 ± 13,5	22,77 ± 6,4*	1,53 ± 0,9	4,3 ± 1,5*	930,0 ± 123,5	1110,0 ± 156,9*	61,0 ± 5,3	56,8 ± 6,31*
Группа сравнения, n = 10	33,2 ± 10,1	33,64 ± 11,0	59,94 ± 3,98	57,13 ± 3,59	16,9 ± 3,8	17,1 ± 3,9	20,2 ± 7,5	38,1 ± 17,1*	34,33 ± 13,1	28,1 ± 11,3	14,1 ± 5,5	16,02 ± 6,2	696,0 ± 215,1	811,0 ± 230,12	63,96 ± 4,46	60,63 ± 4,12
Здоровые дети	20,8 ± 0,21		27,7 ± 0,22		25,6 ± 0,3		3,61 ± 0,42		3,03 ± 1,13		0,38 ± 0,01		823,0 ± 107,03		34,4 ± 0,3	

Примечание.

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

Таблица 7. Динамика концентрации IFN γ в сыворотке крови у детей до и после лечения ($M \pm m$)

Пациенты	Концентрация IFN γ , пг/мл ($M \pm m$)		
	до лечения	через 7 дней	через 15 дней
Основная группа, $n = 30$	$0,18 \pm 0,07$	$5,1 \pm 0,6^{* \#}$	$5,4 \pm 0,5^{* \#}$
Группа сравнения, $n = 30$	$0,13 \pm 0,04$	$0,9 \pm 0,1$	$1,3 \pm 0,1$
Здоровые дети		$9,6 \pm 0,9$	

Примечание.

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

3. Отмечаемое под влиянием препарата усиление продукции IFN γ способствует снижению активности Th2 клеток и вторично — уменьшению продукции sCD30, IL 4, IL 5, TNF α , IgE, снижению выраженности хемотаксиса эозинофилов, аллергического воспаления в бронхах и уменьшению клинических проявлений бронхиальной астмы.

Таким образом, в результате проведенного исследования доказана эффективность и безопасность инозина пранобекс (Изопринозин). Применение иммуномодулятора с про-

тивовирусной активностью в период острой респираторной инфекции у детей с atopической бронхиальной астмой способствует уменьшению длительности интоксикации и катаральных явлений, элиминации вирусных агентов. Прием данного препарата предотвращает развитие осложнений и обострение аллергической патологии на фоне острой респираторной инфекции. Мы считаем, что применение инозина пранобекс перспективно у детей с бронхиальной астмой и другими аллергическими болезнями, часто болеющих респираторными инфекциями.

105

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Busse W.W., Gern J.E. Viruses in asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1997; 100: 147–150.
- Fernandez-Benitez M. The role of infection in asthma // *J. Allergologia et Immunopathologia.* — 2001; 29 (3): 147–151.
- Gern J.E. Mechanism of virus-induced asthma // *J. Pediatr.* — 2003; 142: 9–14.
- Gern J.E., Busse W.W. Association of rhinovirus infections with asthma // *Clin. Microbiol. Rev.* — 1999; 1: 9–18.
- Балаболкин И.И. Бронхиальная астма у детей // *М.: Медицина.* — 2003. — 320 с.
- Coyle A., Bertrand C., Tsuyuki S. et al. // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* — 1996; 796: 97–103.
- Булгакова В.А., Балаболкин И.И., Сенцова Т.Б. Герпетическая инфекция у детей с аллергическими болезнями // *Детские инфекции.* — 2006; 5 (1): 18–21.
- Булгакова В.А., Зубкова И.В. Хламидийная и микоплазменная инфекции при atopической бронхиальной астме у детей // *Инфекционные болезни.* — 2008; 6 (3): 56–60.
- Намазова Л.С., Таточенко В.К., Алексина С.Г. и др. Вакцинация против гриппа, пневмококковой, менингококковой и НВ-инфекции часто болеющих детей (пособие для врачей) // *Педиатрическая фармакология.* — 2007; 4 (1): 67–81.
- Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика. Научно-практическая программа Союза педиатров России. — М., 2002. — 73 с.
- Костинов М.П. Вакцинация детей с нарушенным состоянием здоровья / *Практическое руководство для врачей.* — М.: Медицина для всех, 2000. — 117 с.
- Учайкин В.Ф., Шамшева О.В. Руководство по клинической вакцинологии. — ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 592 с.
- Земсков В.М. Иммуномодулирующие свойства препаратов инозина и их аналогов // *Успехи современной биологии.* — 1989; 107 (1): 69–78.
- Golebiowska-Wawrzyniak M., Markiewicz K., Kozar A. et al. Immunological and clinical study on therapeutic efficiency of inosine pranobex // *Pol. Merkurisc. Lek.* — 2005; 19: 379–382.
- Государственный реестр лекарственных средств. — М.: МЗиСР (интернет-версия www.drugreg.ru).
- Осидак Л.В., Зарубаев В.В., Образцова Е.В. и др. Изопринозин в терапии ОРВИ у часто болеющих детей // *Детские инфекции.* — 2008; 4: 35–41.
- Сергеев Ю.В., Малышев А.Ю., Сергеев А.Ю. Изопринозин в терапии больных atopическим дерматитом // *Иммунология, аллергология и инфектология.* — 1999; 1: 53–57.
- Milano S., Dieli M., Millott S. et al. Effect of isoprinosine on IL2, IFN-gamma and IL4 production in vivo and in vitro // *Int.J. Immunopharmacol.* — 1991; 13 (7): 1013–1018.
- Siwicki A.K., M. Morand, F. Pozet et al. Anti-Birnavirus Activity of Methisoprinol — in vitro Study with Infectious Pancreatic Necrosis Virus (IPNV) // *Acta Vet. Brno.* — 2002; 71: 543–547.
- Симованьян Э.Н., Денисенко В.Б., Григорян А.В. Часто болеющие дети: оптимизация программы лечения // *Педиатрия.* — 2007; 86 (3): 75–81.
- Соболева Л.Г., Комлев А.Д., Ласкин Г.М., Кузьяев А.И. Пневмония (Справочное пособие). — Санкт-Петербург: СПб МАПО, 2007. — 113 с.
- Лозовская Л.С., Ермаков М.К., Менемчиадис Г.И. и др. Хроническая врожденная Коксаки-вирусная инфекция и ее участие в этиологии аллергических болезней, выявляемых у детей // *Вопросы вирусологии.* — 1999; 6: 268–272.
- Новиков В.В., Караулов А.В., Барышников А.Ю. Растворимые формы мембранных антигенов клеток иммунной системы. — М.: МИА, 2008. — 256 с.
- Гущин И.С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. — М.: Фармус Принт, 1998. — 322 с.