

ПРИМЕНЕНИЕ ИММУНОКОРРИГИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ОСЛОЖНЕННЫХ ПНЕВМОНИЙ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Зуфаров А.А., Ризопулу А.П.*, Арипова Т.У.*

Ташкентский Педиатрический медицинский институт, Институт Иммунологии АН РУз*

Резюме. Изучена клинико-иммунологическая эффективность комплексного лечения острых пневмоний у детей раннего возраста с применением иммуномодулина - отечественного препарата, выделенного из фетальных тимусов ягнят (комплекс высокоочищенных пептидов с М.м. до 6 кДа, производства ТашНИИВС, Ташкент) и бронхо-мунала (лизат клеточных стенок бактерий, наиболее часто вызывающих острые и хронические инфекции дыхательных путей, Lek, Slovenia). Результаты показали, что включение в общепринятую терапию иммунокорректоров способствует увеличению числа клеток, экспрессирующих маркеры CD3, CD4, CD8 и CD16 по сравнению с данными контрольной группы, получавших только традиционное лечение. Достоверно увеличивается уровень сывороточных IgG и IgA. Снижается количество В-лимфоцитов с CD21 рецепторами под влиянием традиционного и комплексного лечения, что может свидетельствовать о полном окончании воспалительного процесса. Обнаруженное стимулирующее влияние препаратов на Т-лимфоциты CD8 имеет важное значение в профилактике развития хронической пневмонии с иммунопатологическим компонентом. Применение иммуномодулина и бронхо-мунала способствует более быстрому купированию основных клинических проявлений тяжелой пневмонии у детей раннего возраста, таких как повышение температуры тела, одышка, интоксикация, хрипы, слабость.

Ключевые слова: иммуномодулин, бронхо-мунал, острые пневмонии, педиатрия, Т-лимфоциты

Zufarov A.A., Rizopulu A.P., Arypova T.U.

IMMUNOTHERAPY IN ADJUNCTIVE TREATMENT OF COMPLICATED PNEUMONIA IN INFANTS

Abstract. The clinico-immunological efficiency of treatment of acute pneumonia in children of early age with immunomodulin - immunocorrector extracted from fetal ewe's thymus glands (complex of highly purified peptides with M.r. up to 6 kDa, produced by TashSRIVS) and broncho-munal (lysate of cells' membranes of bacteria, that frequently cause acute and chronic infections of respiratory system, Lek, Slovenia) has been studied. We have shown that addition of immunocorrectors to conventional treatment scheme resulted in the augmentation of quantity of cells, expressing CD3, CD4, CD8 and CD16 in comparison with the same parameters in patients of control group who received conventional treatment solely. The serum levels of IgG and IgA significantly increased. The decrease in quantity of B lymphocytes with CD21 receptors after conventional and adjunctive treatment is the indicator of total inflammatory process ceasing. The stimulating effect of these immunomodulators on T lymphocytes CD8 plays an important role in prophylaxis of development of chronic pneumonia with immunopathologic component. Treatment with immunomodulin and bronchomunal results in faster suppression of basic clinical features of severe forms of pneumonia in children of early age such as fever, intoxication, weakness, dyspnea. (*Med. Immunol.*, 2001, vol.3, N 4, pp 563-566)

Введение

Согласно данным Конгресса Европейского респираторного общества в мире растет частота пневмоний и их осложнений [11]. Наиболее уязвимой частью населения являются дети раннего возраста.

В последние годы в Узбекистане значительно возросла частота иммунологической недостаточности

у женщин, что приводит к осложнениям беременности и как следствие сниженной иммунореактивности у новорожденных и детей раннего возраста. Это, возможно и способствует возникновению осложнений при бронхолегочной патологии [1]. Необходимо подчеркнуть, что значительно изменилось и течение осложнений пневмонии у детей раннего возраста. Кроме того, рецидивирующие инфекции верхних и нижних дыхательных путей часто ведут к развитию хронических форм заболеваний, а возрастающая устойчивость микроорганизмов в несколько раз уменьшает эффективность антибактериальной терапии [1, 10, 12]. В связи с этим перспективным в лечении осложненных пневмоний является применение иммуномодулирующей терапии в комплексном симптоматическом лечении [10, 11, 12]. Представляла интерес сравнительная клинико-иммунологическая эффективность отечественного препарата, вы-

Адрес для переписки:

700140 Ташкент, ул. Д.Абидова, 223,
Ташкентский педиатрический медицинский институт. Тел.: 60-44-03, Факс 162-33-14
E-mail: ttmpi@uzsci.net или Ташкент, 700060,
ул. Я.Гулямова, 74 Институт Иммунологии АН РУз,
Тел.: 133-66-64, 133-08-55, Факс 998-71-133-98-55,
E-mail: ruslan@immuno.silk.org

деленного из фетальных тимусов ягнят – иммуномодулина [2], состоящего из комплекса высокоочищенных пептидов с М.м. до 6 кДа (ТашНИИВС, Ташкент) и препарата бронхо-мунал (Lek, Slovenia). Бронхо-мунал представляет собой лиофилизированный лизат бактерий, которые наиболее часто вызывают острые и хронические инфекции дыхательных путей – *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*.

Цель исследования – изучение клинико-иммунологической эффективности комплексной терапии с включением иммуномодулина и бронхо-мунала при осложнённой пневмонии у детей раннего возраста.

Материал и методы

Всего было обследовано 160 детей раннего возраста (от 1 до 3 лет; средний возраст составил $1,8 \pm 0,7$ л), больных осложненными пневмониями. Из них мальчиков было 108 человек, девочек – 52.

Диагноз пневмонии устанавливался на основании «Классификации клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей», принятой в 1995 году в Москве на симпозиуме по совершенствованию классификации неспецифических болезней лёгких у детей. Для постановки диагноза учитывали анамнестические данные, клинические и лабораторные тесты, а также данные функциональных обследований. При этом у всех детей анализировались показатели морфологии периферической крови, мочи, активности трансаминаз, содержание электролитов в плазме крови, наличие С-реактивного белка, показатели гомеостаза по данным коагулографии. Всем детям проводилось ЭКГ обследование и рентгенография.

Больные были разделены на 3 группы: дети 1 группы (55/34%) получали 0,01% раствор иммуномодулина на фоне базисной терапии по схеме 7-10 инъекций ежедневно п/к или в/м из расчета 1 мкг/кг веса. Больные 2-й группы (57/36%) – в составе комплексной терапии получали бронхо-мунал *per os* ежедневно в течение 7-10 дней по 3,5 мг/сутки. Контрольную группу составили 48 больных (30%), которым назначалось традиционное симптоматическое лечение с включением антибиотиков и сульфаниламидных препаратов.

Группой сравнения служили данные 20 условно здоровых детей соответствующего возраста, у которых в процессе обследования отсутствовали признаки патологии в легких.

Осложнениями пневмонии у обследованных детей были: кардиореспираторный синдром в 30% случаев (48 больных), ДВС-синдром – в 36,9% (59 больных), инфекционно-токсический шок в 33,1% (53 больных) случаев.

Основные параметры клеточного и гуморального иммунитета определяли по идентификации на поверхности клеток кластеров дифференцировки CD3, CD4, CD8, CD19, CD16 (соответственно) в иммунофлюоресцентном методе с моноклональными антителами LT (производства ГНЦ – Института иммунологии МЗ России, Москва). Фагоцитарная активность нейтрофилов оценивалась по поглоще-

нию лейкоцитами латексных частиц.

Уровень сывороточных иммуноглобулинов – IgA, IgM, IgG выявляли методом радиальной иммунодиффузии в геле [Манчини, 1969].

Исследования иммунного статуса проводились при поступлении больных в стационар и перед выпиской.

Полученные результаты обрабатывали стандартными методами вариационной статистики.

Результаты и обсуждение

Наши исследования показали, что в период обследования больных при поступлении в стационар резко нарушена работа системы иммунитета практически у всех обследованных. Нарушения затрагивают Т-звено иммунитета, включая иммунорегуляторные субпопуляции ($P < 0,001$) (табл. 1).

Интересно подчеркнуть, что значительно превышает значения нормы число В-лимфоцитов (CD21), относительное количество которых возрастает в 1,5 раза, а абсолютное в 1,7 раза. Известно, что абсолютное содержание В-лимфоцитов весьма лабильно и изменяется в соответствии с колебаниями лейкоцитов периферической крови. Очевидно, возрастание процентного содержания В-лимфоцитов может быть связано с тяжёлым осложнённым воспалительным процессом. Интегральным показателем работы гуморального звена иммунитета является уровень сывороточных иммуноглобулинов. Синтез IgG и IgA у больных с осложнёнными пневмониями был достоверно ниже уровня у здоровых детей и составил 630 ± 59 и $74 \pm 5,7$ мг% против 868 ± 95 и $95 \pm 10,6$ мг% соответственно.

Фагоцитарная активность нейтрофилов в группе больных достоверно снижена по сравнению с данными здоровых детей аналогичного возраста и составляет $33,8 \pm 1,7$ против $58,5 \pm 2,1\%$ ($P < 0,001$ соответственно).

Одной из существенных задач лечения и профилактики инфекций дыхательных путей является укрепление механизмов защиты организма против инфекций.

Обследование детей, больных осложнёнными пневмониями, после проведенного лечения показало, что включение в общепринятую терапию иммунокорректоров способствует увеличению числа клеток, экспрессирующих маркеры CD3, CD4, CD8 и CD16. Достоверно увеличивается уровень сывороточных IgG и IgA ($P < 0,001$) (табл. 2).

Так, под влиянием иммуномодулина и бронхо-мунала достоверно возрастает число CD3 лимфоцитов и составляет соответственно $59,9 \pm 3,0$ и $54,8 \pm 3,3\%$ против значений в группе с традиционным лечением – $48,3 \pm 2,8\%$ ($P < 0,001$, $P < 0,001$). Несмотря на то, что число CD3 лимфоцитов достоверно возрастает и в группе больных, получавших традиционное лечение, нормализации параметров эти значения не достигают. Важным эффектом применения в комплексном лечении иммунокорректоров, на наш взгляд, является достоверное увеличение числа CD8 – лимфоцитов.

Достоверно снижается количество В-лимфоцитов с CD21 рецепторами под влиянием традиционного и комплексного лечения, что имеет наиболее важное значение, поскольку нормализация относительного числа В-лимфоцитов указывает на окончание воспалительного процесса.

Табл.1. ХАРАКТЕРИСТИКА ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА С ОСЛОЖНЕННЫМИ ПНЕВМОНИЯМИ ДО ЛЕЧЕНИЯ

Иммунологические показатели	Здоровые дети	Больные
Лейкоциты, абс/ мкл	8200±895	10100±720*
CD3, отн.,%	58,5±2,1	33,8±1,7*
CD3, абс/ мкл	1650±156	1034±110*
CD21, отн.,%	24,7±1,2	35,7±1,3*
CD21, абс/мкл	738±69	1092±105*
CD4, отн.,%	33,7±1,9	22,9±1,7*
CD8, отн.,%	17,9±1,2	13,1±1,2*
CD16, отн.,%	8,0±0,7	5,6±0,5*
Нейтрофильный фагоцитоз,%	48,9±2,1	33,5±1,7*
IgG, мг%	868±95	630±59*
IgA, мг%	95±10,6	74±5,7*
IgM, мг%	84±9,6	79±6,5

Примечание: * - Различия достоверны по отношению к контролю (P<0,001).

Табл. 2. ДИНАМИКА ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПОСЛЕ ТРАДИЦИОННОГО И КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА С ОСЛОЖНЕННЫМИ ПНЕВМОНИЯМИ

Иммунологические показатели	Традиционное лечение	Комплексная терапия в сочетании с иммуноткоррекцией	
		иммуномодулин	бронхо-мунал
Лейкоциты, абс/ мкл	10700±850	8600±769*	8200±910*
CD3, отн.,%	48,3±2,8	59,9±3,0*	54,9±3,3*
CD3, абс/ мкл	1740±156	1643±158	1659±173
CD21, отн.,%	29,7±2,1	23,0±1,3*	24,5±1,8*
CD21, абс/мкл	1100±103	670±59,3*	585±48,5*
CD4, отн.,%	28,9±1,6	36,8±1,9*	36,1±2,9*
CD8, отн.,%	14,9±1,2	18,1±1,5*	17,9±1,4*
CD16, отн.,%	6,5±0,7	7,6±0,8	7,2±0,6
Нейтрофильный фагоцитоз,%	45,7±3,4	52,5±3,8*	54,0±3,6*
Иммуноглобулины, мг%			
IgG	810±94	891±87	865±89
IgA	75±5,6	98±8,5*	104±9,5*
IgM	78±8,0	83±7,6	88±7,6

Примечание: * - Различия достоверны по отношению к группе с традиционным лечением (P<0,001).

Известно, что онтогенетические особенности клеточного иммунитета детей создают предпосылки для успешного включения иммуноткоррекции в комплексную терапию тяжелых бактериальных инфекций [8]. Показано, что цитотоксический потенциал клеток иммунной системы у больных пневмонией детей раннего возраста снижен по сравнению со взрослыми или детьми старшего возраста [5, 9]. Эта особенность эффекторного звена иммунологического реагирования установлена для антителозависимой клеточноопосредованной цитотоксичности, естественной киллерной цитотоксичности и некоторых форм Т-клеточной цитотоксичности и может лежать в основе сниженной резистентности детей раннего возраста к определенным бактериям, грибам и вирусам, недостаточной способности к контролю репликации вируса и к элиминации данных антигенов [4, 7, 12].

У новорожденных и детей раннего возраста отмечается резкое снижение продукции цитокинов на остро-те инфекционного процесса [10]. Очевидно, что при недостаточной выработке IL-1, TNF-α и IL-6 затруднено развитие каскада иммунологических реакций, приводящих к элиминации возбудителя. Этим обосновано включение в общепринятую терапию препаратов, способствующих активации моноцитов и мак-

рофагов и усиливающих выработку необходимых медиаторов иммунного ответа. Бронхо-мунал например, применяют при ряде вторичных иммунодефицитов, в том числе и у детей раннего возраста поскольку он обладает высокой иммуностимулирующей активностью и слабой пирогенностью. Полученные нами данные о влиянии бронхо-мунала согласуются с результатами влияния ликопида на моноцитарно-макрофагальное звено иммунитета. Так, применение ликопида и его аналогов приводит к изменению морфологических, биохимических и функциональных характеристик макрофагов [3]. Под их влиянием повышается способность клеток к адгезии, к поглощению микробов, образованию активных форм кислорода, усиливается синтез различных медиаторов иммунного ответа: IL-1, TNF-α, колониестимулирующих факторов, что, в свою очередь, оказывает стимулирующее действие на продукцию антител и пролиферацию Т- и В-лимфоцитов [3, 8]. Следовательно, клеточные стенки бактерий и их синтетические аналоги обладают выраженной способностью стимулировать цитотоксические свойства макрофагов по отношению к бактериальным и вирусинфицированным клеткам, потенцируют действие антибиотиков *in vivo*.

Нам представляется перспективным использование тимических пептидов, действующих на иммунную и

Табл.3. ПРОЯВЛЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ ПОД ВЛИЯНИЕМ ТРАДИЦИОННОГО И КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ У ДЕТЕЙ С ОСЛОЖНЕННЫМИ ПНЕВМОНИЯМИ

Клинические признаки	Традиционное лечение	Комплексная терапия в сочетании с иммунокоррекцией	
		иммуномодулин	бронхо-мунал
Проявления интоксикации (сут.)	8,3±0,41	4,7±0,31*	4,1±0,31*
Парез кишечника (сут.)	3,2±0,11	2,7±0,11*	2,5±0,8
Физикальные изменения в легких (сут.)	15,1±0,76	9,5±0,61*	10,4±0,42*
Температурная реакция (сут.)	7,5±0,32	6,4±0,2*	6,1±0,52*
Увеличение печени (сут.)	15,6±0,95	10,4±0,67*	10,2±0,58*
Лейкоцитоз (сут.)	17,1±0,82	14,7±0,5*	15,2±0,41*
Нейтрофиллез (сут.)	17,1±0,82	14,2±0,58*	15,0±0,42*
Увеличение СОЭ (сут.)	15,2±0,83	7,8±0,64*	10,4±0,46*
Диспротеинемия (сут.)	25,6±0,9	10,4±0,8*	15,1±1,0*
Одышка (сут.)	13,7±1,3	5,2±0,4*	5,1±1,8*

Примечание: * - Различия достоверны по отношению к группе с традиционным лечением ($P < 0,001$)

нейроэндокринную системы, обладающих хемопротективными и антиэндоксинными свойствами, ингибирующих каскад патологических медиаторов - свободных радикалов кислорода, провоспалительных цитокинов, метаболитов арахидоновой кислоты [2, 6].

Полученные результаты свидетельствуют о заметных иммунокорректирующих свойствах иммуномодулина и бронхо-мунала. Наши данные согласуются и дополняют современные представления по иммуностимулирующему действию иммуномодулина и бронхо-мунала на систему иммунитета у детей, больных осложненными пневмониями. В частности, нами обнаружено достоверное стимулирующее влияние препарата на Т-лимфоциты, что имеет важное значение в профилактике развития хронической пневмонии с иммунопатологическим компонентом. В целом применение иммуномодулина и бронхо-мунала способствовало нормализации клеточных и гуморальных звеньев иммунитета. Сравнительный анализ влияния проводимой терапии показал, что в основных группах обследованных детей выявлено больше значений, направленных на восстановление изучаемых параметров в сравнении с данными детей контрольной группы, что свидетельствует о преимущественной эффективности комплексной терапии с применением иммунокоррекции.

Применение иммунокорректирующих препаратов - иммуномодулина и бронхо-мунала способствует более быстрому купированию основных клинических проявлений тяжелой пневмонии у детей раннего возраста.

Таким образом, терапия иммунокорректирующими препаратами в сочетании с рациональной антибактериальной терапией имеет наибольшую эффективность при сохранности каскада гуморальных и клеточных реакций иммунитета и полноценном иммунологическом клиренсе возбудителя.

Список литературы

1. Абдуллаходжаева М.С., Алланазарова З.Х. Этиология острой пневмонии у детей раннего возраста за

период 1990-1999 г. - Педиатрия (Ташкент). - 200. - №2-3. - С.15-18.

2. Гариб Ф.Ю., Гариб В.Ф. Иммуномодулин // Ташкент. - 2000. - 240 с.

3. Пинегин Б.В., Хаитов Р.М. Иммуномодуляторы и некоторые аспекты их клинического применения // Клиническая медицина 8 : 7-12, 1996.

4. Яцк Г.В., Студеникин В.М. // Пневмонии у новорожденных и детей раннего возраста. - В кн.: Мат. глав. симпозиума "Пневмонии". - М., 1997. - С.6-9.

5. Durandy A., De Saint Basile G., Lisowska-Grosplet B., Gauchat J.-F., Forveille M., Krocze R.A., Bonnefoy J.-Y., Fischer A. Undetectable CD40 ligand expression on T cells and low B cell responses to CD40 binding agonists in human newborns // J. Immunol. 154 : 1560-8, 1995.

6. Goldstein A.L. Clinical potential and application of thymosin peptides // International Journal on Immunorehabilitation 5 : 9, 1997.

7. Montagna D., Maccario R., Ugazio A.G., Mingrat G., Burgio G.R. "Natural cytotoxicity in the neonate: high levels of lymphokine - activated killer (LAK) activity." Clin. Exp. Immunol. 71 (1) : 177-181, 1988.

8. Paupe J. Immunotherapy with an oral bacterial extract (OM-85 BV) for upper respiratory infections. Respiration 1991; 58: 150-154.

9. Raes M., Alliet P., Gillis P., Zimmermann A., Kortleven J., Magerman K., Peeters V., Rummens J.L. "Lymphocyte subpopulations in healthy newborn infants: comparison of cord blood values with values five days after birth." J. Pediatr. 123 (3) : 465-467, 1993.

10. Tammela O.K.T., Saarela T., Koivisto M. et al. Abstracts of the XIV Meeting of the European Society for Pediatric Hematology and Immunology. - Oulu, Finland, - P.21A, 1993.

11. WHO: The World health Report 1996. Infectious diseases kill over 17 million people year.

12. Wennergen G. et.al. Characteristics and prognosis of hospital-treated bronchitis in children aged less than 2 years // Acta Paediatr Scand. - 1992. - № 81. - P.40-45.

поступила в редакцию 13.06.2001
принята к печати 21.09.2001