

ІМУНОКОРЕГУЮЧА ТЕРАПІЯ У ДІТЕЙ ІЗ ХРОНІЧНОЮ РЕВМАТИЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ

ІМУНОКОРЕГУЮЧА ТЕРАПІЯ У ДІТЕЙ ІЗ ХРОНІЧНОЮ РЕВМАТИЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ – Визначали вплив інозину пранобексу на показники загального аналізу крові, активності запального процесу, клітинної та гуморальної ланок імунітету, цитокінового профілю у пацієнтів із хронічною ревматичною хворобою серця віком від 11 до 17 років. Встановлено позитивний протизапальний ефект, стимулювальний та регуляторний вплив на Т-ланку імунітету, активізуючий вплив на противірусні механізми та нормалізуючу дію на рівень Ig E, ЦІК, імунорегуляторні процеси, що запобігає розвитку аутоімунних та алергічних процесів.

ИММУНОКОРЕГИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ РЕВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА – Изучали влияние инозина пранобекса на показатели общего анализа крови, активности воспалительного процесса, клеточного и гуморального звеньев иммунитета, цитокинового профиля у больных хронической ревматической болезнью сердца в возрасте от 11 до 17 лет. Установлено положительный противовоспалительный эффект, стимулирующее и регуляторное влияние на Т-звено иммунитета, активизирующее влияние на противирусные механизмы и нормализующее действие на уровень Ig E, ЦИК, иммунорегуляторные процессы, что предотвращает развитие аутоиммунных и аллергических процессов.

IMMUNOCORRECTIVE THERAPY IN CHILDREN WITH CHRONIC RHEUMATIC HEART DISEASE – Influence of inosine pranobex on complete blood count, inflammatory process, cellular and humoral immunity, cytokines levels in patients with chronic rheumatic heart disease aged 11 to 17 years was defined. The positive anti-inflammatory effect, stimulating and regulatory influence on T-immunity, activating effect on the antiviral mechanisms and restore the level of Ig E, CIC, immunoregulatory processes was shown that preventing development of autoimmune and allergic processes.

Ключові слова: хронічна ревматична хвороба серця, імунітет, інозин пранобекс, діти.

Ключевые слова: хроническая ревматическая болезнь сердца, иммунитет, инозин пранобекс, дети.

Key words: chronic rheumatic heart disease, immunity, inosine pranobex, children.

ВСТУП Етіотропна безперервна антибактеріальна терапія не забезпечує повного контролю над повторними епізодами стрептококової інфекції та формуванням вад серця у дітей із гострою ревматичною хворобою (ГРЛ) та хронічною ревматичною хворобою серця (ХРХС), що спонукає науковців до пошуку інших методів впливу на патологічний процес. За даними М. Г. Ілляш [4], ефективність безперервної профілактики дюрантними формами пеніциліну досягається лише у 45 % хворих на ревматизм, що, на думку автора, зумовлено токсико-алергічною та імунідепресивною дією препарату на тлі виснаження імунної системи.

Тому пошук ефективних методів впливу на патологічний процес у пацієнтів із ХРХС залишається актуальним на сьогодні. Деякі автори [3] вивчали вплив двотижневого курсу диклофенаку з наступним місячним курсом вобензиму на стан клітинного та гуморального імунітету у хворих із РХС. Відмічено відновлення деяких функцій клітинного імунітету після курсу диклофенаку, зменшення рівня ЦІК та про- і проти-

запальних цитокінів у 52 % хворих. Використання вобензиму дало змогу досягнути нормалізації рівня окремих цитокінів та Ig E у 86 % хворих.

Інші [9] з метою імунікорекції використовували імунофан в комплексному лікуванні та вторинній профілактиці ГРЛ. Було встановлено достовірне зменшення проявів кардиту: вальвуліту, перикардиту та поліпшення систолічної функції лівого шлуночка, активності запального процесу (СРБ, фібриногену), збільшення абсолютної кількості лімфоцитів CD3+, CD4+, IPI та відновлення імуноглобулінового спектра порівняно з контролем при використанні даного препарату. Імунофан мав позитивний вплив на цитокіновий профіль у 80 % хворих (проти 36 % в групі контролю). У 84 % хворих основної групи на тлі підтримувальних доз імунофану не відмічено загострень ревматичного процесу.

Обнадійливі дані отримано в останні роки при використанні статинів при ХРХС. Показано затримку прогресування аортального стенозу ревматичної етіології при використанні препаратів цієї групи [10].

Суперечливі літературні дані, які стосуються в основному ефективності імунокорегуючих препаратів у лікуванні ГРЛ та ХРХС в дорослого населення, спонукали нас до пошуку нових засобів лікування. Нашу увагу привернув препарат “Інозин пранобекс”, що володіє імунокорегуючою та противірусною активністю.

Інозин є метаболітом нуклеозиду аденозину [5]. Він володіє протизапальним ефектом, який направлений на пригнічення секреції прозапальних цитокінів (ФНП- α , ІЛ-1) та супероксидних радикалів. Інозин пранобекс складається з двох компонентів: активного – інозину та допоміжного, для підвищення доступності інозину для лімфоцитів. Синтетичні аналоги інозину, до яких належить гропрінозин, вважають універсальними імуномодуляторами з переважанням тимоміметичних ефектів. Гропрінозин активує проліферацію Т-лімфоцитів, Т-хелперів, NK-кілерів [7]. Препарат урівноважує баланс клітинної та гуморальної ланок імунітету, стимулюючи хемотаксичну та фагоцитарну активність моноцитів та макрофагів та підвищуючи продукцію інтерферонів. Сприяючи руйнуванню вірусної ДНК/РНК та пригнічуючи їх синтез, гропрінозин проявляє безпосередню противірусну дію. За тривалий термін використання препарату не було зареєстровано його серйозної побічної дії [5].

Показано ефективність гропрінозину в пацієнтів із часто рецидивними гострими респіраторними вірусними інфекціями на тлі імунодефіцитних порушень [7]. Встановлено, що при фізіологічній та сильній стимуляції спостерігали збільшення фагоцитуючої здатності макрофагів та моноцитів з активним викидом радикалів кисню та окису азоту. Гропрінозин активізує захисні противірусні реакції природженого імунітету завдяки стимуляції NK-кілерів, В-лімфоцитів та системи інтерферонів. Препарат стабілізує кількість Т-лімфоцитів, блокуючи ефекторну ланку імунної відповіді та запобігаючи розвитку аутоімунних та алергічних реакцій.

Завдяки імунотропним властивостям були спроби його використання при ревматологічних хворобах [12]. В останні роки ряд повідомлень стосуються його застосування при онкологічних захворюваннях [11].

Метою нашої роботи стало оцінити вплив інозину пранобексу на імунотропні ланки патогенетичного процесу у дітей з ХРХС для підвищення ефективності лікування та профілактики.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Під спостереженням знаходилося 62 дітей із ХРХС віком від 11 до 17 років. Контрольну групу склали 30 відносно здорових дітей.

Діагностику ХРХС проводили, враховуючи рвматичний анамнез та за наявності вади серця чи після-запального крайового фіброзу стулок клапанів серця. Всім хворим було проведено загальноприйняте клініко-лабораторне обстеження, електрокардіографію та ехокардіографію серця.

Клітинну ланку імунітету визначали за субпопуляціями Т- і В-лімфоцитів за допомогою реакції розеткоутворення з еритроцитами, на яких адсорбовані моноклональні антитіла проти рецепторів CD3+, CD4+, CD8+, CD22+, CD16+, використовуючи еритроцитарні діагностикуми ТОВ НВЛ "Гранум" (м. Харків). Гуморальну ланку імунітету визначали за вмістом імуноглобулінів А, М, G, Е за методом двосайтового імуноферментного аналізу з використанням специфічних антиглобулінових кон'югат. Циркулюючі імунні комплекси (ЦІК) визначали за методом, що ґрунтується на преципітації великоглобулярних імунних комплексів, які знаходяться в сироватці крові, високомолекулярним поліетиленгліколем з наступним обліком результатів прямою спектрофотометрією при довжині хвилі 450 нм. Вміст КГ визначали за методикою Н. А. Константинової та А. Ю. Кірсанова [6]. Визначали різницю оптичної щільності сироватки крові у веронал-мединаловому буфері (рН=8,6) при температурі 4° (КГ 1) та 37° (КГ 2). Визначали вміст прозапальних цитокінів (ФНП- α , ІЛ-8, ІФН- γ) та протизапальних цитокінів (ІЛ-4, ІЛ-10) у сироватці крові методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням тест-наборів ТОВ "Укрмед Дон", м. Донецьк, результати виражали в пг/мл.

Залежно від призначеного лікування усіх хворих поділили на дві репрезентативні за віком та статтю групи. Першу групу склали 28 хворих, які отримували традиційне комплексне лікування з використанням препаратів пролонгованого пеніциліну (біцилін-5, ретарпен), кардіотропні засоби, симптоматичне лікування. До другої групи увійшло 34 дітей, в комплексній терапії які отримували імуноотропний препарат інозину пранобексу – гропрінозин у вікових дозах. Тривалість терапії становила 3–4 тижні. Оцінку клінічних даних та імунологічних показників проводили на початку лікування та після закінчення курсу терапії гропрінозином.

Статистичну обробку результатів проводили, використовуючи програми "Microsoft Excel" та "Statistica – 6,0". Вірогідність середніх величин визначали за допомогою критерію Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Динаміку найзначиміших показників загального аналізу крові, показників активності запального процесу, клітинної та гуморальної ланок імунітету представлено в таблиці. До лікування вірогідної різниці між показниками обох груп не було.

Отримані дані вказують на позитивний вплив гропрінозину на досліджувані показники. Так, у пацієнтів

другої групи достовірно знижувалась кількість лейкоцитів ($p < 0,05$), рівень серомукоїду ($p < 0,05$) та церулоплазміну ($p < 0,01$) після курсу лікування, що вказує на позитивний вплив гропрінозину на активність запального процесу.

У першій групі хворих, які отримували традиційне лікування, спостерігали незначну активацію клітинної ланки імунітету, що проявлялася у вірогідному підвищенні рівнів CD3+ та CD22+ ($p < 0,05$). Тоді, як при використанні в комплексному лікуванні гропрінозину спостерігали достовірне підвищення не лише вказаних показників ($p < 0,001$ та $p < 0,05$ відповідно), а й зростання CD16+ ($p < 0,01$), CD4+ ($p < 0,001$), CD8+ ($p < 0,01$) та зниження імунорегуляторного індексу ($p < 0,05$). Після проведеного курсу лікування такі показники клітинної ланки імунітету, як CD3+, CD4+ та CD8+ у другій групі хворих були достовірно вищими за аналогічні показники першої групи. Показник CD16+ (НК-клітини) після курсу лікування був вірогідно вищим ($p < 0,01$) у пацієнтів другої групи, які отримували гропрінозин, що вказує на активацію захисних противірусних реакцій.

Вплив традиційного лікування на показники гуморальної ланки імунітету проявлялися у зниженні рівня Іg G ($p < 0,05$) та ЦІК ($p < 0,05$), тоді як при використанні в комплексному лікуванні гропрінозину відмічено не тільки вірогідне зниження Іg G ($p < 0,05$) та ЦІК ($p < 0,01$), а й суттєве зниження Іg E ($p < 0,001$), що має важливе значення при запобіганні розвитку аутоімунних та алергічних реакцій. Використання гропрінозину мало позитивний вплив і на рівень кріоглобулінів, що проявлялося у достовірному зниженні показника ($p < 0,001$) після курсу лікування.

Після традиційного курсу лікування спостерігали достовірне зниження ФНП- α ($p < 0,01$) та рівня ІЛ-10 ($p < 0,01$), тоді як у групі хворих, які отримували гропрінозин спостерігали не лише вірогідне зниження вказаних показників ($p < 0,001$ та $p < 0,05$ відповідно), а й зниження ІЛ-4 ($p < 0,01$) та підвищення рівня ІФН- γ ($p < 0,05$). Показники ФНП- α , ІЛ-4, ІЛ-8 після проведеного курсу лікування з використанням гропрінозину були достовірно нижчими ($p < 0,05$), ніж аналогічні показники після проведення традиційного курсу терапії, тоді як рівень ІФН- γ був вірогідно вищим ($p < 0,05$) після курсу терапії у другій групі хворих, що свідчить про активацію противірусної дії. Літературні джерела також вказують на активацію ІФН- γ під впливом гропрінозину [7]. Під його дією відбувається активація НК-клітин, що спостерігали у наших хворих (підвищення рівня CD16+), цитотоксичних Т-лімфоцитів та макрофагів, які беруть участь у руйнуванні вірусів та вірус-інфікованих клітин [2, 8].

Побічних ефектів при використанні гропрінозину нами не було виявлено.

Отримані результати співпадають з даними інших дослідників [1], які використовували гропрінозин при гострому коронарному синдромі, який перебігав на тлі хламідійної і герпесвірусної персистенції і показали достовірне збільшення кількості лімфоцитів, перш за все за рахунок збільшення числа CD8+ лімфоцитів, зниження імунорегуляторного індексу, зростання кількості В-лімфоцитів. Було встановлено, що гропрінозин зменшує дестабілізуючий вплив герпесвірусів та хламідій на перебіг атеросклеротичного процесу. В інших дослідженнях показано, що застосування гропрінозину у хворих на часто рецидивні

Таблиця. Динаміка клінічних, біохімічних та імунологічних показників крові у дітей з ХРХС (M±m)

Показник	Контрольна група, n=30	Традиційне лікування, n=28			Традиційне лікування + гропрінозин, n=34			
		до	після	p	до	після	p	p ¹
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	5,98±0,48	6,39±0,38	6,62±0,47	>0,05	7,60±0,69	5,55±0,29	<0,05	>0,05
ШОЕ, мм/год	5,32±0,98	5,12±0,57	6,33±1,23	>0,05	8,58±3,58	6,00±0,34	>0,05	>0,05
Серомукоїд, од.	0,17±0,09	0,22±0,02	0,20±0,01	>0,05	0,29±0,05	0,18±0,01	<0,05	>0,05
Церулоплазмін, мг/л	233,53±9,54	376,50±21,31	353,67±9,37	>0,05	393,30±25,47	302,08±14,70	<0,01	<0,01
CD3+, %	60,27±1,35	50,03±1,18	53,45±1,12	<0,05	49,64±1,32	56,79±0,98	<0,001	<0,05
CD22+, %	10,27±0,39	14,42±0,67	16,94±0,77	<0,05	14,30±0,96	17,14±0,60	<0,05	>0,05
CD16+, %	13,93±0,34	13,48±0,40	13,24±0,31	>0,05	13,29±0,32	14,50±0,18	<0,01	<0,01
CD4+, %	39,33±0,74	33,78±0,87	34,65±0,63	>0,05	33,29±1,04	37,79±0,54	<0,001	<0,01
CD8+, %	20,67±0,68	16,02±0,67	16,18±0,50	>0,05	15,59±0,83	18,36±0,56	<0,01	<0,01
CD4+/CD8+	1,95±0,05	2,17±0,06	2,14±0,05	>0,05	2,24±0,07	2,05±0,05	<0,05	>0,05
Ig A, г/л	1,77±0,10	2,09±0,11	1,93±0,05	>0,05	2,01±0,08	1,83±0,11	>0,05	>0,05
Ig M, г/л	1,29±0,13	1,30±0,17	1,46±0,07	>0,05	1,38±0,06	1,33±0,05	>0,05	>0,05
Ig G, г/л	12,61±0,76	14,95±0,71	12,77±0,54	<0,05	14,25±0,83	12,44±0,46	<0,05	>0,05
Ig E, 10 ³ Од/л	80,69±7,05	311,00±66,76	168,13±27,09	<0,05	281,11±35,66	111,20±11,67	<0,001	>0,05
ЦІК, ум.од.	68,42±19,32	195,30±22,13	136,47±10,12	<0,05	189,36±27,44	103,15±13,20	<0,01	<0,05
КГ 1, ум.од.	608,35±17,45	642,00±22,38	604,63±28,12	>0,05	593,82±13,23	586,46±20,94	>0,05	>0,05
КГ 2, ум.од.	578,53±22,60	487,13±25,61	506,31±18,00	>0,05	434,27±28,71	558,46±21,49	<0,01	>0,05
КГ 1-КГ 2, ум.од.	29,82±11,32	154,88±25,65	98,31±17,40	>0,05	159,64±17,07	28,92±6,36	<0,001	<0,01
ФНП-α, пг/мл	11,55±2,62	127,27±10,62	74,83±8,27	<0,01	124,07±17,93	42,77±5,30	<0,001	<0,05
ІЛ-4, пг/мл	26,39±2,63	103,71±7,77	88,53±7,45	>0,05	106,31±8,38	68,47±5,80	<0,01	<0,05
ІЛ-8, пг/мл	19,72±1,87	44,52±4,51	40,21±1,09	>0,05	38,55±1,79	35,03±1,87	>0,05	<0,05
ІЛ-10, пг/мл	35,88±2,39	110,83±29,85	45,45±5,03	<0,05	81,80±12,16	53,76±2,85	<0,05	>0,05
ІФН-γ, пг/мл	6,52±2,48	7,93±0,84	7,33±0,58	>0,05	8,05±1,19	12,06±1,59	<0,05	<0,05

Примітки: 1. p – достовірність показників до та після лікування;
2. p¹ – достовірність показників обох груп після лікування.

респіраторні вірусні інфекції на тлі вторинних імунодефіцитних порушень стабілізувало число регуляторних Т-лімфоцитів, які блокують ефекторну ланку імунної відповіді, що попереджає розвиток аутоімунних та алергічних реакцій [7].

ВИСНОВКИ Використання гропрінозину в комплексному лікуванні ХРХС у дітей мало позитивний протизапальний ефект, який відображався у зниженні кількості лейкоцитів, рівня серомукоїду, церулоплазміну, ФНП-α, ІЛ-4, ІЛ-10; стимулюючий та регуляторний вплив на Т-ланку імунітету, що проявлявся активацією CD3+, CD4+, CD8+ та зниженням імунорегуляторного індексу; активізуючий вплив на протівірусні механізми через підвищення продукції ІФН-γ та НК-клітин та нормалізуючий вплив на рівень Іg E, ЦІК, імунорегуляторні процеси.

Встановлені імунокорегуючі механізми дії гропрінозину попереджають розвиток аутоімунних та алергічних процесів, що дасть можливість підвищити ефективність лікування, попередити розвиток прогресування вад серця у дітей з ХРХС.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Белоцерковская Е.Н. Иммуномодулирующая терапия при остром коронарном синдроме, протекающем на фоне хламидийной и герпесвирусной персистенции / Е. Н. Белоцерковская // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения : материалы конференции "Современная кардиология – от науки к практике" 30.09-1.10.2008, г.Феодосия. – 2008. – Т. 144, часть V. – С. 109.
- Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология: пособие для студентов, врачей-интернов, иммунологов, аллергологов, врачей лечебного профиля всех специальностей / Г. Н. Дранник. – 4-е издание, доп. – К., 2010. – 568 с.
- Ілляш М. Г. Лікування хворих на ревматичні вади серця / М. Г. Ілляш, Г. А. Мотюк, Г. І. Гавриленко // Український ревматологічний журнал. – 2007. – № 3 (29). – С. 74.

4. Ильяш М. Г. Ревматизм: актуальные проблемы диагностики и лечения / М. Г. Ильяш, Е. Н. Сергиенко // Украинский ревматологический журнал. – 2001. – № 3–4 (5–6). – С. 39–41.

5. Инозин, производный пуринов – натуральный высокоэффективный иммуномодулирующий агент у трудных больных с нарушениями в иммунной системе / О. А. Мынбаев, И. Б. Манухин, В. Н. Царев [и др.] // Новости медицины и фармации. – 2010. – № 19 (342). – С. 10–13.

6. Константинова Н. А. Криоглобулины и патология / Н. А. Константинова. – М. : Медицина, 1999. – 176 с.

7. Чоп'як В. В. Эффективность гропрінозину у хворих на часто рецидивуючі гострі респіраторні вірусні інфекції на тлі імунодефіцитних порушень / В. В. Чоп'як, Г. О. Потьомкіна // Новости медицины и фармации. – 2011. – № 4 (354). – С. 12–15.

8. Чоп'як В. В. Лекції з клінічної імунології для практичних лікарів / В. В. Чоп'як, Г. О. Потьомкіна, А. М. Гаврилюк. – Львів, 2010. – Ч. 1. – 226 с.

9. Якубовська І. О. Імунокорекція та імунопрофілактика у хворих на хронічну ревматичну хворобу серця / І. О. Якубовська, О. Р. Сарапук // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения / Современная кардиология – от науки к практике: научно-практ. конференц., г.Феодосия, 30.09-1.10.2008 : материалы конференц. – 2008, Т. 144, ч. V. – С. 159–160.

10. Hydroxymethylglutaryl coenzyme-A reductase inhibitors delay the progression of rheumatic aortic valve stenosis: a long term echocardiographic study / F. Antonini-Canterin, E. Leballi, R. Enache [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2009. – Vol. 63. – P. 1874–1879.

11. Oral inosiplex in the treatment of cervical condylomata acuminata: a randomized placebo-controlled trial / S. Georgala, A. S. Katoulis, A. Beton [et al.] // BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology. – 2006. – № 113. – P. 1088–1091.

12. The treatment of rheumatic diseases with inosiplex: clinical and immunomodulating effects of inosiplex in rheumatic diseases / H. Becker, E. Loers, K. Helmke, K. Federlin // Immun. Infect. – 1986. – № 3. – P. 93–99.

Отримано 26.06.12