

Ю.В. СЕРГЕЕВ,
В.С. МАЛЫШЕВ,
А. Ю. СЕРГЕЕВ
Медицинский центр
Управления делами
Президента Российской
Федерации,
Москва
Институт аллергологии
и клинической иммунологии,
Москва

УДК 616 .5-001/-002-08

ИЗОПРИНОЗИН В ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

В последние годы одним из перспективных направлений на пути повышения эффективности терапии и профилактики многих заболеваний является применение иммунокорректирующих средств и методов. Поиск и оценка клинической эффективности новых иммуномодуляторов, а также изучение их влияния на основные иммунорегуляторные клетки ($CD4^+$ - и $CD8^+$ лимфоциты) является актуальной практической задачей [1,3,5,6].

Среди иммуномодуляторов применяющихся в настоящее время особый интерес представляет изопринозин. Препарат согласно данным литературы рассматривается как один из эффективных современных синтетических иммуномодуляторов лишенных серьезных побочных эффектов [6].

Изопринозин¹ (син. модимунал, инозиплекс, метизопринол, инозин, пронабекс) представляет собой многомoleкулярный комплекс димепранол-4-ацетатами-нобензоата и инозина. Препарат относится к иммуномодулирующим средствам с противовирусной активностью.

Иммуномодулирующее действие изопринозина 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. Изопринозин усиливает фагоцитарную активность макрофагов, нормализует продукцию интерлейкинов и интерферона [8,9].

Изопринозин нашел применение при инфекциях, вызванных вирусом простого герпеса, подо-

стром склерозирующем панэнцефалите, а также других вирусных инфекций, сопровождающихся иммуносупрессией (ветряная оспа, опоясывающий лишай, корь, и др.).

Имеются сообщения об успешном применении изопринозина при лечении контагиозного моллюска, вирусных бородавок, гнездной алопеции и др. заболеваний [4,12].

Изопринозин применялся в ряде стран, в том числе США, Канаде, Франции в лечении и профилактике СПИДа, особенно на его ранних доклинических стадиях проявления [7,11,12].

Таким образом, изопринозин достаточно широко и давно используется в мире как иммуностимулирующий препарат при заболеваниях, сопровождающихся иммунодефицитным состоянием. Данных по клиническому применению изопринозина при атопическом дерматите (АД) нами в доступной литературе не обнаружено.

Материал и методы. В работе проанализировано лечение и профилактика больных АД проведенное нами лично в амбулаторных условиях в режиме активного динамического наблюдения на протяжении 3-7 лет. Изопринозин применили у 40 больных АД, среди них у 11 мужчин и 29 женщин в возрасте от 16 до 73 лет. Давность заболевания варьировала от 2 до 52 лет. У 36 процесс носил распространенный характер, у 4 – локализованный, при этом у 15 диагностировалась эритемато-сквамозная, у 7 – лихеноидная, у 6 – пруригоподобная и у 12 больных – экзематозная формы.

Все больные АД ранее получали разнообразное лечение, включающее антигистаминные препараты, седативные средства, антибиотики, витамины, кортикостероидные мази, не приведшие к существенным результатам.

Основными клиническими показаниями к применению изопринозина явились хроническое, рецидивирующее течение, нередко осложненное вторичной инфекцией (чаще пиодермической и вирусной этиологии), а также различные варианты нарушения иммунного статуса.

Изопринозин назначался внутрь ежедневно по 500 мг. 2 раза в сутки в течение 7-10 дней. У ряда больных подобные курсы повторяли дважды с 10 дневным перерывом. Кроме того, при резко выраженных явлениях воспаления присоединяли короткими курсами в 3-4 дня антигистаминные препараты – диазолин или фенкарол. Наружное лечение осуществляли общепринятыми средствами.

Исследование иммунного статуса включало подсчет лейкоцитов и определение содержания мононуклеарных клеток на счетчике частиц ZBIC-1000 (Coultronics, Франция). Определение содержания в крови Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов и субклассов CD4⁺ и CD8⁺ Т клеток проводили на проточном цитофлуориметре FACS Calibur. Митогенный ответ на конканавалин А

исследовали в микрореакции бласттрансформации, модифицированной в лаборатории иммунологии Центральной клинической больницы Медицинского центра.

Результаты лечения оценивались по общепринятой схеме: а) состояние клинического излечения; б) значительное улучшение; в) улучшение ; г) отсутствие эффекта; д) ухудшение. Оценивали ближайшие и отдаленные результаты лечения.

Результаты и обсуждение

Как видно из таблицы 1 у 31 (77,5%) из 40 пролеченных изопринозином получен выраженный клинический эффект (клиническое выздоровление и значительное улучшение), улучшение у 4 (10%) и у 5 (12,5%) больных применение препарата осталось без эффекта. Ухудшение от проводимой терапии не отмечали. Переносимость лечения у всех больных была хорошей, побочных эффектов не наблюдали. Результаты клинических анализов крови и мочи после лечения не выявили какой-либо патологии.

Таблица 1

Результаты применения изопринозина в зависимости от клинической формы АД

Клиническая форма		Эффективность лечения			
		клиническое выздоровление	значительное улучшение	улучшение	без эффекта
Эритемато-сквамозная		4	8	2	1
Лихеноидная		3	4	-	-
Пруригоподобная		-	2	2	2
Экзематоидная		1	9	-	2
ВСЕГО	абс	8	23	4	5
	(%)	(20)	(57,5)	(10)	(12,5)

Клинический эффект от проводимой терапии изопринозином проявлялся довольно быстро – на 2-й – 4-й день приема медикамента, и выражался в уменьшении зуда, островоспалительных явлений, регрессе вторичной инфекции.

Результаты лечения препаратом оказались более благоприятными при распространенных поражениях, чем при локализованных (75% и 50%, соответственно). Несколько лучше результаты получены у лиц молодого возраста (80%-67%-64%, соответственно при распределении по возрастным группам), а также у мужчин (91% и 65,5% соответственно у мужчин и женщин). Начало за-

болевания, так же как и длительность течения АД не оказывали существенного влияния на эффективность терапии.

Результаты отдаленных наблюдений показали, что число обострений у 22 (58%) больных уменьшилось, а продолжительности ремиссии оказались более длительными у 80%. У 5 (16%) они сохранялись от 3 до 5 месяцев, у 11 (35%) – от 6 до 11 месяцев и были более года у 9 (29%) больных. Сроки ремиссии не удлинились у 6 (19%) больных. Данная клиническая группа характеризовалась наиболее тяжелым, рецидивирующим течением торпидным ко всякой терапии.

Эффективность изопринозина в определенной степени зависела от клинической формы заболевания. Наилучшие результаты получены у больных с лихеноидной – 7 (100%), а также экземато-

идной у 9 (75%) и эритемато-сквамозной – 11 (73%) формой заболевания. Менее эффективным оказался препарат при пруригоподобной форме – 2 (33%) больных (Табл. 1).

Таблица 2

Параметры иммунного статуса у больных АД до и после лечения изопринозином (M±m)

Группа обследованных	IgE	Иммуноглобулины г/л			Лимфоциты	Т-лимфоциты		В-лимфоциты		CD4 ⁺ лимфоциты		CD8 ⁺ лимфоциты		Индекс CD4 ⁺ /CD8 ⁺
		кЕ/л	A	M	G	в мкл	в мкл	%	в мкл	%	в мкл	%	в мкл	
До лечения (n=28)	386,17	2,14	2,23	15,92	1968	1125	57,8	268,4	13,26	902	45,89	433,7	20,75	2,79
	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	560,3	0,99	0,9	3,82	611	361	8,97	204,4	7,12	270,1	11,03	270,7	7,59	2,13
	(28)	(23)	(23)	(23)	(28)	(26)	(27)	(25)	(26)	(26)	(28)	(26)	(28)	(26)
После лечения (n=28)	645,3	2,39	2,23	15,77	2246	1406	62,65	243,7	11,44	1084	46,82	542,6	23,92	2,37
	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	957,5	1,07	0,93	3,33	585	490	10,5	114,3	4,96	409,6	11,65	238,3	9,5	1,37
	(28)	(25)	(25)	(25)	(29)	(28)	(29)	(28)	(29)	(26)	(28)	(26)	(28)	(26)

Изучение влияния изопринозина на параметры иммунного статуса проведено у 28 больных АД. Как видно из таблицы 2 после проведенного лечения в иммунном статусе отмечено достоверное (p < 0,05) повышение уровня IgE, а также количества Т и CD8⁺ лимфоцитов. На этом фоне отмечена тенденция к снижению числа В-лимфоцитов и индекса CD4⁺/CD8⁺. Кроме того, нами с использованием критерия Стьюдента (t – критерий) изучено терапевтическое воздействие изопринозина на параметры иммунного статуса. Количественно терапевтическое воздействие определялось как

$$\Delta = \frac{\sum n_i - 1 (x_i - y_i)}{n}$$

Где n – объем выборки,
x_i – значение параметра после лечения,
y_i – значение параметра до лечения
i – больного.

Как видно из таблицы 3 установлено достоверное (p < 0,05) повышение общего количества

лимфоцитов, Т – лимфоцитов (абс. в мкл и %), CD4⁺-лимфоцитов. Уровень IgE также оказался повышенным. Все другие изменения параметров иммунного статуса были недостоверными.

Применение изопринозина оказалось примерно одинаково эффективным при всех иммунологических вариантах заболевания [2,10] соответственно в 75-71-77-80% наблюдений. Последнее подтверждает универсальное действие препарата при АД.

Таким образом, анализ результатов впервые примененного метода лечения АД изопринозином свидетельствует о том, что этот иммуномодулятор можно рекомендовать для лечения большинства клинических форм заболевания. Метод отличается хорошей эффективностью, переносимостью, небольшой длительностью применения и особенно удобен в амбулаторной практике. Отдаленные результаты лечения характеризуются уменьшением числа рецидивов заболевания, а так же удлинением сроков ремиссии. Препарат обладает выраженным иммуностимулирующим действием направленным на Т-клеточное звено иммунитета, в частности на CD4⁺- и CD8⁺-лимфоциты.

Таблица 3

Иммуно-логические параметры	IgE	Иммуноглобулины г/л			Лимфоциты	Т-лимфоциты		В-лимфоциты		CD4 ⁺ - лимфоциты		CD8 ⁺ - лимфоциты	
		А	М	G		в мкл	в мкл	%	в мкл	%	в мкл	%	в мкл
Статистические значения D	кЕ/л (ln)												
Число наблюдений	26	21	21	21	28	26	27	25	26	24	26	24	26
среднее	234	0,22	-0,03	-0,16	279,57	257,21	3,70	-29,75	-2,15	215,17	0,07	142,75	3,61
дисперсия	566690	0,87	0,50	24,52	463057	250729	81,98	43631,9	56,61	217099	198,07	59472	62,40
ст. отклонение	753 (0,55)	0,93	0,70	4,95	680,48	500,72	9,05	208,88	7,52	465,93	14,07	243,8	7,89
медиана	28	0,08	-0,28	258,5	108,55	2	8,88	-0,5	88,41	-1,5	187,05	3,5	-0,51
значение t	1,59 (2,56)	1,08	-0,22	-0,15	2,17	2,61	2,12	-0,71	-1,45	2,26	0,02	2,86	2,33
уровень значимости p	0,13 (0,02)*	0,29	0,82	0,87	0,03*	0,01*	0,04*	0,048	0,15	0,03*	0,97	0,008*	0,02*

Примечание: * — достоверное воздействие, $p < 0,05$.

Полученные данные могут служить критериями отбора больных АД для назначения препарата, а также быть надежными лабораторными критериями контроля за иммунокорректирующей терапией и прогнозом.

Литература

1. Потеекаев Н.С., Сергеев Ю.В., Зимин Ю.И. Иммунокорректирующая терапия заболеваний кожи, Методические рекомендации Москва, 1989
2. Сергеев Ю. В. Иммуные механизмы патогенеза и обоснование дифференцированных подходов к терапии и профилактике атопического дерматита. Автореф. дисс. докт., М, 1990.- 42 с.
3. Benson EM. Immune modulation in HIV infection: fact or fantasy?// J. Acquir Immune Defic Syndr 1993; 6 (Suppl 1): S61-7.
4. Berth-Jones J, Hutchinson PE. Treatment of alopecia totalis with a combination of inosine pranobex and diphencyprone compared to each treatment alone.// Clin Exp Dermatol 1991; 16 (3): 172-5.
5. Daniluk J, Kandefer-Szerszen M. Isoprinosine and levamisole as stimulators of interferon production in blood leukocytes of patients with alcoholic liver cirrhosis.// Arch Immunol Ther Exp 1997; 45 (2-3): 183-7.
6. De Simone C, Famularo G, Giacomelli R, Tzantzoglou S. Inosine pranobex in the combination therapy of HIV infection.// Pharmacol Res 1992; 26 Suppl 2: 60-1.
7. Forthal DN. Inosine pranobex for preventing AIDS in patients with HIV infection [letter; comment]. // N Engl J Med 1991; 324 (7): 491-2.
8. Milano S, Dieli M, Millott S, Miceli MD, Maltese E, Cillari E. Effect of isoprinosine on IL-2, IFN-gamma and IL-4 production in vivo and in vitro. // Int J Immunopharmacol 1991; 13 (7): 1013-8.
9. Pedersen BK, Tvede N, Diamant M, Gerstoft J, Bagge Hansen M, Haahr PM, Hording M, Kappel M, Klokke M, Soeberg B, et al. Effects of isoprinosine treatment of HIV-positive patients on blood mononuclear cell subsets, NK- and T-cell function, tumour necrosis factor, and interleukins 1, 2, and 6. // Scand J Immunol 1990; 32 (6): 641-9.

10. Sergeev Y.V., Malyshev V.S., Ushakova T.I. et al. Immunological classification of atopic dermatitis : a key for immunomodulation therapy. // JEADV, 1995
11. Tay SK. Efficacy of inosine pranobex oral therapy in subclinical human papillomavirus infection of the vulva: a randomized double-blinded placebo controlled study. // Int J STD AIDS 1996; 7 (4): 276-80.
12. Teglbjaerg LL, Kroon S, Sandstrom E, Moestrup T, Hansson BG, Vestergaard BF. Effect of isoprinosine on HIV antigenaemia. //Aids 1992; 6 (2): 199-201.
13. Thiers BH. Isoprinosine treatment of alopecia areata.// J Invest Dermatol 1991; 96 (5): 72S-73S.