

И.И. Балаболкин, И.В. Рылеева, Т.Б. Сенцова, Т.Н. Короткова

ПРИМЕНЕНИЕ ГЕПОНА У ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Авторы изучили терапевтическую эффективность Гепона у 30 детей с бронхиальной астмой (БА), часто болеющих острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ). Больные получили Гепон интраназально в течение 10 дней. У 73,3% детей с БА после лечения Гепоном было отмечено урежение эпизодов ОРВИ и связанных с ними обострений БА. Авторы подтвердили наличие у Гепона иммуномодулирующей, противовирусной и противовоспалительной активности.

Authors studied therapeutic efficacy of Hepon in 30 patients with bronchial asthma (BA) and history of frequent acute respiratory viral infections (ARVI). Patients received intranasal Hepon during 10 days. Reducing of ARVI frequency and reducing of ARVI-associated BA relapses occurred in 73,3% of patients treated by Hepon. Authors confirmed presence of immunomodulating, antiviral and anti-inflammatory activity in Hepon.

Современная концепция патогенеза аллергических болезней базируется на признании ведущей роли иммунных механизмов в их развитии, при этом одним из главных факторов развития аллергического процесса является повышенная активность Th2-лимфоцитов. Одним из перспективных направлений в иммунотерапии аллергических за-

болеваний является применение препаратов, снижающих активность Th2-лимфоцитов и повышающих активность Th1-лимфоцитов [1].

Иммуномодулирующая терапия не является этиотропным методом лечения при аллергических болезнях, тем не менее за последние годы иммуномодуляторы (ИМ) нашли свою нишу в терапии

аллергической патологии. Были определены показания для применения ИМ у детей с бронхиальной астмой (БА), к которым относят частые обострения воспалительных заболеваний ЛОР-органов, рецидивирующие бронхиты, пневмонии, частые острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), вызывающие обострения БА, снижение парциальных иммунных функций [2, 3]. Применение ИМ целесообразно при отягощении аллергического процесса проявлениями иммунной недостаточности (выявление хронического синусита, бронхита, рецидивирующей пиодермии, рецидивирующей герпетической инфекции) [2, 4, 5]. В этих случаях применение ИМ направлено на ликвидацию у больного с аллергическим процессом очага инфекции.

К подгруппе низкомолекулярных модуляторов, представляющих собой синтетические олигопептиды, относится Гепон, состоящий из 14 аминокислот. Препарат обладает иммуномодулирующим и выраженным противовирусным действием [1, 6, 7]. При применении Гепона у часто и длительно болеющих детей (ЧБД) было отмечено уменьшение частоты и тяжести течения ОРВИ в первые 3 месяца наблюдений [8]. Эффективность Гепона при инфекционных заболеваниях у детей с аллергической патологией до настоящего времени оставалась не исследованной.

Цель данной работы — изучить терапевтическую эффективность Гепона у детей с атопической БА, страдающих частыми ОРВИ.

Материалы и методы обследования

Под нашим наблюдением находились 30 детей с атопической формой БА в возрасте от 3 до 15 лет (основная группа). В 83,3% наблюдений БА сочеталась с другими аллергическими заболеваниями — круглогодичным аллергическим ринитом, поллинозом, атопическим дерматитом, пищевой и лекарственной аллергией. 7 (23,3%) детей имели легкое течение БА, 17 (56,7%) — среднетяжелое, 6 (20%) — тяжелое течение. Все пациенты относились к группе ЧБД, присоединение ОРВИ у них сопровождалось обострением БА. Количество обострений БА до лечения Гепоном варьировало от 4 до 15 раз в год, частота ОРВИ колебалась от 4 до 10 раз в год и в среднем составила $8,4 \pm 0,6$ раза за год. 16 больных с легким и среднетяжелым течением БА получали в качестве базисной терапии недокромил натрия или кромогликат натрия, все дети с тяжелым течением БА получали лечение ингаляционными глюкокортикостероидами в возрастных дозировках. При проведении больным кожного тестирования была выявлена поливалентная сенсibilизация.

24 ребенка находились в периоде ремиссии БА. У 6 детей перед началом лечения отмечались приступы удушья, признаки обструкции бронхов при аускультации легких и исследовании функ-

ции внешнего дыхания. Помимо базисной терапии и Гепона они получали лечение бронхолитиками (препараты теофиллина длительного действия, β_2 -агонисты короткого или длительного действия). Через несколько дней после начала лечения проявления бронхиальной обструкции уменьшились (у 2 детей) или полностью исчезли (у 4 детей).

Контрольную группу составили 10 детей с БА, получавших только базисную противовоспалительную терапию. У 2 детей отмечалось легкое течение БА, у 7 — среднетяжелое и у одного ребенка — тяжелое. Частота ОРВИ составила у этих детей в среднем $7,8 \pm 0,5$ раз в год. В течение 12 месяцев после лечения в основной и контрольной группах регистрировали число обострений БА и частоту интеркуррентных острых ОРВИ.

Гепон выпускается в виде стерильного лиофилизированного порошка белого цвета по 2 мг. В нашей работе Гепон в дозе 0,002 г разводили в 2 мл воды для инъекций и вводили интраназально по 5 капель в носовую ход 2 раза в день в течение 10 дней (после получения информированного согласия родителей).

До и после окончания лечения Гепоном проводили анализ показателей иммунного статуса:

1) оценка показателей цитокинового статуса в сыворотке крови с помощью иммуноферментного метода (ELISA) — определение содержания IL4, IL5, IL6, IL8, IL10 и растворимого рецептора для IL2 (sIL2), определение уровней TNF α и IFN γ ;

2) исследование содержания факторов миграции лейкоцитов в сыворотке крови с помощью иммуноферментного метода (ELISA) — определение уровня молекул межклеточной адгезии I типа (ICAM-1), E-селектина, содержания хемокина RANTES;

3) оценка антительного иммунного ответа в сыворотке крови — определение уровня IgG, A, M (методом радиальной иммунодиффузии по G. Mancini), общего IgE (иммуноферментным методом ELISA), уровней sIgA₁ и sIgA₂ в слюне (методом радиальной иммунодиффузии по G. Mancini).

Нормативные значения уровня IL и молекул адгезии получены в лаборатории клинической вирусологии и серологической диагностики НИИ педиатрии НЦЗД РАМН.

Проводимое вирусологическое исследование включало определение вирусных антигенов в мазках носоглоточных смывов иммунофлюоресцентным методом, исследование титра антител к вирусам гриппа А и В в сыворотке крови с помощью реакции торможения гемагглютинации; исследование уровней IgG и IgM к вирусам парагриппа, аденовирусам, респираторно-синтициальному вирусу в сыворотке крови — с помощью иммуноферментного анализа (ELISA).

Результаты и их обсуждение

Клинический эффект от применения Гепона был отмечен у 22 детей (73,3% случаев) и заключался в снижении частоты и длительности интер-

Таблица 1

Динамика частоты ОРВИ и обострений БА у детей под влиянием терапии Гепоном

Группы больных	До лечения		После лечения	
	частота ОРВИ	количество обострений БА	частота ОРВИ	количество обострений БА
Дети, получавшие Гепон (n=30)	8,4±0,6	9,1±0,5	5,3±0,5*	6,5±0,4*
Контрольная группа (n=10)	7,8±0,5	8,9±0,5	7,3±0,4	7,9±0,5

* $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

куррентных ОРВИ, уменьшении количества обострений БА. При легком течении БА клинический эффект был достигнут у 6 (87,3%), при среднетяжелом — у 13 (76,5%), при тяжелом — у 3 (59%) детей. Была выявлена обратная корреляционная зависимость между тяжестью течения БА и эффективностью лечения ($r=0,31$; $p < 0,05$). В контрольной группе клиническое улучшение через год отмечалось у 3 (30%) детей, что могло быть связано с воздействием базисной терапии.

У детей, получавших лечение Гепоном, уменьшение частоты ОРВИ произошло в среднем в 1,6 раза ($p < 0,05$), а обострений БА — в 1,4 раза ($p < 0,05$) (табл. 1). В контрольной группе детей с БА, получавших только базисную терапию, достоверного снижения заболеваемости ОРВИ отмечено не было. Наблюдалась тенденция к уменьшению частоты и тяжести приступов БА.

Однако через 6–8 месяцев после проведения курсового лечения Гепоном заболеваемость ОРВИ несколько возросла и была выше, чем в первом полугодии после назначения препарата. Очевидно, что при наличии хорошего клинического эффекта от проведения первого курса терапии Гепоном целесообразно повторить лечение через 6–8 месяцев.

При оценке иммунологических показателей у детей до применения Гепона были выявлены изменения, характерные для IgE-опосредуемых аллергических болезней. Нарушения в цитокиновом звене иммунитета проявлялись гиперпродукци-

ей IL4, IL5, IL8, TNF α , недостаточностью sIL2R, IL10, IFN γ в сыворотке крови.

После проведения курсового лечения Гепоном в цитокиновом статусе детей с БА отмечались позитивные изменения: наблюдалась нормализация уровня sIL2R ($p < 0,05$), снижение уровня IL4 ($p < 0,01$), IL5, IL8, TNF α ($p < 0,05$) (табл. 2).

Была установлена прямая корреляционная связь между снижением частоты ОРВИ и динамикой следующих показателей: IFN γ ($r=0,42$; $p < 0,05$), sIL2R ($r=0,28$; $p < 0,05$), IL4 ($r=0,24$; $p < 0,05$), TNF α ($r=0,29$; $p < 0,05$). Положительный клинический эффект от применения Гепона, выражающийся в уменьшении частоты и тяжести приступов БА, коррелировал с изменениями уровней IL4 ($r=0,30$; $p < 0,05$), IL5 ($r=0,26$; $p < 0,05$), IL8 ($r=0,24$; $p < 0,05$), IL10 ($r=0,27$; $p < 0,05$) IFN γ ($r=0,32$; $p < 0,05$). При нормальных значениях иммунологических показателей терапия Гепоном не оказывала на них никакого влияния.

В контрольной группе детей, получавших только базисную терапию, не было отмечено положительной динамики цитокинового профиля, за исключением тенденции к повышению уровней IFN γ и снижению концентрации IL4 ($p < 0,1$).

При анализе содержания факторов миграции лейкоцитов у ЧБД с БА было выявлено повышение уровня E-селектина, ICAM-1, RANTES как в основной, так и в контрольной группах по сравнению с нормой (табл. 3). У детей, получивших лечение Гепоном, было обнаружено снижение концентрации

Таблица 2

Динамика содержания цитокинов в сыворотке крови у детей с БА на фоне лечения Гепоном

Показатели	Дети, получавшие Гепон (n=30)		Контрольная группа (n=10)		Норма (n=15)
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
sIL2R, pg/ml	636,8±58,22	845,1±46,6*	698,3±62,14	658,4±55,24	823,0±107,0
IL4, pg/ml	49,87±2,09	38,15±1,8**	51,73±3,14	47,36±2,75	20,80±0,21
IL5, pg/ml	68,13±6,24	50,84±5,75*	59,44±5,18	56,13±3,58	27,7±0,22
IL6, pg/ml	26,86±2,55	29,51±3,14	24,32±2,86	25,43±3,79	32,30±0,41
IL8, pg/ml	35,12±2,96	25,73±3,12*	33,48±3,21	31,14±2,64	3,61±0,42
IL10, pg/ml	8,49±0,92	12,56±1,19*	9,86±1,13	9,54±2,76	19,01±2,11
IFN γ , pg/ml	4,58±0,45	6,82±0,51**	5,11±0,64	5,83±0,68	9,6±0,9
TNF α , pg/ml	28,13±2,48	21,96±1,85*	26,45±3,26	28,14±1,47	3,03±1,13

Здесь и в табл. 3: достоверность различия показателей в сравнении с исходными данными: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

Таблица 3

Динамика содержания некоторых факторов миграции лимфоцитов в сыворотке крови у детей с БА на фоне терапии Гепоном

Показатели	Дети, получавшие Гепон (n=30)		Контрольная группа (n=10)		Норма (n=15)
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
E-selectin, ng/ml	131,24±9,16	106,32±7,4*	130,85±8,37	129,39±9,55	63,7±0,58
ICAM-I, ng/ml	5,43±0,56	4,07±0,36*	5,07±0,42	5,28±0,59	2,28±0,84
RANTES, pg/ml	1542,8±96,4	1399,3±91,2	1498,4±87,5	1329,5±90,8	1195,3±93,6

Е-селектина и ICAM-1 в сыворотке крови ($p<0,05$), что могло свидетельствовать о снижении активности аллергического воспаления в слизистой оболочке дыхательных путей. Динамики этих показателей у детей контрольной группы отмечено не было. Установлена корреляционная зависимость между снижением уровня Е-селектина и положительным клиническим эффектом ($r=0,24$; $p<0,05$).

При исследовании содержания иммуноглобулинов в сыворотке крови у детей с БА до начала лечения Гепоном было выявлено снижение уровня IgA и повышение уровня IgE. После проведения курса терапии Гепоном наблюдалось повышение содержания IgA ($p<0,05$) и тенденция к снижению содержания IgE ($p<0,1$); в контрольной группе подобных изменений не отмечалось (рис. 1).

При анализе содержания в слюне sIgA₁ и sIgA₂ детей с БА, страдающих частыми ОРВИ, было выявлено снижение их уровней ($p<0,05$) (рис. 2). После лечения Гепоном отмечалось достоверное повышение концентрации sIgA₁ ($p<0,01$) и sIgA₂ ($p<0,05$). У больных контрольной группы этих изменений выявлено не было. Достигнутый клинический эффект от проведения терапии Гепоном коррелировал с повышением уровня sIgA₁ ($r=0,35$; $p<0,01$) и sIgA₂ ($r=0,26$; $p<0,05$).

С целью изучения персистенции респираторных вирусов в носоглотке детей, получавших лечение Гепоном, было проведено вирусологическое исследование путем выявления антигенов возбудителей в смывах из носоглотки в реакции непрямой иммунофлюоресценции с набором типоспецифических сывороток, содержащих антитела

к антигенам вирусов гриппа А, В, парагриппа, респираторно-синтициального вируса, аденовирусов. Антигены возбудителей определяли до и через 1 месяц после окончания лечения, учитывали наличие антигенов вирусов в диагностически значимых концентрациях. В табл. 4 представлены результаты указанных исследований. При вирусологическом обследовании, проведенном до назначения Гепона, у ЧБД с БА в основной и контрольной группах наиболее часто выявлялись антигены респираторно-синтициального вируса (у 40%) и вирусов гриппа (у 36,7%). Реже были обнаружены антигены вирусов парагриппа (33,3%) и аденовирусов (26,7%). Частота выявления антигенов вирусов гриппа и РС-вируса была в 2,5 раза выше у больных БА, чем у здоровых детей ($p<0,01$). Частота выявления антигенов вирусов парагриппа и аденовирусов в носоглотке у здоровых детей и у детей с atopической БА практически не отличалась. После лечения Гепоном отмечалось снижение обсемененности носоглотки вирусами гриппа с 36,7% до 20% и РС-вирусом — с 40% до 23,3% ($p<0,05$). Встречаемость антигенов вирусов парагриппа и аденовирусов также снизилась с 33,3% до 16,7% и с 26,7% до 16,7% соответственно.

Таким образом, терапия Гепоном в комплексном лечении БА у ЧБД оказала положительный клинический эффект в 73,3% случаев. Терапевтическое воздействие этого препарата заключалось в достоверном снижении частоты и длительности интеркуррентных ОРВИ в 1,6 раза, а также в уменьшении количества обострений БА в 1,4 раза.

Таблица 4

Динамика выявления вирусных антигенов у детей с БА на фоне лечения Гепоном

Вирусные антигены	Получавшие Гепон (n=30)				Контрольная группа (n=10)				Норма (n=15)	
	до лечения		после лечения		до лечения		после лечения		n	%
	n	%	n	%	n	%	n	%		
Грипп	11	36,7	6	20,0	4	40,0	3	30,0	4	13,3
Парагрипп	10	33,3	5	16,7	3	30,0	2	20,0	9	30,0
РС-вирус	12	40,0	7	23,3	4	40,0	4	40,0	5	16,7
Аденовирусы	8	26,7	5	16,7	2	20,0	3	30,0	6	20,0

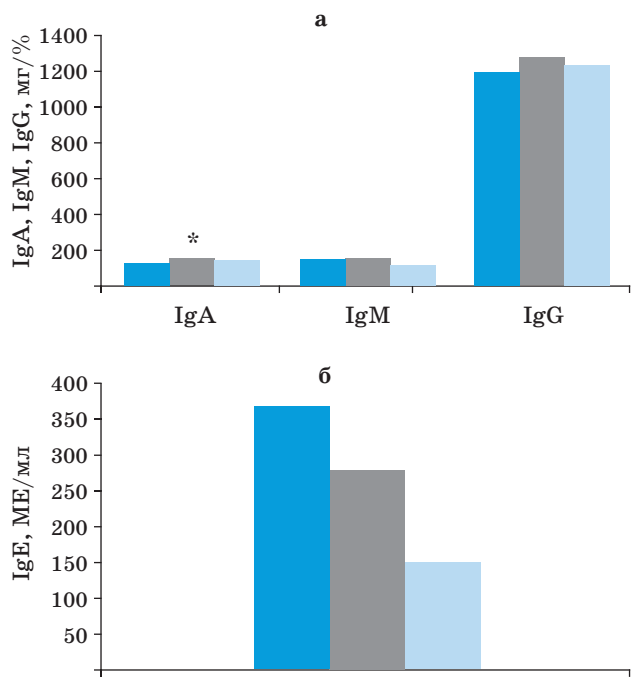


Рис. 1. Динамика содержания IgA, M, G (а) и IgE (б) в сыворотке крови у детей с БА на фоне терапии Гепоном. Здесь и на рис. 2: 1-й столбик — до лечения, 2-й столбик — после лечения, 3-й столбик — норма, * $p < 0,05$ при сравнении показателей с исходными данными.

При более легком течении БА клинический эффект достигался чаще, чем при тяжелом.

Клиническое улучшение в состоянии больных БА сопровождалось позитивными изменениями в иммунном ответе. После проведения курсового лечения Гепоном отмечались нормализация уровня sIL2R, снижение уровней IL4, IL5, IL8, TNF α , повышение содержания IL10, IFN γ . Положительный терапевтический эффект от применения Гепона коррелировал с позитивной динамикой показателей цитокинов, косвенно свидетельствуя о нормализующем воздействии препарата на соотношение Th1/Th2-лимфоцитов. У детей, леченых Гепоном, было обнаружено снижение концентрации E-селектина и ICAM-1 в сыворотке крови,

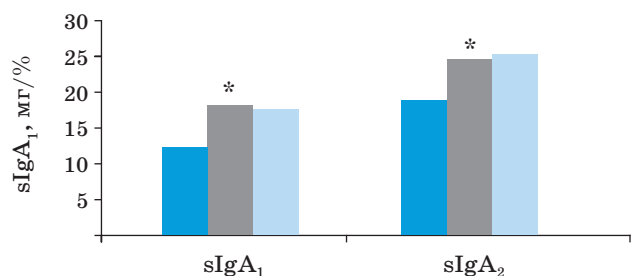


Рис. 2. Динамика содержания компонентов sIgA в слюне у детей с БА на фоне терапии Гепоном.

что косвенно указывало на снижение активности аллергического воспаления в дыхательных путях. После завершения курса лечения Гепоном наблюдались повышение уровня IgA и тенденция к снижению содержания общего IgE в сыворотке крови. Лечение Гепоном способствовало повышению в слюне уровней sIgA₁ и sIgA₂, содержание которых было снижено до начала лечения.

При вирусологическом обследовании до назначения Гепона у детей из носоглотки были выявлены антигены респираторно-синтициального вируса в 40% и вируса гриппа в 36,7% наблюдений, что указывает на повышенную персистенцию респираторных вирусов у часто болеющих ОРВИ детей с БА по сравнению со здоровыми детьми. После лечения гепоном отмечалось достоверное снижение обсемененности носоглотки вирусами гриппа до 20% и РС-вирусом до 23,3%. Полученные данные свидетельствуют о позитивном влиянии Гепона на иммунный ответ и его противовирусном действии у ЧБД с БА.

Заключение

Таким образом, результаты проведенного исследования указывают на целесообразность применения Гепона у ЧБД с БА. Гепон обладает иммуномодулирующим, противовирусным и противовоспалительным действием. Применение препарата у детей с atopической БА позволяет снизить частоту интеркуррентных ОРВИ и связанных с ними обострений БА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные иммуномодуляторы. Иммунология. 2000; 5: 4–7.
2. Балаболкин И.И. Бронхиальная астма у детей. М.: Медицина, 2003.
3. Столяров И.Д. Иммунодиагностика и иммунокоррекция в клинической практике. СПб.: Сотис, 2003.
4. Ляпунов А.В., Балаболкин И.И., Ботвиньева В.В. и др. Применение циклоферона в лечении детей с бронхиальной астмой. Педиатрия. 2002; 4: 62–67.
5. Сенцова Т.Б., Балаболкин И.И., Булгакова В.А., Короткова Т.Н. Острые респираторные вирусные инфекции и их про-

филактика у детей с atopическими болезнями. Вопр. совр. педиатрии. 2003; 2 (3): 8–17.

6. Атталаханов Р.И., Котлинский А.В., Холмс Р.Д. и др. Усиление образования антител под влиянием иммуномодулятора Гепона. Иммунология. 2003; 1: 9–11.

7. Котлинский А.В., Атталаханов Р.И., Холмс Р.Д. и др. Иммуноадъювантное действие структурных гомологов иммуномодулятора Гепона. Иммунология. 2003; 1: 12–15.

8. Кладова О.В., Харламова Ф.С., Щербакова А.А. и др. Эффективное лечение синдрома крупа с помощью иммуномодулятора Гепон. Педиатрия. 2002; 10 (3): 138–141.