

А.В.Караулов, Э.В.Климов

ИЗМЕНЕНИЯ ГУМОРАЛЬНЫХ И СЕКРЕТОРНЫХ ФАКТОРОВ ЗАЩИТЫ ПРИ ИММУНОТЕРАПИИ ЧАСТО И ДЛИТЕЛЬНО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ

ММА им. И.М.Сеченова, санаторий им. Орджоникидзе, Сочи

CHANGES OF HUMORAL AND SECRETORY DEFENDING FACTORS AGAINST
IMMUNOTHERAPY OF CHILDREN BEING FREQUENTLY ILL

A.V.Karaulov, E.V.Klimov

Summary

Clinical and immunological efficiency of immunotherapy with thymus and bone marrow peptides, Ribomunyl, IRS 19 and their combination was assessed in 370 children being frequently ill in the near (12 months) and remote periods. In contradistinction to the thymus and bone marrow peptides a long-term positive influence of Ribomunyl alone and in combination with IRS 19 on the synthesis of IgA, SIgA and saliva lyzosome was shown, especially in the children with recurrent respiratory infections. A necessity of the immunologic monitoring in children frequently being ill was marked not only for systemic immunity but also for local (mucous) one.

Резюме

У 370 часто болеющих детей проведена оценка клинико-иммунологической эффективности иммуно-терапии тимогеном, миелопидом и их комбинацией, а также рибомунилом, ИРС19 и их комбинацией в ближайшей (12 мес) и отдаленной (36 мес) перспективе. В отличие от тимусного и костномозгового пептидов показано долгосрочное позитивное влияние рибомунила и его комбинации с ИРС19 на синтез IgA, SIgA и лизоцима слюны, особенно у детей дошкольного возраста, имеющих очаги хронических инфекций носоглотки. Отмечена необходимость иммунологического мониторинга не только системных, но и секреторных факторов иммунитета у часто болеющих детей.

К часто и длительно болеющим традиционно относят детей, заболеваемость которых респираторными инфекциями превышает 5–6 раз в год и, как правило, сопровождается транзиторными, корригируемыми отклонениями в защитных системах организма. К предрасполагающим медико-биологическим факторам, приводящим к частым эпизодам заболеваний у детей, относят возраст матери, токсикозы во время беременности, недоношенность, гнойно-септические заболевания в периоде новорожденности, аномалии конституции и перинатальное поражение ЦНС [4,5].

Первичная вирусная инфекция, являющаяся ведущим этиологическим фактором рецидивирующих респираторных инфекций (РРИ), нарушает местную иммунную защиту, что проявляется не только в повреждении поверхности слизистой оболочки, разрушении мерцательных эпителиальных клеток, увеличении продукции слизи и изменении ее реологических свойств, появлении рецепторов на поверхности эпителиальных клеток, которые благоприятствуют проникновению бактерий, но и в снижении фагоцитарной активности макрофагов и лейкоцитов и гуморальных факторов защиты. Поэтому вирусная инфек-

ция часто осложняется бактериальной инфекцией, которая у детей раннего возраста проявляется в виде ринофарингитов рецидивирующего течения благодаря иммунологической незрелости, сочетающейся с гипертрофией лимфоидной ткани. Иммунная реакция детей значительно различается в зависимости от возраста; на первых этапах развития отмечается преобладание гуморальных факторов с постепенным формированием системы местного иммунитета. Учитывая закономерности становления системы защиты ребенка, наличие критических периодов в ее развитии, следует особенно осторожно подходить к назначению и оценке иммунотропных препаратов, чтобы не нарушить естественный ход иммунных реакций, приняв за патологию их физиологические изменения [1].

Часто болеющие дети (ЧБД) — это чрезвычайно гетерогенная по составу группа и у них не всегда удастся выявить патогномичные изменения со стороны основных показателей иммунной системы и решающую роль имеют показатели местного иммунитета. Определение динамики этих показателей может быть решающим фактором в определении тактики иммунотерапии, которая достаточно эффективно

уже используется в педиатрии [2,4]. Ранее нами была обоснована необходимость комбинированного применения ряда иммуномодуляторов и показана их клиническая эффективность у ЧБД [3].

В этой работе определена клинико-иммунологическая эффективность лечения с использованием иммуномодуляторов с учетом их влияния на показатели гуморальных и секреторных факторов иммунной системы ЧБТ.

Под нашим наблюдением находилось 370 часто и длительно болеющих детей разных возрастных групп (1-я группа 3–6 лет, 2-я группа 7–11 лет) и 4 нозологических подгрупп (с очагами хронической инфекции — подгруппа А, с обструктивным синдромом без отягощенной — подгруппа Б и с отягощенной атопической наследственностью — подгруппа В, с последствиями перинатального поражения ЦНС — подгруппа Г), леченных различными иммуностропными лекарственными средствами как в ближайшей (3–12 мес), так и отдаленной (36 мес) перспективе. Для исследования отбирались дети, частота РРИ у которых превышала 6 раз в год. В качестве контроля наблюдались 76 ЧБД от 3 до 11 лет, которым для профилактики РРИ назначали мультивитаминные препараты в течение 3 мес в осенне-зимне-весенний период.

В качестве иммунотерапевтических средств были использованы:

- тимоген — из расчета 100 мкг внутримышечно, 1 раз в сутки, на курс 10 инъекций, через день;
- миелопид — из расчета 3 мкг в сутки, на курс 6 инъекций;
- комбинация инъекций тимогена и миелопида;
- рибомунил (комплекс бактериальных рибосом *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae* и мембранных протеогликанов *Klebsiella pneumoniae*) — курс лечения 6 мес;
- ИРС19 (бактериальный лизат 19 наиболее распространенных возбудителей респираторных инфекций для интраназального применения) — по 1 ингаляции в обе ноздри 2 раза в сутки в течение 2 мес;
- комбинация рибомунила и ИРС19.

Клинический статус включал в себя определение частоты респираторных заболеваний и число эпизодов антибиотикотерапии (АБТ) за контрольный период. Оценка гуморальных и секреторных показателей иммунной системы включала определение концентрации сывороточных иммуноглобулинов основных классов методом иммунотурбидиметрии (*Boehringer Mannheim-Hitachi 911*) с помощью набора реагентов *Tina-Quant IgA, IgG, IgM*; уровень SIgA и лизоцима — методом РИД в модификации Е.В.Чернохвостовой с помощью моноспецифических сывороток к секреторному компоненту и тяжелым цепям молекулы IgA.

Отдаленные результаты иммунотерапии оценивались на основании анкетирования родителей ЧБД и

контрольного иммунологического обследования через 36 мес от начала лечения. Анкетирование включало оценку клинического эффекта проведенного лечения по итогам каждого календарного года от начала лечения (количество респираторных инфекций за год и частота применения АБТ).

Как было указано, в исследовании принимали участие дети, заболеваемость которых РРИ была не менее 6 раз в год. Под влиянием иммунотерапии тимогеном у ЧБД обеих возрастных групп уменьшилась частота и длительность респираторной заболеваемости, более отчетливо у детей с последствиями перинатального поражения ЦНС, причем данный результат был сопоставим с эффектом мультивитаминных препаратов, которые принимали ЧБД контрольной группы. В то же время инъекции тимогена обусловили снижение эпизодов АБТ только у дошкольников в отличие от ЧБД школьного возраста и контрольной группы. Лучшие результаты по снижению частоты АБТ были зарегистрированы у ЧБД с очагами хронической инфекции, среди которых число детей, получавших антибиотики менее 4 раз за контрольный период, было в 2,5 раза больше (83%), чем у детей в данной подгруппе, пролеченных мультивитаминами (28%).

Под воздействием иммунотерапии миелопидом был получен удовлетворительный клинический эффект, прогрессирующий по мере роста детского организма — наилучшие результаты у детей 7–11 лет. ЧБД с очагами хронической инфекции обеих возрастных групп меньше болели респираторными заболеваниями и у них реже применялась АБТ, что значительно превысило результаты лечения в контрольной группе. Только у дошкольников с последствиями перинатального поражения ЦНС, получавших мультивитамины, был зарегистрирован сопоставимый результат по частоте заболеваемости РРИ и числу эпизодов АБТ с результатами лечения миелопидом.

Клинический эффект комбинированной терапии тимогеном и миелопидом проявлялся в уменьшении частоты и длительности респираторной заболеваемости и снижении эпизодов АБТ у ЧБД обеих возрастных групп, особенно с очагами хронической инфекции, и существенно превышал результаты терапии ЧБД контрольной группы, принимавших мультивитамины (рис.1,2).

Монотерапия рибомунилом привела к снижению частоты и длительности респираторной заболеваемости чуть в большей степени у ЧБД дошкольного возраста. В нозологических подгруппах у всех ЧБД с очагами хронической инфекции (у 67% детей с обструктивным синдромом с отягощенной и у 75% с не отягощенной атопической наследственностью) частота РРИ не превысила 4 эпизодов за весь период наблюдения, значительно превосходя эффективность лечения в контрольной группе (29, 27 и 28% соответственно). В отличие от высоких результатов иммунотерапии тимогеном и миелопидом, а также их

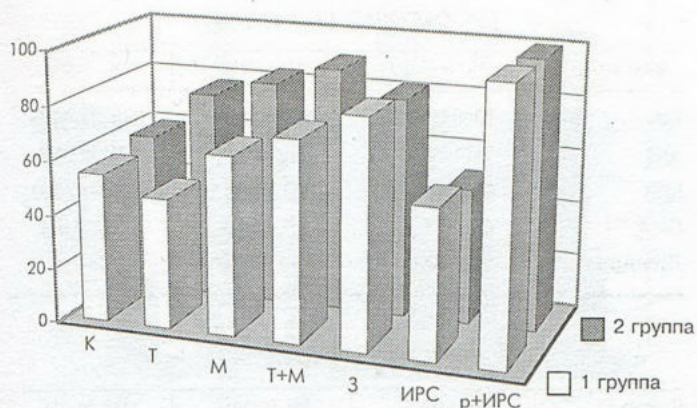


Рис.1. Количество ЧБД, частота РРИ у которых не превысила 4 раз в год (%).

комбинации у ЧБД с последствиями перинатального поражения ЦНС эффективность лечения рибомунилом была менее выразительной, особенно при сравнении с результатами группы контроля (75 и 74% соответственно). У ЧБД школьного возраста лучшие результаты были зафиксированы в подгруппах с обструктивным синдромом с отягощенной и неотягощенной атопической наследственностью — 80 и 75% соответственно. Снижение эпизодов АБТ было зарегистрировано в обеих возрастных группах с очагами хронической инфекции, причем данный результат существенно превышал таковой в контрольной группе, в которой лишь у 25% детей частота применения АБТ не превысила 4 раз за весь период мониторинга.

Клинический эффект иммунотерапии ИРС19 выражался в уменьшении частоты РРИ у ЧБД обеих возрастных групп, что было сопоставимо с результатами лечения детей контрольной группы, принимавших мультивитаминные препараты. В то же время у всех обследованных детей дошкольного возраста с очагами хронической инфекции частота РРИ была менее 4 эпизодов за весь период наблюдения, тогда как в группе контроля аналогичный результат был зафиксирован лишь у каждого третьего пациента.

Комбинированная иммунотерапия рибомунилом и ИРС19 привела к значительному уменьшению частоты и длительности респираторной заболеваемости и снижению эпизодов АБТ во всех возрастных группах и нозологических подгруппах, особенно у ЧБД с очагами хронической инфекции и с обструктивным синдромом с отягощенной и не отягощенной атопической наследственностью, существенно превысив результаты лечения детей контрольной группы, принимавших мультивитаминные препараты.

Иммунологический эффект терапии тимогеном был достаточно стереотипен у ЧБД обеих возрастных групп, однако ни в одной подгруппе не было отмечено его позитивного воздействия на исследуемые показатели.

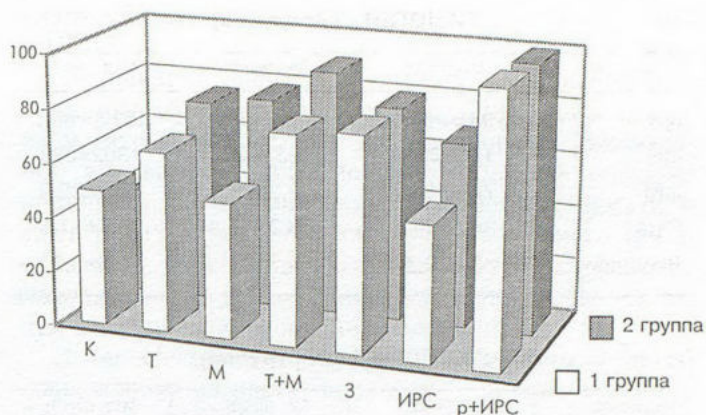


Рис.2. Количество ЧБД, число эпизодов антибиотикотерапии у которых не превысила 4 раз в год (%).

Напротив, под влиянием инъекций миелопида был зафиксирован прирост синтеза сывороточного IgA у детей школьного возраста (до 6 мес), особенно у ЧБД с очагами хронической инфекции, у которых увеличение данного показателя наблюдалось на протяжении всего мониторинга ($p < 0,05$).

Комбинированная иммунотерапия тимогеном и миелопидом не оказала существенного воздействия на уровни секреторных факторов защиты, в то же время значения сывороточного IgA имели выраженную тенденцию к росту у дошкольников, однако за счет заметной вариации данного показателя в группе достоверного превышения исходного значения отмечено не было.

В отличие от тимусного и костномозгового пептидов и их комбинации монотерапия рибомунилом оказала несколько отсроченное пролонгированное влияние как на синтез сывороточного, так и секреторного IgA (см. таблицу). Кроме этого, у ЧБД школьного возраста были отмечены повышенные значения IgG при сравнении с результатами до лечения на 6–9-м месяце наблюдения ($p < 0,05$). В

Таблица

Влияние иммунотерапии тимусным и костномозговым пептидами и бактериальными иммуномодуляторами на исследуемые показатели (достоверные изменения при сравнении с результатами до лечения, $p < 0,05$, выделены чертой)

КОНТРОЛЬНАЯ ГРУППА (1-я группа)			
Показатель	МО (n=48)	M6 (n=40)	M12 (n=40)
IgA	100,4±57,7	114,5±81,7	149,3±119,2
IgG	1254±251	1218±216	1237±232
IgM	83,0±52,1	73,1±31,1	85,6±39,3
SIgA	30,8±12,9	38,2±13,6	40,6±11,8
Лизоцим	3,5±1,2	5,3±4,0	5,4±3,9

ТИМОГЕН (1-я группа)

Показатель	МО (n=52)	М6 (n=50)	М12 (n=45)
IgA	98,0±56,6	130,7±80,1	132,3±85,1
IgG	1208±212	1233±263	1302±283
IgM	72,4±31,7	69,2±28,3	80,2±35,9
SIgA	34,6±11,8	36,7±12,8	39,7±11,6
Лизоцим	3,8±1,4	4,7±2,7	5,8±2,8

МИЕЛОПИД (2-я группа)

Показатель	МО (n=22)	М6 (n=20)	М12 (n=19)
IgA	72,0±15,6	<u>173,5±39,8</u>	186,8±71,3
IgG	1446±181	1442±174	1459±186
IgM	68,6±13,5	71,7±9,5	76,9±9,2
SIgA	45,0±7,8	49,8±14,6	46,9±15,0
Лизоцим	3,9±2,0	6,7±2,9	6,0±1,9

ТИМОГЕН + МИЕЛОПИД (1-я группа)

Показатель	МО (n=33)	М6 (n=20)	М12 (n=30)
IgA	80,5±49,2	153,2±22,0	170,9±23,3
IgG	959±279	1269±262	1336±243
IgM	82,3±65,6	107,9±74,1	116,6±54,4
SIgA	37,8±16,9	47,6±31,4	57,1±24,3
Лизоцим	3,9±2,8	6,0±2,8	7,0±1,4

РИБОМУНИЛ (2-я группа)

Показатель	МО (n=22)	М6 (n=21)	М12 (n=20)
IgA	71,8±36,6	<u>211,0±46,6</u>	<u>198,2±34,6</u>
IgG	911±118	<u>1621±120</u>	1780±516
IgM	44,1±12,6	<u>160,1±98,6</u>	140,8±71,0
SIgA	34,1±8,1	<u>59,1±4,1</u>	54,8±16,1
Лизоцим	2,0±0,9	<u>4,6±0,5</u>	3,1±2,0

ИРС19 (1-я группа)

Показатель	МО (n=20)	М6 (n=16)	М12 (n=11)
IgA	68,9±18,3	71,1±19,1	78,8±19,9
IgG	1055±200	1300±118	1500±316
IgM	55,7±18,8	99,8±15,6	90,8±45,4
SIgA	24,1±3,8	<u>44,1±5,8</u>	46,8±13,4
Лизоцим	3,8±2,4	4,4±1,9	5,4±3,0

РИБОМУНИЛ + ИРС19 (1-я группа)

Показатель	МО (n=16)	М6 (n=14)	М12 (n=13)
IgA	60,0±14,0	<u>159,1±40,4</u>	<u>159,9±38,8</u>
IgG	1120±172	1600±229	1120±39
IgM	78,0±16,0	78,4±44,1	74,6±40,1
SIgA	20,1±3,4	<u>40,5±6,1</u>	<u>40,4±3,8</u>
Лизоцим	3,4±1,3	6,8±1,4	6,1±2,0

младшей возрастной группе на протяжении всего мониторинга, начиная с 6-го месяца, наблюдался существенный прирост продукции SIgA, а в группе школьников увеличение содержания секреторных IgA и лизоцима было зафиксировано только на 6-м месяце мониторинга ($p<0,05$). Указанные изменения многократно превышали таковые, полученные у детей контрольной группы.

Эндонозальное орошение слизистой носа ИРС19 привело к достоверному приросту SIgA только у дошкольников к 6-му месяцу исследований, причем наиболее отчетливая динамика данного показателя отмечалась в подгруппах с очагами хронической инфекции и с обструктивным синдромом без отягощенной атопической наследственности ($p<0,05$). В отличие от пациентов, принимавших рибомунил, иммунотерапия ИРС19 ни как не повлияла на содержание сывороточных иммуноглобулинов, преимущественно воздействуя на неспецифическое звено иммунитета, активизируя поглотительную способность нейтрофилов в течение всего периода наблюдений.

Проведенное комбинированное лечение рибомунилом и ИРС19 лучшим образом повлияло на показатели гуморального и местного иммунитета ЧБД до-

школьного возраста в части долговременного прироста SIgA в течение всего мониторинга ($p<0,05$), в то время как у детей школьного возраста динамика данного показателя выглядела "скромнее" — только к 6-му месяцу исследований было отмечено достоверное превышение уровня SIgA по сравнению с результатом до лечения. Вместе с тем у школьников было обозначено увеличение концентрации лизоцима (слюна) в промежутке с 6-го по 9-й месяцы наблюдения ($p<0,05$).

Анализ отдаленных результатов (катамнез 36 мес) продемонстрировал высокую клиническую эффективность комбинированной иммунотерапии как тимусным и костномозговым пептидами, так и бактериальными иммуномодуляторами, что проявилось в уменьшении частоты и длительности респираторной заболеваемости и снижении необходимости АБТ, особенно у детей школьного возраста (рис.3). Существенное снижение рецидивов респираторных инфекций было отмечено при монотерапии рибомунилом у детей с обструктивным синдромом с отягощенной и не отягощенной атопической наследственностью, а также с очагами хронической инфекции. Наиболее высокие в катамнезе приросты иммунологических пара-

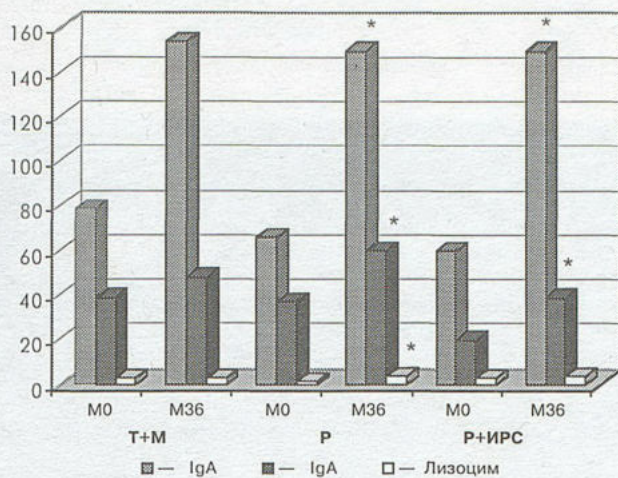


Рис.3. Динамика исследуемых показателей под влиянием иммунотерапии тимусным и костномозговым пептидами и бактериальными иммуномодуляторами у ЧБД 1-й группы в катамнезе. * $p < 0,05$.

метров были зафиксированы у детей дошкольного возраста под влиянием монотерапии рибомунилом и его комбинации с ИРС19, а также у школьников, получавших сочетание тимогена и миелопида.

В отличие от тимогена монотерапия миелопидом оказала достаточно продолжительное влияние на синтез сывороточного IgA у детей с очагами хронической инфекции. Вероятно, стимуляция антителообразования под влиянием миелопида происходит за счет появления дополнительного количества клеток, синтезирующих иммуноглобулины, т.е. "включения" в работу резервных клеток, присутствующих в популяции зрелых антителопродуцентов. Кроме этого, данный эффект в наибольшей степени проявлялся при наличии существенного исходного снижения количества иммуноглобулинов, тем более у ЧБД с очагами хронической инфекции исходный уровень IgA был ниже возрастных референтных значений.

Результаты иммунотерапии рибомунилом и ИРС19 в отдельности и при их комбинированном использовании имели целенаправленный характер, отличающийся мощностью воздействия, местом приложения иммуномодулятора и в определенной степени возрастом пациентов. Монотерапия рибомунилом привела к увеличению продукции сывороточного IgA у школьников и SIgA у детей дошкольного возраста на протяжении всего периода наблюдений. В отличие от пациентов, принимавших рибомунил, ИРС19 не повлиял на содержание сывороточных иммуноглобулинов, преимущественно воздействуя на неспецифическое звено иммунитета, в течение всего периода исследования. Эти наблюдения указывают на его безопасность в применении. Четкий механизм действия, сравнительно непродолжительный эффект препарата позволяют его использовать повторно и в комбинации с другими препаратами. Вместе с тем главное, чего мы добиваемся, — клиническая эффективность и снижение частоты применения антибио-

тиков убедительно показаны при его использовании у ЧБД.

Ассоциация рибосом и мембранных фракций (рибомунил) обладает мощным вакцинирующим действием, что выражается в поликлональной В-клеточной активации, способности очищенных рибосом проникать в специфические Т-лимфоциты памяти и значительно усиления синтеза секреторного IgA в слизистой верхних дыхательных путей. Эффект от использования рибомунила достаточно выражен, но при его длительном полноценном приеме.

Интересные результаты были получены у детей дошкольного возраста, получавших комбинацию рибомунила и ИРС19, у которых регистрировали приросты сывороточного IgA, SIgA и лизоцима (слюна) на протяжении всего периода наблюдений (М6-36). Нужна ли такая комбинация и при какой степени иммунологической недостаточности? *Y. Lebranchu* и соавт. (1989) обнаружили наилучшие результаты терапии рибомунилом ЧБД с исходно низкими значениями сывороточного IgA по сравнению с возрастной нормой, равным двум среднеквадратичным отклонениям. *R. Clavel* и соавт. (2000) указывают, что использование бактериального лизата ИРС19 приводит к прямому терапевтическому эффекту, связанному со стимуляцией местного иммунного ответа в виде усиления активности фагоцитоза, повышения секреции лизоцима и секреторных иммуноглобулинов. Наши достаточно уникальные наблюдения убедительно свидетельствуют о возможности их комбинированного применения.

Необходимо заметить, что определение в секретах IgA и лизоцима является необходимым условием комплексного обследования иммунной системы у ЧБД, тем более что большинство исследователей отмечают у данной категории больных снижение указанных показателей. *L. Lepore* и соавт. в дополнение к этому полагают, что ответ SIgA является более чувствительным к инфекции, чем система иммунитета в целом. Немаловажную роль, особенно у детей раннего возраста, играет метод сбора содержимого секрета для анализа, дефекты которого могут существенно изменить результаты исследований.

Полученные нами данные подтверждают значительную роль секреторных компонентов слизистой верхних дыхательных путей в элиминации различных патогенов. При наличии дефицита данных показателей, вероятно, не обеспечивается полноценная защита от микроорганизмов, что и приводит к высокой заболеваемости данной категории больных.

Выводы

1. Важным условием полноценного диагностического процесса у часто болеющих детей является определение не только системных, но местных факторов защиты, основой которого является идентификация секреторного IgA.

2. Монотерапия ИРС19 и миелопидом оказывает позитивное влияние на синтез сывороточного IgA на протяжении 6 мес преимущественно у детей с очагами хронической инфекции дошкольного возраста.
3. Монотерапия рибомунилом обладает долгосрочным позитивным влиянием на синтез сывороточного и секреторного IgA и лизоцима, особенно у детей 3–7 лет, сохраняющимся на протяжении всего периода исследования, прямым образом влияя на качество иммунного ответа у часто болеющих детей.
4. Комбинированная иммунотерапия рибомунилом и ИРС19 приводит к максимальным клинико-иммунологическим результатам, когда 2 равноклассных по механизму действия препарата оказывают вы-

раженное влияние на основные специфические и неспецифические показатели "глобального" иммунитета и систему местных факторов защиты слизистой оболочки респираторного тракта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Караулов А.В., Земсков А.М., Земсков В.М. Клиническая иммунология. Учебник для мед. вузов. М.; 1999.
2. Кириллов В.И. Клиническая практика и перспективы иммунокорригирующей терапии. Практикующий врач 1998;12: 9–12.
3. Иммунокорригирующая терапия часто и длительно болеющих детей / Коровина Н.А., Чебуркин А.В., Заплатников А.Л. и др. М.; 1998.
4. Стефани Д.В., Вельтищев Ю.Е. Клиническая иммунология и иммунопатология детского возраста (Руководство для врачей). М.: Медицина, 1996.

Поступила 27.04.01