

М. А. Уланова, Ж. Ю. Горелова, И. Б. Резник, Л. Н. Падюков,
А. В. Воронов

ВЛИЯНИЕ БРОНХО-МУНАЛА® НА ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ОСТРЫМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Отделение острых респираторных инфекций НИИ педиатрии РАМН, Москва

В последние годы привлекает внимание возможность использования для профилактики повторных острых респираторных заболеваний (ОРЗ) вакцин перорального применения, содержащих антигены бактерий, чаще всего вызывающих инфекции дыхательных путей. К ним относятся бронхо-ваксом (фирма «ОМ», Швейцария) и его аналог Бронхо-мунал (фирма «ЛЕК», Словения), содержащие лиофилизированный лизат следующих видов бактерий: *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Branhamella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella ozaenae*.

В ряде сообщений, основанных на клинических наблюдениях, указывается на благотворное влияние этих препаратов на течение хронических бронхитов, отитов, гайморитов [11]. Многие авторы, применяя эти препараты у детей с повторными ОРЗ, отмечали их урежение [9, 14] или более легкое течение [3, 5, 7, 10].

В немногочисленных контролируемых испытаниях получены данные, указывающие как на отсутствие существенного клинического эффекта [15], так и на снижение числа респираторных инфекций у детей, получавших бронхо-ваксом по сравнению с плацебо [8]. Во многих исследованиях отмечаются позитивные иммунологические сдвиги [4, 6, 12]. В частности, различными авторами отмечено увеличение уровня IgA в секретах и сыворотке крови, нормализация баланса иммунорегуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов, активация естественных киллеров, продукции лимфокинов, γ -интерферона, стимуляция ответа лимфоцитов на митогены и активности альвеолярных макрофагов, нормализация хемотаксиса нейтрофилов. Однако наряду с этим выявлено статистически достоверное снижение уровня секреторных иммуноглобулинов в слюне [7].

Данных о влиянии пероральных бактериальных вакцин на течение рецидивирующего обструктивного бронхита у детей нам не встретилось.

В связи с противоречивостью и недостаточностью данных литературы целью настоящего исследования являлись оценка в контролируемом испытании влияния Бронхо-мунала на частоту и тяжесть течения ОРЗ у детей раннего возраста, протекающего с явлениями обструктивного бронхита, и уточнение иммунологических эффектов препарата по показателям общего гуморального и специфического противопневмококкового иммунитета.

Опытную группу детей, получавших Бронхо-мунал, составили 18 человек (15 мальчиков и 3 девочки) с рецидивирующим обструктивным бронхитом на фоне ОРВИ в возрасте 7 месяцев — 3 лет (до года — 3 ребенка). Контрольная группа состояла из 11 детей того же возраста (5 мальчиков и 6 девочек, из них до года — 2) с аналогичными клиническими проявлениями; они получали плацебо (молочный сахар).

Подбор больных обеих групп осуществлялся по случайному принципу. Наблюдение проводили в течение одного года с момента поступления в клинику.

Дети, получавшие Бронхо-мунал болели респираторными заболеваниями до начала лечения 3—10 (в среднем 6) раз в год. Препарат назначался в 2 случаях после 1-го эпизода обструкции, в 5 — после 2-го, в 2 — после 3-го и в 9 — после 4—5-го эпизодов. Дети, получавшие плацебо, болели 2—8 (в среднем 4) раз в год до начала лечения. Они включены в исследование в 1 случае после 1-го эпизода обструкции, в 5 — после 2-го, в 5 — после 3—5-го эпизодов. В целом, до включения в опыт дети контрольной группы болели реже, чем в опытной (соответственно 0,33 и 0,51 ОРЗ в месяц, $p \leq 0,05$), число эпизодов обструкции было одинаковым (0,24 и 0,29 в месяц, $p > 0,05$). Степень тяжести обструктивных проявлений не различалась в обеих группах и была средней у 80 % детей (по Таl 6—11 баллов).

Поскольку рецидивирующий обструктивный

Клинические критерии эффективности применения Бронхо-мунала ($M \pm m$)

Критерии	Сравниваемые группы	До лечения	После лечения	
			через 1—6 мес	через 7—12 мес
Частота ОРЗ в месяц на 1 ребенка	БМ	$0,51 \pm 0,04$	$0,42 \pm 0,05$	$0,36 \pm 0,05^{***}$
	Плацебо	$0,33 \pm 0,04$	$0,45 \pm 0,12$	$0,46 \pm 0,16$
Частота эпизодов обструкции в месяц	БМ	$0,29 \pm 0,05$	$0,22 \pm 0,06$	$0,21 \pm 0,05$
	Плацебо	$0,24 \pm 0,03$	$0,31 \pm 0,09$	$0,46 \pm 0,14$
Число дней обструкции в месяц	БМ	$0,73 \pm 0,1$	$0,56 \pm 0,1$	$0,54 \pm 0,1$
	Плацебо	$0,68 \pm 0,1$	$1,9 \pm 0,9$	$1,33 \pm 0,5$
Число обращений за скорой мед. помощью в месяц	БМ	$0,18 \pm 0,02$	$*0,05 \pm 0,01^{**}$	$0,07 \pm 0,03^{***}$
	Плацебо	$0,16 \pm 0,01$	$*0,15 \pm 0,05$	$0,13 \pm 0,06$
Частота применения бронхолитиков в месяц	БМ	$0,26 \pm 0,04$	$0,24 \pm 0,06$	$0,24 \pm 0,05$
	Плацебо	$0,2 \pm 0,04$	$0,31 \pm 0,08$	$0,46 \pm 0,16$
Частота применения кортикостероидов в месяц	БМ	$0,04 \pm 0,01$	$0,01 \pm 0,01$	$0,04 \pm 0,01$
	Плацебо	$0,02 \pm 0,01$	$0,04 \pm 0,02$	0
Частота обструкции на одно ОРЗ	БМ	$0,57 \pm 0,04$	$0,52 \pm 0,05$	$*0,58 \pm 0,05$
	Плацебо	$0,72 \pm 0,04$	$0,67 \pm 0,09$	$*1,0 \pm 0,15$

Примечание. Одна звездочка — достоверность различий между сравниваемыми группами, две — при сравнении до и через 1—6 мес. после лечения, три — до и через 7—12 мес. после лечения. БМ — Бронхо-мунал.

бронхит чаще наблюдается и более упорно рецидивирует у детей с аллергией, мы подбирали соответствующие пары. В опытной группе аллергия в анамнезе (семейном или личном) отмечена у 13 (72 %) из 18 детей, повышение IgE более 100 МЕ/л у 9 (50 %) из 18 детей, в контрольной группе соответственно в 46,7 и 72 % случаев.

Бронхо-мунал или плацебо назначали детям через 15—20 дней после перенесенного ОРЗ, в состоянии клинического здоровья, в дозе 3,5 мг в сутки, однократно, в течение 10 дней каждого месяца с 20-дневным перерывом. Курс лечения составил 3 месяца.

Иммунологическое обследование проводили в остром периоде ОРЗ (1-я неделя), в периоде ре-

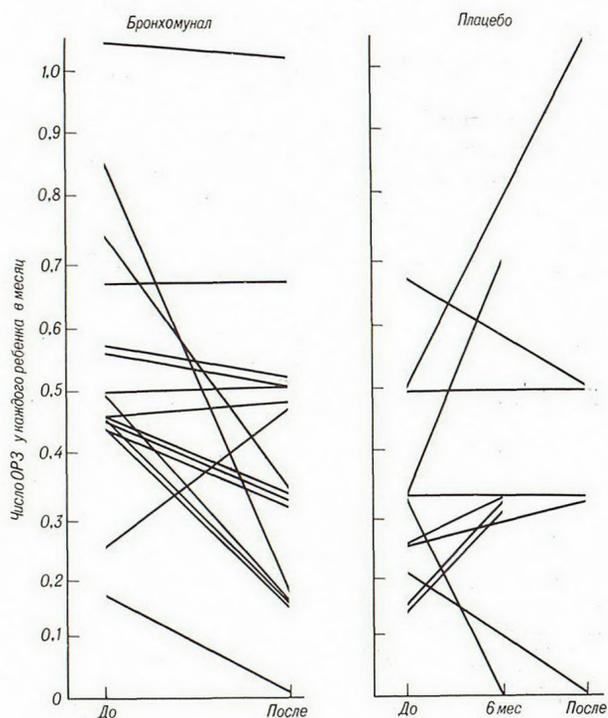


Рис. 1. Частота ОРЗ у детей до и после лечения Бронхо-муналом и плацебо.

Слева — до и после терапии Бронхо-муналом, справа — до, через 6 месяцев, после терапии плацебо.

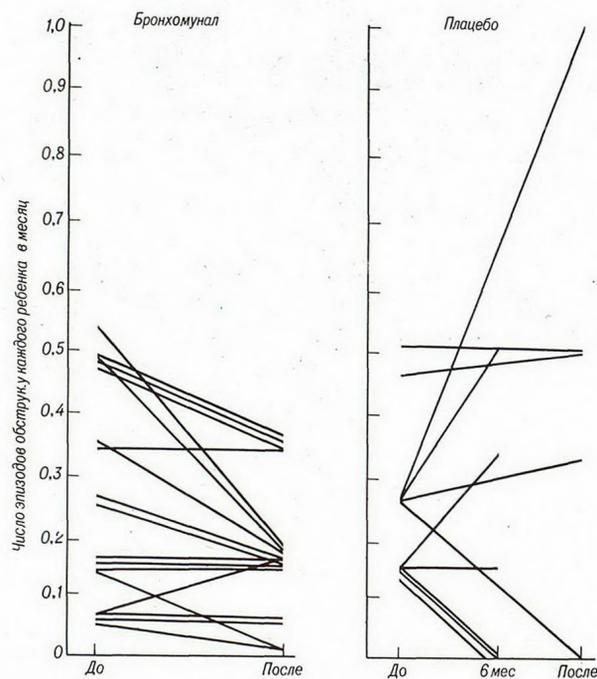


Рис. 2. Частота эпизодов обструкции у детей до и после лечения Бронхо-муналом и плацебо.

Слева — до и после дачи Бронхо-мунала, справа — до, через 6 месяцев и после дачи плацебо.

Динамика содержания иммуноглобулинов сыворотки крови и слюны и СЗ до и после лечения Бронхо-муналом ($M \pm m$)

Показатели	Сроки исследования	Опытная группа	Контрольная группа
IgG сыворотки, г/л	до лечения	7,42±0,41	6,5±0,5
	через 3 мес. после лечения	7,40±0,40	6,2±0,8
IgA сыворотки, г/л	до лечения	0,67±0,07	0,55±0,06
	через 3 мес. после лечения	0,62±0,07	0,56±0,05
IgM сыворотки, г/л	до лечения	1,19±0,24	1,45±0,30
	через 3 мес. после лечения	1,09±0,14	0,95±0,10
СЗ, г/л	до лечения	0,83±0,10	0,82±0,13
	через 3 мес. после лечения	1,04±0,09	0,96±0,08
IgG слюны, г/л	до лечения	0,020±0,002	0,036±0,010
	через 3 мес. после лечения	0,040±0,009*	0,020±0,010
SIgA1 слюны, г/л	до лечения	0,123±0,01	0,110±0,028
	через 3 мес. после лечения	0,100±0,015	0,088±0,035
SIgA2 слюны, г/л	до лечения	0,210±0,013	0,250±0,054
	через 3 мес. после лечения	0,270±0,035	0,230±0,072

Примечание. Звездочка — достоверность различия при сравнении показателя до и после лечения.

конвалесценции (2-я неделя), непосредственно перед назначением Бронхо-мунала или плацебо (4—5-я неделя) и через 3 месяца после начала применения препарата.

Критерии клинического контроля за детьми, вошедшими в исследование, представлены в табл. 1.

Уровень антител к капсульным полисахаридным антигенам пневмококка серотипов 3, 19В, 15F, а также С-полисахариду и белковым антигенам пневмококка, обладающим межтиповой специфичностью, в сыворотке и слюне определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа, описанным ранее [2].

Содержание иммуноглобулинов классов G, A, M в сыворотке и слюне, секреторного IgA в слюне определяли методом радиальной иммунодиффузии с использованием соответствующих антисывороток и стандартов производства НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова. Уровень секреторного IgA в слюне выражали двумя показателями: SIgA1 (суммарное содержание мономерной сывороточной формы IgA и димерного секреторного IgA, связанного с Sc-фрагментом) и SIgA2 (суммарное содержание димерного секреторного IgA, связанного с Sc-фрагментом, и свободного Sc). Уровень IgE в сыворотке и слюне определяли иммуноферментным методом.

Содержание СЗ в сыворотке крови определяли радиальной иммунодиффузией с использованием антисыворотки и стандарта производства НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи. Уровень СРБ также определяли радиальной иммунодиффузией (антисыворотка производства НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова), стандарт с концентрацией СРБ 100 мкг/мл был любезно предоставлен ВОЗ.

Клиническое наблюдение в течение года за детьми двух групп выявило определенные различия по таким признакам, как общая заболеваемость ОРЗ, средняя продолжительность эпизодов обструкции, число обращений за скорой медицинской помощью (см. табл. 1).

В течение первого полугодия наблюдения частота ОРЗ в опытной и контрольной группах не различалась, однако во втором полугодии ОРЗ несколько чаще регистрировались в контрольной группе ($p > 0,05$) (рис. 1). Хотя достоверных различий в частоте обструктивных эпизодов между детьми обеих групп не выявлялось, число эпизодов обструкции на один случай ОРЗ было достоверно выше в контрольной группе во втором полугодии наблюдения ($p < 0,01$). При анализе мы учли, что величина этого признака во все периоды наблюдения была выше в контрольной, чем в опытной группе. Отмечалась тенденция к уменьшению числа дней обструкции после лечения Бронхо-муналом, но различия между группами были недостоверны (рис. 2). Число обращений за скорой медицинской помощью во втором полугодии значительно снизилось в опытной группе по сравнению с контрольной ($p < 0,05$). Хотя при сравнении средних показателей различия между детьми обеих групп были небольшими, индивидуальный анализ показал снижение частоты ОРЗ и эпизодов обструкции у большинства детей после приема Бронхо-мунала, в то время как после применения плацебо частота ОРЗ снизилась только у 3 детей, а частота обструктивных эпизодов — у 4 из 11.

Побочное действие препарата отмечено у 4 (22 %) детей из 18, получавших Бронхо-мунал: гиперсаливация в одном случае, единичные высыпания аллергического характера на коже в конце приема препарата у второго ребенка, у третьего

учащенный стул однократно после третьего приема препарата и у четвертого — подъем температуры тела до субфебрильных цифр в течение всех 3 курсов лечения. В группе детей, получавших плацебо, побочных эффектов не отмечены.

Учитывая наличие антигенов пневмококка в составе Бронхо-мунала, мы выбрали в качестве критерия состояния специфического иммунитета антитела к капсульным полисахаридным антигенам пневмококка серотипов 3, 15F, 19B и видоспецифическим антигенам СРБ и белковым компонентам клеточной стенки этого микроорганизма.

Анализ динамики антител к пневмококку в сыворотке показал, что в течение первого месяца от начала обструктивного эпизода происходит нарастание уровня антител к большинству из исследуемых антигенов, а к серотипам 3 и 19B — уже на 2-й неделе. Через 3 месяца после назначения Бронхо-мунала средний уровень антител оставался прежним или несколько снижался. У детей, получавших плацебо, наблюдалась аналогичная динамика.

Уровень антител к пневмококку в слюне значимо повышался после курса лечения Бронхо-муналом только в отношении антител к белковому антигену, однако при назначении плацебо наблюдалась та же закономерность.

В динамике заболевания отмечались фазные изменения уровня иммуноглобулинов сыворотки и слюны, еще до назначения Бронхо-мунала: нарастание IgA в сыворотке на 3-й неделе ($p < 0,05$) и тенденция к нарастанию IgA в слюне на 2-й неделе с последующим их снижением.

Нам не удалось выявить каких-либо значимых изменений в средних уровнях иммуноглобулинов основных классов в сыворотке и слюне у детей сравниваемых групп, кроме нарастания уровня IgG в слюне через 3 месяца от начала лечения Бронхо-муналом или плацебо (табл. 2). Однако анализ индивидуальных значений иммуноглобулинов показал, что у одного ребенка с отсутствием и 2 детей с резким снижением уровня сывороточного IgA (0,26 и 0,29 г/л) до лечения отмечено появление или нарастание IgA в сыворотке (соответственно 0,35; 0,48; 0,48 г/л) после лечения Бронхо-муналом. У 2 детей с отсутствием SIgA1 и у одного из них с отсутствием SIgA2 после лечения появились SIgA1 (5,4·10 г/л; 16,5·10 г/л) и SIgA2 (31,5·10 г/л). Однако у этих детей мы не смогли отметить каких-либо особенностей течения заболевания или реакции на вакцину.

Достоверных различий в уровне СЗ под влиянием лечения Бронхо-муналом по сравнению с группой, получавшей плацебо, не выявлено (см. табл. 2).

В литературе есть указания, что под влиянием лизатов бактерий может нарастать уровень СРБ в крови [1, 13]. В обеих группах перед назначением Бронхо-мунала или плацебо уровень СРБ не превышал 20 мкг/мл, лишь у одного ребенка —

42 мкг/мл. После курса Бронхо-мунала или плацебо уровень СРБ был выше 20 мкг/мл лишь у одного ребенка, а средние значения составили до лечения $16,0 \pm 6,0$ мкг/мл, после лечения $19,1 \pm 3,1$ мкг/мл, без различий в сравниваемых группах.

Нашу работу отличает от опубликованных ранее то, что испытание проведено у детей младшего возраста в контролируемом исследовании. Дети этого возраста характеризуются некоторыми особенностями иммунологической реактивности, в частности сниженным ответом на полисахаридные антигены, что мы наблюдали и в настоящем исследовании. Интересной находкой является повышение уровня IgA в сыворотке и секретах после лечения Бронхо-муналом при начальном понижении его уровня. Плацебо-контроль позволил не относить на счет примененной поливалентной вакцины динамику большинства клинических симптомов, а расценить ее как спонтанную. Однако по некоторым признакам, в частности снижению продолжительности обструктивных эпизодов, числа обращений в скорую медицинскую помощь, отмечена существенно различающаяся динамика в группах. Облегчение течения рецидивирующего обструктивного бронхита частично можно объяснить некоторым снижением заболеваемости ОРВИ, однако четко связать клинический эффект вакцины с ее влиянием на систему гуморального иммунитета нам не удалось. Возможно, основной точкой приложения Бронхо-мунала является система клеточного иммунитета, как это указано в ряде работ [14, 16]. Следует отметить сравнительную краткосрочность действия препарата: через год его эффекты заметно снижаются. Это делает обоснованным проведение повторного курса лечения по рекомендации фирмы-изготовителя. Достаточно частые побочные действия, наблюдавшиеся почти у 25 % больных, были незначительными и не могут служить серьезным ограничением применения Бронхо-мунала у детей, страдающих рецидивирующими ОРВИ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ермольева З. В. Антибиотики, интерферон, бактериальные полисахариды.— М.: Медицина, 1968.— С. 384.
2. Уланова М. А., Падуков Л. Н., Таточенко В. К. и др. Особенности гуморального иммунного ответа на Str. pneumoniae у детей: определение антител в сыворотке крови, плевральной жидкости, слюне // Журн. микробиол.— 1990.— № 2.— С. 55—62.
3. Cimadamore M., Agriesti G., Testa A. Evaluation of salivary IgA titre in children suffering from recurrent respiratory infections treated with polyvalent oral vaccines // Minerva pediat.— 1988.— Vol. 40, N 6.— P. 355—360.
4. Clot I., Angari M. Immunostimulation induite par un lysat bacterien luophilise Etude in vitro des reponses specifigues et non specifigues // Med. et Hyg.— 1980.— Vol. 38.— P. 2776—2782.
5. De Mattia D., Mantagna O., Abtomora M. Induction of serum IgA development in catarhal children using a polyvalent oral bacterial vaccine // Minerva pediat.— 1978.— Vol. 30, N 6.— P. 469—476.

6. Gunter C., Lieben S., Wess A. et al. Sekretorische Anticorper werden nicht durch orale Immunisierung mit bakteriellen Ribosomen stimuliert // Gesellschaft fur paediatrische Pneumologie: Jahrestagung. — Dresden, 1991. — N 102.
7. Kaperellova A., Sulko M., Krovnova A. et al. Immunologie indicators in the treatment of recurrent respiratory diseases using peroral bacterial vaccines // Gesch. Pediat.— 1989. — Bd 44, N 8. — S. 454—458.
8. Maestroni G. I., Losa G. A. Clinical and immunobiological effect of an orally administered bacterial extract // Int. J. Immunopharmacol.— 1984. — Vol. 6. — P. 111—117.
9. Milano C., Di Fazio A., Bellioni P. et al. Controlled trial of a polyvalent antibacterial vaccine in children with recurrent respiratory infections // Minerva pediat.— 1980. — Vol. 32, N 9. — P. 641—646.
10. Oggiano N., Di Giralamo F., Salvucci C. et al. Polyvalent oral bacterial vaccine in recurrent respiratory infections // Ibid.— 1985. — Vol. 37, N 19. — P. 741—745.
11. Palma-Carlos A. G., Palma-Carlos M. L. Immunomodulation with Bacterial Extracts in Respiratory Diseases // Lung.— 1990. — Vol. 168. — P. 732—736.
12. Puigdollers I. M., Podes Serna G., Hernandezdalrey I. et al. Immunoglobulin production in man stimulated by orally administered bacterial lysate // Respiration.— 1980. — Vol. 40. — P. 142—149.
13. Putto A., Ruuskanen O., Meurman O. et al. Value of C-reactive protein in the management of febrile children, // Arch. Dis. Child.— 1986. — Vol. 61. — P. 24—29.
14. Scotti L., Biondelli G., Borzanni M. The use of a polyvalent oral bacterial vaccine for recurrent respiratory infections in children // Minerva pediat.— 1987. — Vol. 35, N 7. — P. 251—256.
15. Schaad U. B., Fazine I. C., Fust T. Prospektive placebo-controlierte Doppelblindstudie mit einem Bakterienlysat bei Infektionen der Atemwege und des ORL-Bereiches im Kindersalter // Helv. paediat. Acta.— 1986. — Vol. 41, N 1/2. — P. 7—17.
16. Wybran I., Libin M. et al. Activation of natural killer cells and cytokine production in Humans by Bacterial Extracts [OM — 85 BV] // Lung.— 1990. — Vol. 168. — P. 720—725.

Поступила 26.02.92

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1992

УДК 616.233/24—036.12—053.2—085.23

О. И. Орлова, М. А. Уланова, И. К. Волков, Е. В. Середа, А. Ф. Туракулов

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ТЕРАПИИ БРОНХО-МУНАЛОМ® ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Отделение острых респираторных инфекций, лаборатория микробиологии и иммунологии
НИИ педиатрии РАМН, Москва

В последние годы для профилактики повторных острых респираторных инфекций и обострений хронической бронхолегочной патологии были предложены вакцины перорального применения, содержащие антигены бактерий, чаще всего инфицирующих дыхательные пути. К ним относятся бронхо-ваксом (фирма «ОМ», Швейцария) и Бронхо-мунал (фирма «ЛЕК», Словения), содержащие лиофилизированный лизат следующих видов микроорганизмов: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Branhamella catarrhalis*, *Klebsiella ozaenae*.

Предполагается, что в основе действия этих препаратов лежит сенсibilизация иммунокомпетентных клеток, расположенных в лимфоидной ткани кишечника, которые обладают способностью мигрировать в отдаленные участки слизистых оболочек. Через кровеносные и лимфатические пути сенсibilизированные В-лимфоциты попадают в респираторный тракт, где созревают в плазматические клетки, продуцирующие IgA-антитела соответствующей антигенной специфичности.

Увеличение продукции секреторного IgA сопровождается повышением фагоцитарной активности

альвеолярных макрофагов и нейтрофилов, активацией синтеза интерферона в респираторном тракте, функции Т-клеток и естественных киллеров [5, 6, 9].

Клинические испытания пероральных бактериальных вакцин показали уменьшение частоты и более легкое течение острых респираторных заболеваний у детей, получавших бронхо-ваксом, по сравнению с плацебо [4, 7], хотя есть сообщения об отсутствии существенного клинического эффекта [8]. Вопрос об эффективности применения этой группы препаратов у детей, страдающих хроническими бронхолегочными заболеваниями, в литературе не освещен.

Цель работы — оценить эффективность применения Бронхо-мунала у детей с хронической бронхолегочной патологией.

Препарат применяли у 28 детей в возрасте 3—14 лет (старше 6 лет были 18 детей, 16 мальчиков и 12 девочек) во время пребывания детей в специализированном пульмонологическом стационаре. Препарат назначали больным с наиболее тяжелым течением бронхолегочного процесса на фоне комплексной терапии, включавшей антибиотики, муколитики и бронхолитики, ЛФК, дренаж,