

6. Gunter C., Lieben S., Wess A. et al. Sekretorische Antikörper werden nicht durch orale Immunisierung mit bakteriellen Ribosomen stimuliert // Gesellschaft für pädiatrische Pneumologie: Jahrestagung. — Dresden, 1991. — N 102.
7. Kaperellova A., Sulko M., Krovina 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-kontrollierte 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 J., 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,

Таблица 1

Сравнительная характеристика групп больных, участвующих в исследовании

Клинические формы	Больные, получавшие Бронхо-мунал (опытная группа) n=28	Больные, получавшие обычную терапию (контрольная группа) n=12
Первичная хроническая пневмония	15	7
Вторичная хроническая пневмония на фоне врожденных пороков развития легких и бронхов	4	4
иммунодефицитных состояний	7	1
Рецидивирующий бронхит	1	—
Синдром Маклеода	1	—

массаж грудной клетки. В качестве контрольной группы обследовали 12 детей в возрасте 3—14 лет (старше 6 лет были 8 детей, 5 мальчиков и 7 девочек) с аналогичными клиническими проявлениями хронической бронхолегочной патологии, получавших обычную терапию (табл. 1).

Бронхо-мунал назначали в дозе 7 мг/сутки перорально ежедневно, обычно в течение 2 недель, а детям с иммунодефицитными состояниями — до 1 месяца. Двум детям проводили повторные курсы через 6—8 месяцев. Всем детям до начала, в течение

и после окончания терапии в сроки от 3 месяцев до 2 лет проводили комплексное обследование, включавшее клинические, рентгенологические, функциональные методы, бронхоскопию, микробиологические и иммунологические исследования.

Ни у кого из больных не отмечено побочных действий препарата.

Эффективность проводимой терапии оценивали по следующим критериям: частота и тяжесть обострений основного заболевания, частота ОРВИ, не сопровождающейся явными признаками обострения хронического бронхолегочного процесса, общее состояние больных, данные бронхоскопического исследования, микробиологические и иммунологические показатели.

Бронхоскопически визуально оценивалось состояние слизистой бронхов, локализация патологического процесса и характер секреции. Бронхоскопия проводилась жестким бронхоскопом типа «Fridel» под общей анестезией. Бронхиальные смывы получали в процессе бронхоальвеолярного лаважа, который выполнялся с лечебно-диагностической целью. После введения бронхоскопа в трахею и осмотра бронхов проводилась аспирация секрета, затем катетером обтурировался субсегментарный бронх, в который порциями вводился подогретый до 37 °С физиологический раствор. Аспирация проводилась немедленно с помощью шприца на 20 мл или вакуумного отсоса. Количество жидкости на одно введение составляло от 5 до

Таблица 2

Оценка клинической эффективности терапии Бронхо-муналом больных с хронической бронхолегочной патологией

Показатели клинической эффективности	Больные хронической пневмонией без иммунодефицитного состояния, получавшие Бронхо-мунал (1) n=21	Больные с иммунодефицитами, получавшие Бронхо-мунал (2) n=7	Контрольная группа (3) n=12
Частота обострений бронхолегочного процесса			
уменьшилась	11	5	3*
не изменилась	2	2	8
увеличилась	0	0	1
Тяжесть обострений			
уменьшилась	8	4	2
не изменилась	5	3	10
увеличилась	0	0	0
Частота ОРВИ, не сопровождавшихся обострением бронхолегочного процесса			
уменьшилась	12	7	4
не изменилась	1	0	6
увеличилась	0	0	1
Динамика эндоскопической картины			
положительная	5	3	3
отсутствие изменений	5	4	7
отрицательная	0	0	1
Респираторные жалобы			
уменьшились	4	1	0
не изменились	9	6	12
увеличились	0	0	0

Примечание. Звездочка — достоверность различий $p_{1-3} < 0,05$.

20 мл, в зависимости от возраста. Для исследования использовалась первая порция. Полученные бронхиальные смывы центрифугировали в течение 20 минут со скоростью 7000 об/мин, супернатант замораживали и хранили при температуре -20°C до момента постановки опыта.

Бактериологические исследования включали посев мокроты и промывных вод бронхов количественным методом [1, 2].

Иммунологические методы: исследовали содержание иммуноглобулинов G, A, M сыворотки крови (РИД по Манчини). В бронхиальных смывах и ротоглоточном секрете определяли содержание иммуноглобулинов G, A, M и секреторного IgA (РИД по Манчини). Содержание секреторного IgA выражали двумя показателями: SIgA1 (отражает содержание сывороточной формы IgA и секреторного IgA) и SIgA2 (отражает содержание секреторного IgA и свободного секреторного компонента).

Определяли антитела к капсульным полисахаридным антигенам пневмококка серотипа 3, С-полисахариду и белковым антигенам в сыворотке крови, слюне и бронхиальных смывах [3].

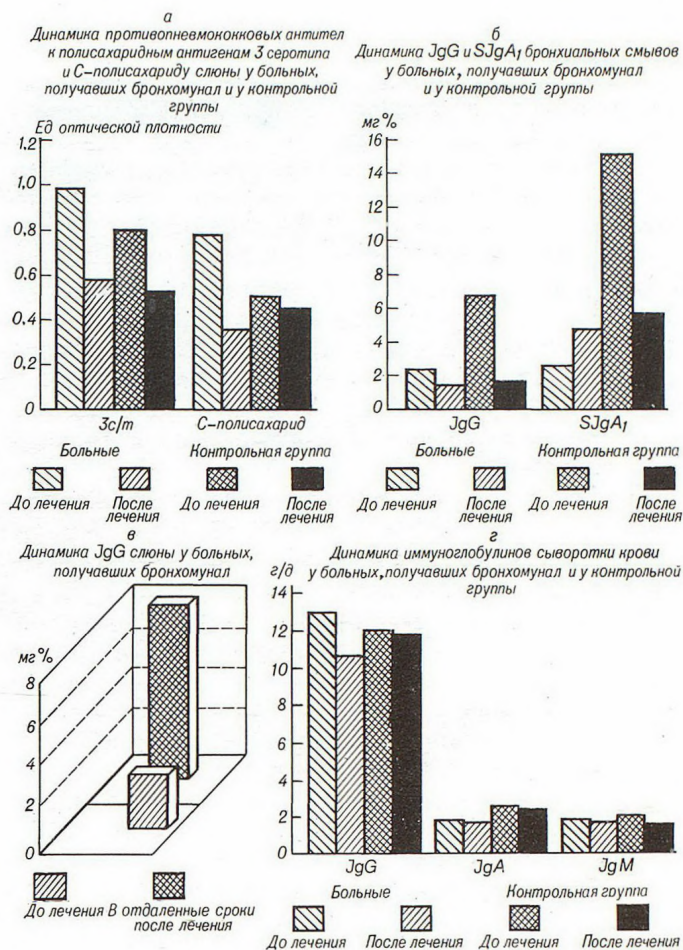
Определение содержания антител в сыворотке проводили с использованием конъюгата антител к иммуноглобулинам человека с пероксидазой (производство предприятия Института эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи), что позволяло выявлять антитела преимущественно IgG класса. Содержание антител в слюне и бронхиальных смывах с использованием анти-IgA конъюгата (производство «Sevac», Чехословакия).

Состояние клеточного иммунитета характеризовали определением содержания Т-клеток в периферической крови методом розеткообразования с эритроцитами барана.

Результаты исследования обрабатывали методами вариационной статистики.

Дети опытной и контрольной групп получали в отделении одинаковое комплексное лечение, и к моменту окончания курса терапии у них не было существенных отличий в клинической картине в зависимости от того, принимали ли они Бронхо-мунал. Однако при катамнестическом обследовании в сроки от 4 мес до 2 лет (после окончания курса лечения) отмечалась положительная клиническая динамика в течении хронической пневмонии у большинства больных, получавших Бронхо-мунал, в отличие от детей контрольной группы (табл. 2).

Это наиболее отчетливо выражалось в уменьшении частоты ОРВИ у 6 детей с 10—12 раз в год до 2—3. У детей с частотой ОРВИ 3—4 раза в год после лечения на протяжении всего периода наблюдения случаев ОРВИ не отмечалось либо отмечен 1 случай. У 8 детей за период наблюдения обострений хронической пневмонии не отмечалось,



у остальных 8 число обострений уменьшилось с 2—3 в год до 1.

Параллельно со снижением частоты обострений хронической пневмонии у большинства больных уменьшилась и тяжесть обострений.

Положительная динамика эндоскопической картины, оцениваемая при переходе гнойного эндобронхита в катаральный и уменьшении объема воспалительного процесса в бронхах, наблюдалась примерно у половины больных, получавших Бронхо-мунал и менее чем у трети больных контрольной группы.

В то время как в контрольной группе респираторные жалобы больных не изменились вне обострения в течение наблюдения, у 5 из 20 больных, получавших Бронхо-мунал, наблюдалось уменьшение количества мокроты, изменение ее характера, урежение кашля, улучшение общего самочувствия детей.

Положительная динамика всех клинических параметров чаще наблюдалась у больных хронической пневмонией без иммунодефицитного состояния. Ни у одного из больных, получавших Бронхо-мунал, не наблюдалось отрицательной динамики в течении бронхолегочного процесса после лечения, а у 1 ребенка контрольной группы в течении

того же периода наблюдалось увеличение частоты обострений хронической пневмонии, частоты ОРВИ, увеличилась распространенность гнойного эндобронхита и отмечено появление катарального — в здоровом легком.

Сравнение результатов бактериальных исследований у детей обеих групп показало, что частота высева *N. influenzae* из бронхиального секрета практически не изменилась в зависимости от лечения. Частота выделения *S. pneumoniae* уменьшилась у детей, получавших Бронхо-мунал, с 23,3 до 11,1 ($p > 0,05$), однако аналогичная тенденция прослеживалась и у больных контрольной группы (35,7 и 22,7 %, $p > 0,05$), что не позволяет связать уменьшение высева пневмококка с проводимой терапией.

Достоверных изменений процентного и абсолютного числа Т-лимфоцитов как на фоне терапии Бронхо-муналом, так и после ее окончания у больных обеих групп не наблюдалось.

Анализ среднего содержания иммуноглобулинов и противопневмококковых антител в сыворотке и в секретах не позволил выявить каких-либо достоверных отличий у детей, получавших Бронхо-мунал, по сравнению с больными контрольной группы такого же возраста (рисунок).

Отмечалась тенденция к снижению содержания иммуноглобулинов G, A, M в сыворотке, IgG в бронхиальных смывах, антител к 3 серотипу и С-полисахариду в слюне в обеих группах больных в отдаленные сроки наблюдения. Это может быть обусловлено колебаниями иммунологических показателей в зависимости от фазы бронхолегочного процесса, т. к. во всех случаях лечение начиналось во время обострения, а последующие исследования проводили, как правило, в периоде ремиссии заболевания.

Таким образом, мы не можем связать наблюдаемые изменения показателей гуморального иммунитета с непосредственным влиянием терапии Бронхо-муналом.

Вместе с тем у трех больных хронической пневмонией, развившейся на фоне первичного гуморального иммунодефицитного состояния, положительная клиническая динамика после лечения Бронхо-муналом сопровождалась динамикой иммунологических показателей.

У мальчика 10 лет с гипои́ммуноглобулинемией сразу после окончания курса лечения Бронхо-муналом в бронхиальных смывах и слюне появились в значимых количествах секреторные IgA. Параллельно с этим значительно увеличилось содержание IgA-антител к антигенам пневмококка в слюне. Так, содержание антител к полисахаридным антигенам 3 серотипа пневмококка увеличилось с 0,20 ед. оптической плотности до лечения до 0,35 ед. оптической плотности после окончания курса лечения, антитела к С-полисахариду выросли с 0,11 ед. до 0,28 ед., к белковым антигенам — с 0,23 до 0,62 ед. соответственно.

У мальчика 11 лет с гипои́ммуноглобулинемией после второго курса лечения в бронхиальных смывах появились секреторные IgA1.

У девочки 12 лет с селективным дефицитом IgA до лечения IgA в сыворотке не определялся, а через 4 месяца после окончания терапии выявлялся в количестве 0,37 г/л.

Заключение

Таким образом, оценка эффективности применения Бронхо-мунала у детей, страдающих хронической бронхолегочной патологией, показала, что у большинства больных отмечается положительный клинический эффект, который выражается главным образом в уменьшении частоты и тяжести обострений процесса, а также частоты ОРВИ, не связанных с обострениями, что значительно отличается от показателей в контрольной группе.

Однако положительная клиническая динамика в целом не сопровождается какими-либо достоверными изменениями в показателях общего и специфического, системного и местного гуморального иммунитета, а также клеточного иммунитета у детей, получавших Бронхо-мунал, по сравнению с больными, получавшими обычную терапию. Вместе с тем наблюдалось увеличение содержания общего IgA и IgA-антител к антигенам пневмококка в сыворотке и секретах у 3 больных с первичными гуморальными иммунодефицитами, получавших Бронхо-мунал.

Очевидно, при иммунодефицитных состояниях пероральное применение бактериальных антигенов может стимулировать продукцию IgA, что делает перспективным применение препаратов этой группы у больных с селективным дефицитом IgA и требует дальнейшего изучения, так как в настоящее время не существует препаратов для лечения таких больных.

Так как механизмы действия препаратов этой группы не исчерпываются влиянием на местный гуморальный иммунитет, несомненно, что положительный клинический эффект применения Бронхо-мунала у детей с хронической бронхолегочной патологией может быть обусловлен активацией таких защитных механизмов, как фагоцитоз, продукция интерферона и лимфокинов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Катосова Л. К., Сидорина Т. М., Батуро А. П., Сотникова Г. Д. Серотипы *Streptococcus pneumoniae* у детей, больных хроническими воспалительными заболеваниями органов дыхания // Журн. микробиол. — 1990. — № 2. — С. 32—38.
2. Катосова Л. К., Чыныев Д. К., Саттаров Г. М. Этиология острых и хронических бронхо-легочных заболеваний у детей. Сообщение первое. Результаты бактериологических и иммунологических исследований // Там же. — 1983. — № 11. — С. 52—56.
3. Паюков Л. Н., Уланова М. А., Кузнецова Е. М. и др. Иммуоферментная система для определения антител к

- полисахаридам *Streptococcus pneumoniae* в биологических жидкостях // Там же.— 1990.— № 7.— С. 59—65.
4. Bergmann K.-Ch., Sohrer K., Noack K. Stimulation of paraspecific defence mechanisms in the respiratory tract by inhalation of a bacterial lysate // *Prax. Klin. Pneumol.*— 1985.— Bd 39, N 4.— S. 127—129.
 5. Wybran J., Libin M., Schandene L. Activation of natural killer cells and cytokine production in humans by bacterial extracts. (OM—85 BV) // *Lung.*— 1990.— Suppl.— P. 720—725.
 6. Bergmann K. C., Waldman R. H. Stimulation of secretory antibody following oral administration of antigen // *Rev.*

- resp. Dis.*— 1988.— Vol. 10.— P. 939—950.
7. Maestroni G. J. M., Losa G. A. Clinical and immunological effects of an orally administered bacterial extract // *Int. J. Immunopharmacol.*— 1984.— Vol. 6.— P. 111—117.
 8. Ahrens J. Multicentre double-blind clinical trial with Broncho-Vaxom in children // *Therapiewoche.*— 1984.— Bd 34.— S. 3469—3475.
 9. Schaad U. B., Farine J. C., Fux T. Prospektive placebo-kontrollierte Doppelblindstudie mit einem Bakterienlysate bei Infektionen der Atemwege // *Helv. paediat. Acta.*— 1986.— Vol. 41, N 1—2.— P. 7—17.

Поступила 24.03.92

УДК 615.281.07

Миха Крэмзер

«ЛЕК» И ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Одно из главных направлений развития

Противомикробные препараты занимают особое место в спектре лекарственных средств, предлагаемых фирмой «ЛЕК». И это особое место они заняли не случайно. Дело в том, что до начала восьмидесятых годов «ЛЕК» не имел, можно сказать, ни одного более или менее важного антибиотика, с одной стороны, и не был известен как фирма с развитой биотехнологией, с другой. «ЛЕК» был известен прежде всего своим химическим синтезом и производством натуральных субстанций, среди которых одно из ведущих мест занимали эрготалкалоиды.

В настоящее время «ЛЕК» производит 17 наименований противомикробных препаратов, которые представлены в табл. 1. Мы производим активные субстанции для девяти препаратов: пять из них производятся на основе собственной биотехнологии (ферментация и изоляция), четыре же мы получаем путем химического синтеза или из базовой молекулы, полученной путем ферментации, или из химических соединений-предшественников. Производственные цеха в г. Лендава считаются одним из наиболее современных биотехнологических производств в Европе.

Попытаемся проследить как произошла такая переориентация и представить стратегию научно-исследовательской работы, которая стала причиной такого изменения производственной программы и которая направлена на дальнейшее развитие программы противомикробных средств.

Уже в конце семидесятых годов на фирме «ЛЕК» сложились примерно следующие принципы научно-исследовательской работы:

— продукция должна максимально удовлетворять требованиям потребителей;

— продукция должна быть достаточно оригинальной (конкурентоспособной на рынке может

быть только высококачественная продукция, обладающая высокими потребительскими свойствами);

— деятельность предприятия (от научно-исследовательской работы до производства и продаж) должна быть организована таким образом, чтобы вызывать положительные эмоции общественности.

Таблица 1
Противомикробные средства в ассортименте завода «ЛЕК»

Генерическое название	Торговая марка
Пипемидиновая кислота	Палин ^R
Бацитрацин + неомидин	Бивацин ^R
Сульфадиазин серебра	Дермазин ^{R*}
Сульфаметоксазол + триметоприм	Примотрен ^R
Гентамицин	Гентамицин [*]
Пефлоксацин	Абактал ^{R*}
Линкомицин	Нелорен ^{R*}
Цефотаксим	Цефотаксим
Имипенем + циластин	Конет ^R
Ацикловир	Акловир ^R
Амоксициллин + клавулановая кислота	Амоксиклав ^{R*}
Клиндамицин гидрохлорид	Климицин ^{R*} (капсулы)
Клиндамицин фосфат	Климицин ^{R*} (ампулы)
Цефтриаксон	Лендацин ^R
Цефалор	Цефалор
Ванкомицин	*
Сизомицин	*

Примечание. Звездочкой отмечено собственное производство активной субстанции. Препараты перечислены в том порядке, в каком они были разработаны.