

АЛГОРИТМ НАЗНАЧЕНИЯ ИММУНОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ИЗОЛИРОВАННОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ И ЕЕ СОЧЕТАНИИ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

В. И. Петров, Н. В. Малюжинская, О. В. Полякова

*Волгоградский государственный медицинский университет,
кафедра детских болезней педиатрического факультета*

Проведен анализ клинической эффективности иммунотропной терапии (ИТТ) иммуностимулирующим препаратом на основе бактериальных лизатов и сверхмалыми дозами антител к γ -интерферону человека афинно очищенными. Учитывая положительное влияние на основные клинические симптомы и течение заболевания, а также иммунологические показатели, разработан алгоритм выбора ИТТ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, иммунотропная терапия, алгоритм терапии.

ALGORITHM OF ADMINISTERING IMMUNOTROPIC THERAPY IN PATIENTS WITH ISOLATED CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND ASSOCIATED WITH BRONCHIAL ASTHMA

V. I. Petrov, N. V. Malyuzhinskaya, O. V. Polyakova

We analyzed clinical efficacy of immunotropic therapy based on bacterial lysates (IRS® 19) and ultra-low doses of affinity purified antibodies against human γ -interferon (Anaferon). We developed an algorithm of immunotropic therapy considering the positive effect on the major clinical signs and the course of the disease as well as immunological indicators.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma, immunotropic therapy, algorithm of therapy.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Разработать алгоритм назначения иммунотропного препарата для лечения больных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и ХОБЛ в сочетании с бронхиальной астмой (БА) в сочетании с общепринятой терапией в зависимости от иммунологических показателей.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена в дизайне простого открытого рандомизированного клинического исследования в клинике под руководством академика РАН, д. м. н., профессора В. И. Петрова. В исследование после проведения рандомизации было включено 120 пациентов в возрасте ($60,42 \pm 12,43$) лет с установленным диагнозом ХОБЛ (согласно рекомендациям GOLD, 2008) давностью не менее 1 года, имеющих функциональные изменения — объем форсированного выдоха за 1 секунду ($ОФВ_1$) не более 80 % и не менее 30 % от должных величин и соотношение $ОФВ_1$ к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) менее 70 %, добровольно подписавших согласие на участие в исследовании. На основании данных анамнеза, клинической картины и результатов лабораторного и инструментальных методов обследования был выставлен диагноз хронической обструктивной болезни легких среднетяжелой ($n = 24$) и тяжелой ($n = 6$) степени тяжести. Среди 30 пациентов с сочетанием ХОБЛ и БА в анамнезе первым дебютировала БА, причем у 28 пациентов (96,67 %) средняя продолжительность БА, протекавшей изоли-

рованно, составила 20 лет [2]. При ретроспективной оценке было установлено, что все пациенты в дебюте БА получали «неадекватную» терапию согласно рекомендациям GINA, 2009. В соответствии с данными анамнеза, клинической картины и результатов инструментального и лабораторного методов обследования был выставлен диагноз БА средней степени тяжести ($n = 11$) и тяжелого ($n = 19$) течения. Пациенты получали общепринятую терапию (ингаляционные бронходилататоры и ингаляционные глюкокортикостероиды) в соответствии с национальными рекомендациями по лечению ХОБЛ и БА.

В зависимости от результатов рандомизации все пациенты были разделены на 4 группы (по 30 человек каждая), в каждой из которых был назначен один из иммунотропных препаратов: группа 1 и 3 — иммуностимулирующий препарат на основе бактериальных лизатов (ИРС® 19, «Solvay Pharmaceuticals, S.A.S.», Франция) по 1 дозе препарата в каждый носовой ход 2 раза в день в течение 2 недель, а через 3 месяца назначался повторный курс данного препарата по вышеописанной схеме; группа 2 и 4: сверхмалые дозы антител к γ -ИФН человека афинно очищенные (Анаферон, «НПФ «Материя Медика Холдинг», Россия) по 1 таблетке 1 раз в день сублингвально в течение 3 месяцев.

Контроль проводимой терапии осуществлялся через 4, 12 и 24 недели на основании выраженности клинических симптомов (в баллах, от 1 до 3). Иммунологическое обследование включало иммунофенотипирование лимфоцитов ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD4^+/CD8^+$,

CD16+, CD22+), определение содержания ЦИК в сыворотке крови, функциональной активности фагоцитарного звена иммунитета (ФП, ФЧ, НСТ- и НСТ(П)-тест), состояния гуморального иммунитета (IgA, IgM, IgG, общего IgE), цитокинового профиля (ИЛ-5, ИЛ-8, γ ИФН) и проводилось исходно и через 4, 12 и 24 недели. Статистический анализ проводился с помощью с использованием пакета программ «Microsoft Office Excel 2007» и «Statistica 6.0» (Stat Soft, USA).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка эффективности терапии изучалась по динамике основных клинических симптомов: хронического кашля, отделяемой мокроты, степени выраженности одышки. Эти симптомы характерны не для всех больных ХОБЛ и могут изменяться ото дня ко дню, а также в течение одного дня (Чучалин А. Г., 2007). Исходно у всех пациентов, которые сформировали группы сравнения, симптомы по степени выраженности были сопоставимы между группами, они оценивались в баллах в дневниках пациентов.

Курсовая иммуностропная терапия (ИТТ) во всех группах пациентов оказалась эффективной и сопровождалась уменьшением степени выраженности кашля, улучшением качества мокроты, уменьшением степени выраженности одышки ($p < 0,05$). Только у пациентов с ХОБЛ в сочетании с БА имелись типичные приступы экспираторной одышки, которые купировались ингаляциями короткодействующих β_2 -агонистов, при ИТТ отмечено сокращение средней потребности в короткодействующих бронхолитиках ($p < 0,05$).

Одним из убедительных доказательств высокой клинической эффективности ИТТ является статистически значимое уменьшение частоты и тяжести обострений. ИТТ обоими препаратами приводила к сокращению числа обострений, требовавших госпитализации ($p < 0,001$) и среднего числа койко-дней пребывания в стационаре для лечения обострения ($p < 0,001$). На фоне приема ИТТ в сочетании со стандартной терапией среди пациентов с изолированной ХОБЛ и ХОБЛ в сочетании с БА отмечалось различие по тяжести обострений: увеличилось число обострений легкой степени тяжести, снизилась частота обострений средней и тяжелой степени тяжести. Кроме того, уменьшилась курсовая потребность в системных глюкокортикостероидах для внутривенного введения ($p < 0,001$).

Назначенная ИТТ оказала свое влияние не только на частоту обострений, но и на частоту острых респираторных инфекций (ОРИ). Во всех группах пациентов, получавших ИТТ, произошло уменьшение частоты ОРИ ($p < 0,001$), а также снижение частоты применяемых курсов антибиотикотерапии ($p < 0,001$) [1].

Наряду с изучением клинической эффективности ИТТ во всех изучаемых группах проводилось исследование динамики иммунологических показателей состояния клеточного, гуморального и фагоцитарного

звеньев иммунитета, циркулирующих иммунных комплексов и цитокинового профиля. Курсовая ИТТ ИРС®19 и Анафероном у пациентов с изолированной ХОБЛ приводит к достоверному снижению уровня лейкоцитов, лимфоцитов, абсолютного уровня CD3+лимфоцитов, относительного количества CD4+лимфоцитов, ИЛ-5, ИЛ-8, увеличению концентрации IgA, Ig G, ФП и уменьшению концентрации IgE, ЦИК, γ ИФН ($p < 0,05$), однако терапия Анафероном превосходит эффективность в отношении изучаемых показателей терапии ИРС®19 ($p < 0,05$). Курсовая ИТТ у пациентов с ХОБЛ в сочетании с БА продемонстрировала одинаковую эффективность в отношении субпопуляционного состава лимфоцитов, а также иммуноглобулинов, ФП, ЦИК, γ ИФН ($p < 0,05$). ИТТ ИРС®19 и Анафероном у пациентов с изолированной ХОБЛ и ХОБЛ в сочетании с БА оказывает существенное влияние на показатели иммунитета и приводит к смещению профиля лимфоидных клеток от Th2-клеток в сторону Th1-клеток.

Для прогнозирования эффективности терапии ИРС®19 при изолированной ХОБЛ и ХОБЛ в сочетании с БА методом дискриминантного анализа нами было установлено, что наиболее информативными являются следующие иммунологические показатели: IgE, НСТ(П), абсолютное количество CD8+, абсолютное количество лейкоцитов, ЦИК, CD8+, CD22+.

Окончательная дискриминантная модель содержала 7 переменных: IgE ($F = 6,91$; $p < 0,01$), НСТ(П) ($F = 3,28$; $p < 0,075$), CD8+, абс ($F = 1,35$; $p = 0,24$), Лейк ($F = 2,73$; $p < 0,11$), ЦИК ($F = 1,82$; $p < 0,18$), CD8+ ($F = 2,59$; $p < 0,11$), CD22+ ($F = 1,05$; $p < 0,3$). Однако полученная модель была статистически недостоверна ($F(7) = 3,01$; $p < 0,09$).

Были получены линейные дискриминантные функции (F_1 и F_2):

$$F_1 = -104,6 + 0,028 * \text{IgE} + 0,363 * \text{НСТ(П)} - 0,078 * \text{CD8, абс} + 0,021 * \text{Лейк} + 0,72 * \text{ЦИК} + 2,38 * \text{CD8} - 0,56 * \text{CD22},$$

$$F_2 = -111,77 + 0,024 * \text{IgE} + 0,256 * \text{НСТ(П)} - 0,084 * \text{CD8+, абс} + 0,022 * \text{Лейк} + 0,77 * \text{ЦИК} + 2,5 * \text{CD8} + 0,64 * \text{CD22}.$$

Первая классификационная дискриминантная функция (F_1) соответствовала группе пациентов с изолированной ХОБЛ и ХОБЛ в сочетании с БА с высокой клинической эффективностью ИРС®19, вторая (F_2) — с менее значительной эффективностью.

Эффективность полученной модели составила для первой группы 60 %, для второй группы — 91,4 (среднее = 80,7 %), что позволяет считать линейную дискриминантную функцию достаточной эффективной (табл. 1).

Дискриминантный анализ рассматриваемых переменных показал, что наиболее информативными для прогнозирования эффективности терапии Анафероном при изолированной ХОБЛ и ХОБЛ в сочетании с БА являются следующие иммунологические показатели: CD16+, ФЧ, IgE, CD4+, ИЛ-8, IgG, IgM.

Таблица 1

Дискриминантный анализ эффективности иммулотропной терапии ИРС®19 в группе пациентов с изолированной ХОБЛ и ХОБЛ в сочетании с БА

Группы	1-я (прогнозируемое состояние)	2-я (прогнозируемое состояние)	Всего
1-я (истинное состояние)	15 (60,0)	10	25
2-я (истинное состояние)	3	32 (91,4)	35
Всего	18	42	60

Окончательная дискриминантная модель содержала 7 переменных: CD16+ (F = 4,69; p < 0,03), ФЧ (F = 3,179; p < 0,08), IgE (F = 2,97; p < 0,08), CD4+ (F = 1,28; p < 0,26), ИЛ-8 (F = 1,21; p < 0,28), IgG (F = 3,12; p < 0,08), IgM (F = 1,23; p < 0,27). Полученная модель была статистически достоверна (F(3) = 2,69; p < 0,02).

Были получены линейные дискриминантные функции (F1 и F2):

$$F1 = -49,5 + 1,03 * CD16 + 8,91 * ФЧ - 0,006 * IgE + 1,12 * CD4 + 0,73 * ИЛ-8 - 1,68 * IgG - 1,75 * IgM,$$

$$F2 = -47,7 + 0,87 * CD16 + 7,88 * ФЧ - 0,0004 * IgE + 1,08 * CD4 + 0,83 * ИЛ-8 - 1,95 * IgG - 2,27 * IgM.$$

Первая классификационная дискриминантная функция (F1) соответствовала группе пациентов с изолированной ХОБЛ и ХОБЛ в сочетании с БА с высокой клинической эффективностью Анаферона, вторая (F2) — с менее значительной эффективностью.

Эффективность полученной модели составила для 1 группы 75,0%, для второй группы — 82,1% (среднее = 78,3%), что позволяет считать линейную дискриминантную функцию достаточной эффективной (табл. 2).

Таблица 2

Дискриминантный анализ эффективности иммулотропной терапии Анафероном в группе пациентов с изолированной ХОБЛ и ХОБЛ в сочетании с БА

Группы	1-я (прогнозируемое состояние)	2-я (прогнозируемое состояние)	Всего
1-я (истинное состояние)	24 (75,0)	8	32
2-я (истинное состояние)	5	23 (82,1)	28
Всего	29	31	60

На основании проведенного дискриминантного анализа эффективности ИТТ нами был разработан алгоритм выбора препарата в группах пациентов с изолированной ХОБЛ и ХОБЛ в сочетании с БА (рис.).

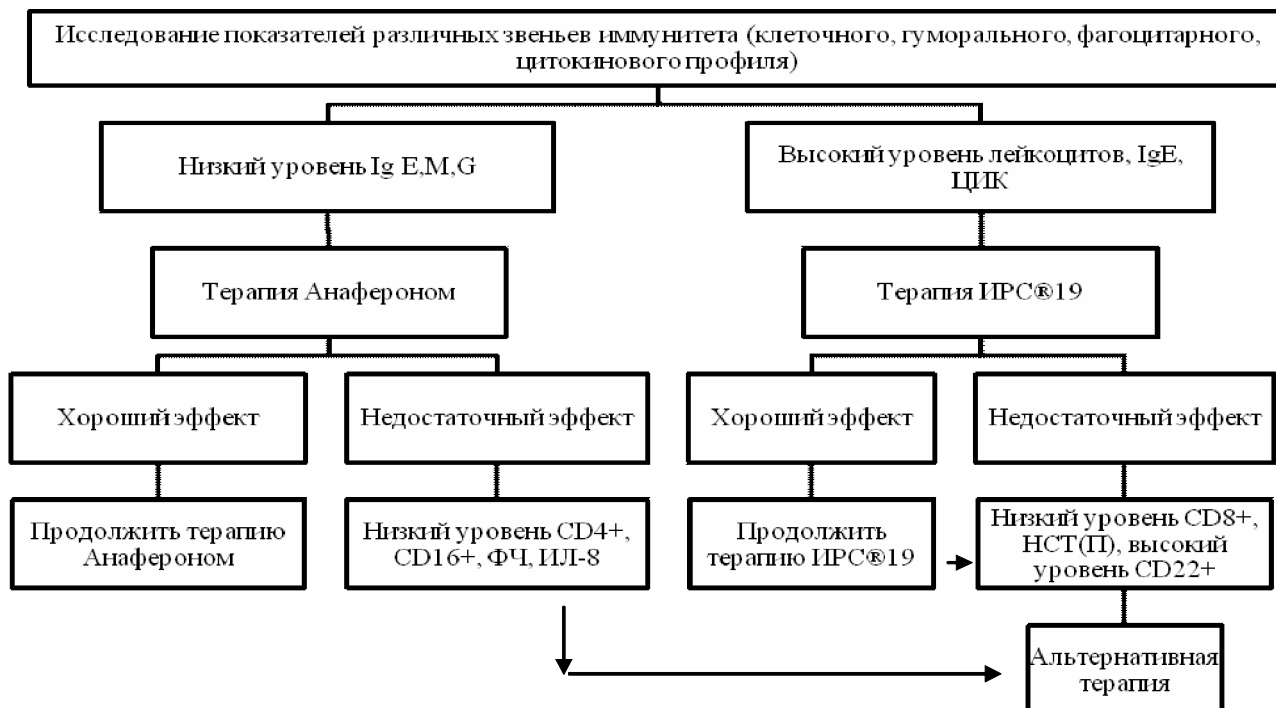


Рис. Алгоритм выбора иммулотропной терапии при изолированной ХОБЛ и при ХОБЛ в сочетании с БА

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования подтверждают необходимость включения иммулотропной терапии Анафероном и ИРС®19 при разработке стандар-

тов и протоколов ведения пациентов с изолированной ХОБЛ и ХОБЛ в сочетании с БА вне зависимости от степени тяжести заболеваний. При изменении таких иммунологических показателей, как CD16+, ФЧ, IgE,

CD4+, ИЛ-8, IgG, IgM, рекомендовать ИТТ Анафероном, а при изменении уровня IgE, НСТ(П), CD8+, CD22+, количества лейкоцитов, ЦИК рекомендовать ИРС®19 как препарат выбора.

2. Шмелёв Е. И. // CONSILIUM-MEDICUM. — 2005. — Т. 6, № 10. — С. 1—5.

ЛИТЕРАТУРА

1. Петров В. И., Полякова О. В., Малюжинская Н. В. и др. // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. — 2012. — № 1. — С. 21—23.

Контактная информация

Полякова Ольга Владимировна — ассистент кафедры детских болезней педиатрического факультета, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: olvlpolyakova@gmail.com

УДК 616.988.55-053.2

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ПРОВЕДЕНИЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ПРОТЕКАЮЩИХ С МОНОНУКЛЕОЗОПОДОБНЫМ СИНДРОМОМ У ДЕТЕЙ

Л. В. Крамарь, О. А. Карпукхина, А. А. Арова

*Волгоградский государственный медицинский университет,
кафедра детских инфекционных болезней*

В статье содержатся результаты собственных наблюдений за 211 детьми с мононуклеозоподобным синдромом. С использованием метода математического моделирования был разработан алгоритм проведения дифференциальной диагностики герпетических и респираторных вирусных инфекций, протекающих с клиникой мононуклеозоподобного синдрома у детей.

Ключевые слова: дифференциальная диагностика, мононуклеозоподобный синдром, инфекционный мононуклеоз, дети.

MATHEMATICAL MODEL FOR DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF DISEASES WITH A MONONUCLEOSIS-LIKE SYNDROME IN CHILDREN

L. V. Kramar, O. A. Karpukhina, A. A. Arova

The article provides the findings a follow-up of 211 children with a mononucleosis-like syndrome. Using the method of mathematical modeling we developed an algorithm for differential diagnostics of herpetic and respiratory viral infections clinically manifested as the mononucleosis syndrome in children.

Key words: differential diagnostics, mononucleosis-like syndrome, infectious mononucleosis, children.

Мононуклеозоподобный синдром (МНПС) является одним из наиболее часто встречающихся состояний у детей. Он включает в себя симптомы интоксикации, лимфаденопатию, гепатоспленомегалию, поражение носоглотки, изменения «белой» крови в виде лимфоцитоза с появлением атипичных мононуклеаров [1].

В практической педиатрии он наиболее часто однозначно трактуется как инфекционный мононуклеоз Эпштейн-Барр вирусной этиологии [2]. Однако мононуклеозоподобный синдром может сопровождать значительное число патологических состояний детского возраста, в том числе лейкозы и лимфопролиферативные заболевания, все герпетические инфекции, острые респираторные вирусные инфекции, некоторые паразитозы (токсоплазмоз), хламидиоз и т. д., что создает значительные трудности в проведении дифференциальной диагностики [3, 6].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Улучшение качества диагностики и лечения заболеваний, протекающих с мононуклеозоподобным синдромом у детей.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В период с 2009 по 2011 гг. на базе кафедры нами проводилось наблюдение за 211 детьми в возрасте от 1 до 15 лет, проходившими стационарное лечение в ГБУЗ «Волгоградская областная детская клиническая инфекционная больница».

Клиническое обследование детей проводилось на протяжении всего периода госпитализации, начиная с момента поступления до выписки. Лабораторные исследования включали в себя общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимические тесты, ИФА крови на Эпштейн-Барр вирус (ЭБВ), цитомегаловирус (ЦМВ), герпесвирусы I, II, VI типов, респираторные вирусы, ВИЧ-инфекцию.

Для построения математической модели мы использовали вычислительные методы, основанные на теории распознавания образов с логическим и вероятностным подходом. Для оптимизации альтернативной диагностики нами была использована методика неоднородной последовательной процедуры (НПП), разработанная А. А. Генкиным и Е. В. Гублером (1964) для применения в биологии и медицине [4, 5].