

Шабалдина Е.В., Кутенкова Н.Е., Крекова Н.П., Колобов А.А., Шабалдин А.В., Симбирцев А.С.
Кемеровская государственная медицинская академия,
Детская городская клиническая больница № 5,
г. Кемерово,
НИИ особо чистых биопрепаратов ФМБА,
г. Санкт-Петербург

ВОЗМОЖНОСТЬ ИНТРАНАЗАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ИММУНОМОДУЛЯТОРА ГАММА-D-ГЛУТАМИЛ-L-ТРИПТОФАНА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА С ГИПЕРТРОФИЕЙ ЛИМФОИДНОГО ГЛОТОЧНОГО КОЛЬЦА И С АТОПИЧЕСКОЙ СЕНСИБИЛИЗАЦИЕЙ К УСЛОВНО-ПАТОГЕННОЙ МИКРОФЛОРЕ

Гамма-D-глутамил-L-триптофан активирует Т-лимфоциты, подавляет репликацию вирусов, снижает неспецифическое воспаление. Этот эффект был показан для системного иммунитета. Настоящее исследование было посвящено изучению модулирующего эффекта гамма-D-глутамил-L-триптофана на мукозальный иммунитет. На примере сравнения 43 детей, получавших гамма-D-глутамил-L-триптофан интраназально, с 41 ребенком, получавшим противовоспалительную терапию, было показано, что гамма-D-глутамил-L-триптофан обладает модулирующим эффектом на иммунную систему слизистых оболочек носа. Гамма-D-глутамил-L-триптофан увеличивает уровень IL1 β , TNF- α в назальном секрете, снижает степень гипертрофии соответствующих миндалин и в 1,8 раза уменьшает частоту острых респираторных инфекций у детей раннего и дошкольного возраста с гипертрофией лимфоидного глоточного кольца и с рецидивирующими острыми респираторными инфекциями. Гамма-D-глутамил-L-триптофан может применяться детям как местный иммуномодулятор.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гипертрофия лимфоидного глоточного кольца; иммуномодулятор; гамма-D-глутамил-L-триптофан.

Shabaldina E.V., Kutenkova N.E., Krekova N.P., Kolobov A.A., Shabaldin A.V., Simbirtsev A.S.
Kemerovo State Medical Academy,
Children's City Clinical Hospital N 5, Kemerovo,
Scientific Research Institute of Especially Pure Biological Products, St. Petersburg

**POSSIBILITY OF APPLICATION IN NOSE OF THE IMMUNOMODULATOR
«GAMMA-D-GLUTAMYL-L-TRYPTOPHAN» AT CHILDREN OF EARLY AGE WITH THE HYPERTROPHY
OF PHARYNGEAL LYMPHOID RING AND WITH ATOPIC SENSITIZATION TO OPPORTUNISTIC MICROFLORA**

Gamma-D-glutamyl-L-tryptophan activates T-lymphocytes, suppresses replication of viruses, reduces a nonspecific inflammation. This effect was shown for system immunity. In the real research has studied effect of modulating of gamma-D-glutamyl-L-tryptophan on mucosal immunity. On an example of comparison of 43 children receiving gamma-D-glutamyl-L-tryptophan in nose, with 41 children, receiving anti-inflammation therapy, was shown that gamma-D-glutamyl-L-tryptophan possesses modulating effect on immune system of mucous membranes of a nose. Gamma-D-glutamyl-L-tryptophan increased level of IL1 β , TNF- α in a nose secret, reduced degree of a hypertrophy in pharyngeal lymphoid ring and in 1,8 times reduced number of sharp respiratory infections at children of early and preschool age with a hypertrophy of a pharyngeal lymphoid ring and with repeating sharp respiratory infections. This medicine was applied in a nose at children with a hypertrophy a pharyngeal lymphoid ring and with repeating sharp respiratory infections.

KEY WORDS: the hypertrophy of pharyngeal lymphoid ring; the immunomodulatory; gamma-D-glutamyl-L-tryptophan.

Известно, что гипертрофия миндалин лимфоидного глоточного кольца у детей раннего и дошкольного возраста часто связана с на-

рушениями в мукозальном иммунитете [1-3]. Поэтому эта патология в 90 % случаев сопровождается частой респираторной заболеваемостью [4]. По

данным российских исследований, частота детей с постоянно рецидивирующими острыми респираторными инфекциями в возрастном интервале 3-6 лет составляет 25-75 % и не имеет тенденции к снижению [5]. Показано, что у детей с рецидивирующими респираторными инфекциями и гипертрофией миндалин лимфоидного глоточного кольца имеет место не только клинически выраженная чувствительность к инфекционным агентам, но и наличие системных нарушений в Т-клеточном звене адаптивного иммунитета [6]. Ранее было показано, что эти дети в интервалах 55-75 % случаев имеют различные виды аллергических реакций, в том числе и к антигенам условно-патогенной микробиоты (УПМ) [7]. Комплексное исследование системного иммунитета и полиморфизма генов цитокинов показало, что развитие у детей гипертрофии миндалин лимфоидного глоточного кольца является следствием рецидивирования острых респираторных инфекций, на антигены которых формируются atopические реакции. Индукция последних конституционально обусловлена преимущественным праймингом Т-хелперов 2-го типа. Кроме того, в 90 % случаев у этих детей имеет место дефицит тотальных Т-лимфоцитов (CD3+) в периферической крови [8]. Тем самым, эффективная иммуномодулирующая терапия является важным звеном в реабилитации таких детей.

Иммуномодулирующие свойства дипептида гамма-D-глутамил-триптофана были открыты при исследовании коротких пептидов с β - и γ -связями, в состав которых входили L- и D-аминокислоты. Было доказано, что данный дипептид обладает иммуномодулирующим действием, восстанавливает клеточный и гуморальный иммунитет, повышает антибактериальную и противовирусную резистентность, снижает уровень аллергического воспаления. Фармакологическое действие гамма-D-глутамил-триптофана определяется усилением дифференцировки и пролиферации предшественников Т-лимфоцитов, стимуляцией продукции интерлейкина-2, интерферона-гамма, подавлением продукции интерлейкина-4, увеличением экспрессии рецепторов интерлейкина-2 и маркеров дифференцировки Т-клеток, восстановлением иммунорегуляторного индекса. Все эти характеристики гамма-D-глутамил-L-триптофана показаны как в модельных экспериментах, так и при изучении его влияния на системный иммунитет добровольцев [9]. Вполне вероятно, что через эти же свойства гамма-D-глутамил-L-триптофан способен блокировать основные звенья патогенеза хронического непродуктивного иммунного воспаления в лимфоидном глоточном кольце у детей раннего возраста.

Цель настоящей работы — изучение локального иммуномодулирующего эффекта гамма-D-глутамил-

триптофана у детей с гипертрофией миндалин лимфоидного глоточного кольца и рецидивирующими острыми респираторными инфекциями.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводили в двух группах пациентов. Основная группа была представлена детьми (n = 43) с II, III степенями гипертрофии миндалин лимфоидного глоточного кольца (носоглоточная и небные миндалины) и с рецидивирующими острыми респираторными инфекциями (более 5 раз за 1 год). Дети этой группы, помимо стандартной противовоспалительной терапии, получали 100 мг гамма-D-глутамил-L-триптофана интраназально 1 раз в день в течение 5 дней, курс повторяли через 14 дней. Стандартная противовоспалительная терапия включала: витамин А — внутрь в возрастных дозировках, назальный душ изотоническими растворами морской соли, местный антибиотик, топический противовоспалительный препарат на основе кромоглициевой кислоты. Рандомизация назначения гамма-D-глутамил-L-триптофана проводилась по дню недели (в четный день недели выдавался гамма-D-глутамил-L-триптофан, в нечетный — не выдавался). В группу сравнения вошли 41 ребенок, имеющие те же клинические проявления, что и дети основной группы, но получавшие стандартную местную противовоспалительную терапию.

Дополнительным критерием отбора в основную группу и группу сравнения было наличие у этих детей atopической сенсibilизации к одному и более представителю УПМ верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного трактов: *Streptococcus (Str.) pyogenes*, *Str. pneumoniae*, *Str. mutans*, *Staphylococcus (S.) aureus*, *S. epidermidis*, *Escherichia (E.) coli*, *Pseudomonas (P.) aeruginosa*, *Proteus (Prot.) vulgaris*, *Klebsiella (Kl.) pneumoniae*, *Branhamella (Br.) catarrhalis*, *Haemophilus (H.) influenzae*. Наличие у обследованных детей гипертрофии миндалин лимфоидного глоточного кольца, постоянно рецидивирующих острых респираторных инфекций, а также atopической сенсibilизации к инфекционным антигенам, указывало на то, что эти дети имели иммунную недостаточность, а выше перечисленные клинические характеристики укладывались в соответствующие иммунопатологические синдромы: лимфолиферативный, инфекционный и аллергический.

Все родители были предупреждены, что их дети участвуют в эксперименте по исследованию мукозального иммунитета носоглотки и влиянию на него иммуномодулирующих препаратов, и подписали информированное согласие на участие их детей в данном эксперименте. Кроме того, условия эксперимента были одобрены этическим комитетом Кемеровской государственной медицинской академии.

У всех детей основной и контрольной групп в назальном секрете исследовали концентрацию следующих цитокинов: интерлейкина-1-бэта (IL1 β), рецепторного антагониста интерлейкина-1 (IL1Ra), интерлейкина-4 (IL4), фактора некроза опухоли альфа

Корреспонденцию адресовать:

ШАБАЛДИНА Елена Викторовна,
650003, г. Кемерово, пр. Ленинградский, д. 47а, кв. 108.
Тел.: +7-951-163-90-11.
E-mail: weit2007@yandex.ru

(TNF- α). Для этого использовали коммерческие наборы для проведения иммуноферментного анализа (ИФА) согласно прилагаемым инструкциям.

Назальный секрет получали методом промывания носоглотки через носовые ходы 3 мл физиологического раствора. Изучение локального цитокинового статуса проводили до начала иммуномодулирующей терапии, через 7 (для основной группы это было после 1 курса гамма-D-глутамил-L-триптофана) и через 30 дней после начала иммуномодулирующей терапии (для основной группы — через неделю после 2 курса гамма-D-глутамил-L-триптофана).

Клиническая оценка иммуномодулирующего эффекта гамма-D-глутамил-L-триптофана проводилась по динамике лимфопрлиферативного, инфекционного и аллергического синдромов иммунной недостаточности, которую сравнивали с соответствующей динамикой в группе сравнения. Через три месяца после окончания терапии оценивали частоту острых респираторных инфекций, которую умножали на 4, чтобы сравнить с годовой заболеваемостью острыми респираторными инфекциями, предшествующей данному курсу локальной иммуномодуляции. Также через три месяца после окончания местной иммуномодулирующей и/или противовоспалительной терапии оценивали наличие аллергических реакций, которые по вышеописанной схеме интерпретировали на предшествующие до начала лечения. Кроме того, в эти же сроки проводили осмотр носоглотки с целью оценки динамики гипертрофии миндалин лимфоидного глоточного кольца.

Препарат гамма-D-глутамил-L-триптофан был получен в Государственном НИИ особо чистых биопрепаратов Федерального медико-биологического агентства (г. Санкт-Петербург).

Статистическую обработку проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 для Windows XP, результаты считали достоверными при статистической ошибке менее 5 %, что допустимо для медико-биологических исследований [10].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

На первом этапе исследовали наличие взаимосвязи между клиническими проявлениями иммунной недостаточности (лимфопрлиферативный, инфекционный, аллергический синдромы) и локальным цитокиновым статусом носоглотки. Для этого изучили коррелятивные связи между концентрациями отдель-

но взятых цитокинов и степенью выраженности (по баллам) выше перечисленных синдромов у детей в целом без разделения на группы. Получены четыре достоверно значимые корреляции (табл. 1). Так, с динамикой концентрации IL1Ra положительно коррелировали выраженность лимфопрлиферативного и инфекционного синдромов ($r = 0,67$; $r = 0,58$; $p < 0,05$, соответственно). Выраженность инфекционного синдрома отрицательно коррелировала с концентрацией IL1 β ($r = 0,25$; $p < 0,05$). И, наконец, положительная корреляция была достигнута для пары — степень выраженности аллергического синдрома и динамика концентрации IL4 ($r = 0,36$; $p < 0,05$).

Таблица 1
Коррелятивные связи между степенью выраженности синдромов иммунной недостаточности и концентрацией цитокинов в назальном секрете

Синдромы	IL1Ra	IL1b	IL4	TNF
Лимфопрлиферативный синдром	0,67*	-0,03	0,01	-0,01
Аллергический синдром	0,20	-0,19	0,36*	-0,18
Инфекционный синдром	0,58*	-0,25*	-0,01	-0,12

Примечание: * $p < 0,05$.

Полученные корреляции свидетельствуют о том, что изменения локального цитокинового статуса лимфоидного глоточного кольца взаимосвязаны с выраженностью иммунопатологических синдромов. В частности, большое значение в поддержании рецидивирования острых респираторных инфекций имеет система интерлейкина-1. Так, избыток IL1Ra и недостаток IL1 β могут быть важными факторами в развитии инфекционного синдрома. Как известно, эти две молекулы взаимосвязаны, IL1 β позиционируется как главный лиганд в семействе IL1. Он синтезируется макрофагами и другими антиген-представляющими клетками при индукции последних липополисахаридами, пептидогликанами и другими паттернами, а также при процессинге и презентации антигена лимфоцитам. Именно IL1 β проявляет все основные иммунные функции, так как является главной формой секреторного IL1, в отличие от IL1 α , находящегося преимущественно в мембранной форме [11]. Недостаток IL1 β может быть причиной развития иммунной недостаточности и чувствительности индивидуума к острым респираторным инфекциям.

В семействе IL1 имеется основной конкурентный лиганд — IL1Ra, который имеет 26 % гомологию в аминокислотной последовательности с IL1 β , те же

Сведения об авторах:

ШАБАЛДИНА Елена Викторовна, канд. мед. наук, доцент, зав. кафедрой оториноларингологии, ГБОУ ВПО КемГМА Минздравсоцразвития России, г. Кемерово, Россия. E-mail: weit2007@yandex.ru

КУТЕНКОВА Наталья Евгеньевна, врач аллерголог-иммунолог, МУЗ ДГКБ № 5, г. Кемерово, Россия.

КРЕКОВА Наталья Петровна, главный областной специалист по педиатрии, ДОЗН Кемеровской области, г. Кемерово, Россия.

КОЛОБОВ Александр Александрович, доктор биол. наук, руководитель лаборатории синтеза пептидов, ФГУП НИИ особо чистых биопрепаратов ФМБА, г. Санкт-Петербург, Россия.

ШАБАЛДИН Андрей Владимирович, доктор мед. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория геоэкологии и водных ресурсов, УРАН Институт вычислительных технологий СО РАН, г. Кемерово, Россия. E-mail: weit2007@yandex.ru

СИМБИРЦЕВ Андрей Семенович, доктор мед. наук, профессор, директор, ФГУП НИИ особо чистых биопрепаратов ФМБА, г. Санкт-Петербург, Россия.

факторы индукции, и конкурирует с ним за одни и те же рецепторы. Изменения в его строении, по сравнению с молекулами IL1 α и IL1 β , привели к утрате способности к проведению сигнала, но сохранили возможность высокоаффинного связывания с рецепторами. Именно это свойство и обуславливает уникальную для биологии цитокинов ситуацию существования aR-IL1 как естественного специфичного ингибитора IL1 [12]. Было показано, что концентрации IL1 β и IL1Ra отрицательно коррелируют: чем ниже уровень в периферической крови IL1 β , тем выше IL1Ra [13].

Более того, показано, что IL1Ra оказывает не только прямое негативное влияние на синтез IL1 β , но и опосредованно положительно влияет на индукцию IL4 [14]. И, хотя в нашем исследовании коррелятивных взаимосвязей между уровнями исследуемых цитокинов в назальном секрете не обнаружено, но это не является опровержением наличия иммунорегуляции в системе IL1 и IL4 в мукозальном иммунитете носоглотки. Вполне вероятно, что корреляции не были достигнуты из-за широкого диапазона концентраций цитокинов в назальном секрете (от полного отсутствия до высоких концентраций).

В то же время, с уровнем IL1Ra был положительно ассоциирован и второй синдром иммунной недостаточности — лимфопролиферативный. Механизм этой ассоциации вполне вероятно связан с опосредованным влиянием IL1Ra на прайминг Т-хелперов. В нашем случае дополнительным критерием отбора было наличие атопической сенсibilизации к УПМ носоглотки, а это в свою очередь отражает постоянную персистенцию представителей УПМ в лимфоидном глоточном кольце и формирование дополнительных (к атопии) клеточных аллергических реакций. Именно с выраженностью этих реакций был положительно ассоциирован уровень IL1Ra в назальном секрете. Кроме того, IL1Ra имел положительную ассоциацию с аллергическим синдромом, хотя достоверность не была достигнута по причине описанной выше и связанной с широким диапазоном концентрации этого цитокина в назальном секрете. В то же время, для концентраций IL4 была достигнута положительная достоверная корреляция с аллергическим синдромом. Эта корреляция вполне уместна, так как именно IL4 сдвигает прайминг Т-хелперов в сторону Т2-хелперных реакций и определяет развитие атопических реакций. Именно эти реакции лежали в основе как инфекционной, так и пищевой аллергии и, соответствен-

но, рецидивирования респираторного и кожного синдромов.

На следующем этапе проанализировали динамику изменений уровня цитокинов назального секрета под топическим действием гамма-D-глутамил-L-триптофана и без него. Для этого анализировали концентрации цитокинов в назальном секрете до начала консервативной терапии, через 7 дней и через 1 месяц после ее начала. На данном этапе исследования дети делились на две группы: основная и сравнения. Достоверно значимое изменение концентраций интерлейкинов после иммуномодулирующей терапии было показано для IL1 β (рис. 1) и TNF- α (рис. 2).

Как видно из рисунка 1, после проведенной консервативной терапии у детей с гипертрофией лимфоидного глоточного кольца и с рецидивирующими респираторными инфекциями в назальном секрете увеличивался уровень IL1 β . Для группы сравнения эта динамика составила от $50,37 \pm 8,82$ пг/мл к $61,48 \pm 6,86$ пг/мл ($p > 0,05$). В основной группе после двух курсов иммуномодулирующей терапии гамма-D-глутамил-L-триптофаном концентрация IL1 β достоверно увеличивалась от $50,37 \pm 8,82$ пг/мл к $80,55 \pm 10,93$ пг/мл ($p < 0,05$).

Концентрация TNF- α после проведенной консервативной терапии также менялась. В группе сравнения уровень данного цитокина в назальном секрете уменьшился после проведенной стандартной противовоспалительной терапии с $1,01 \pm 0,12$ пг/мл до $0,78 \pm 0,09$ пг/мл ($p > 0,05$), хотя достоверных различий с первоначальным уровнем достигнуто не было. При введении в программу консервативной терапии двух курсов локальной иммуномодуляции гамма-D-глутамил-L-триптофаном концентрация этого цитокина в назальном секрете достоверно увеличилась с $1,01 \pm 0,12$ пг/мл до $2,64 \pm 0,38$ пг/мл ($p < 0,05$). Надо отметить, что повышение этого цитокина по отношению к его концентрации до лечения не превышало 2,5 раза. Это достаточно значимое увеличение данного интерлейкина, но это не «цитокиновый взрыв», и поэтому патогенетической обоснованности развития локальных иммунопатологических реакций при данной иммунотерапии нет.

Необходимо отметить, что TNF- α является ведущим провоспалительным цитокином, системный эффект которого реализуется при ряде иммунопатологий, таких как ревматоидный артрит, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь и т.д. Поэтому повышение этого цитокина в периферической

Information about authors:

SHABALDINA E.V., candidate of medical sciences, docent, head of department of otorhinolaryngology, Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russia. E-mail: weit2007@yandex.ru

KUTENKOVA N.E., the allergist-immunologist, Children's City Clinical Hospital N 5, Kemerovo, Russia.

KREKOVA N.P., the chief regional specialist in pediatrics of DPHC of the Kemerovo region, Kemerovo, Russia.

KOLOBOV A.A., doctor of biological sciences, the head of laboratory of synthesis of peptides, Scientific Research Institute of Especially Pure Biological Products, St. Petersburg, Russia.

SHABALDIN A.V., doctor of medical sciences, leader scientist, laboratory of geocology and water resources, Institute of computing technologies, Kemerovo, Russia. E-mail: weit2007@yandex.ru

SIMBIRTSEV A.S., doctor of medical sciences, professor, the director, Scientific Research Institute of Especially Pure Biological Products, St. Petersburg, Russia.

Рисунок 1

Динамика концентраций IL1b в назальном секрете при стандартной противовоспалительной терапии и при добавлении в нее иммуномодулятора гамма-D-глутамил-L-триптофана

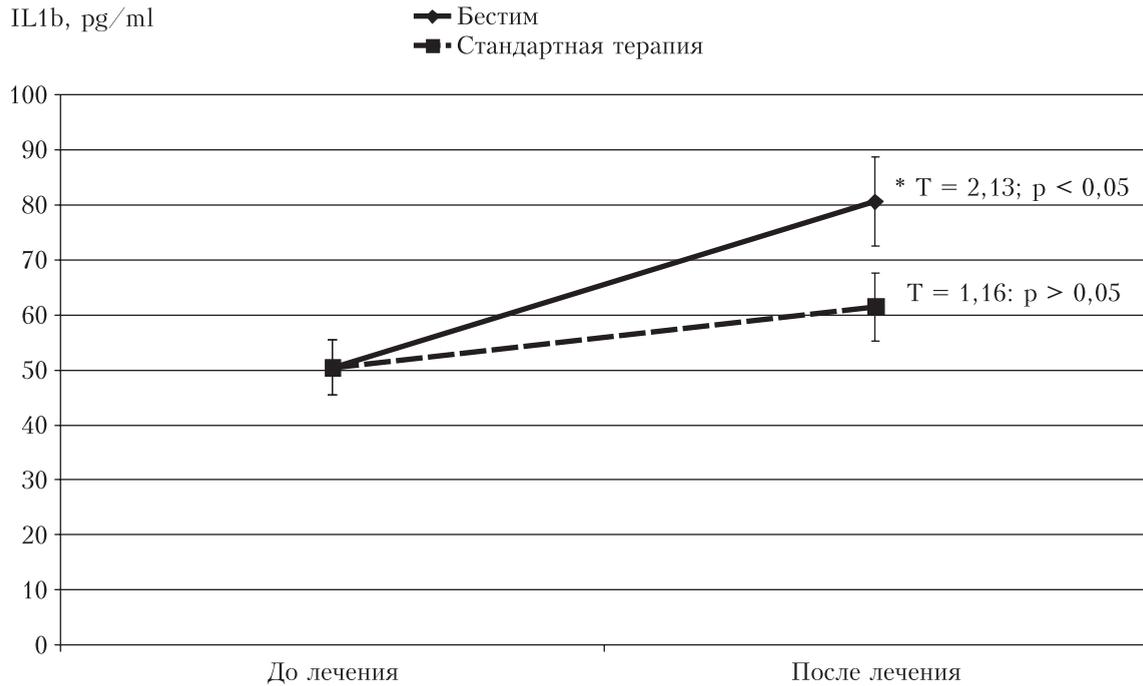
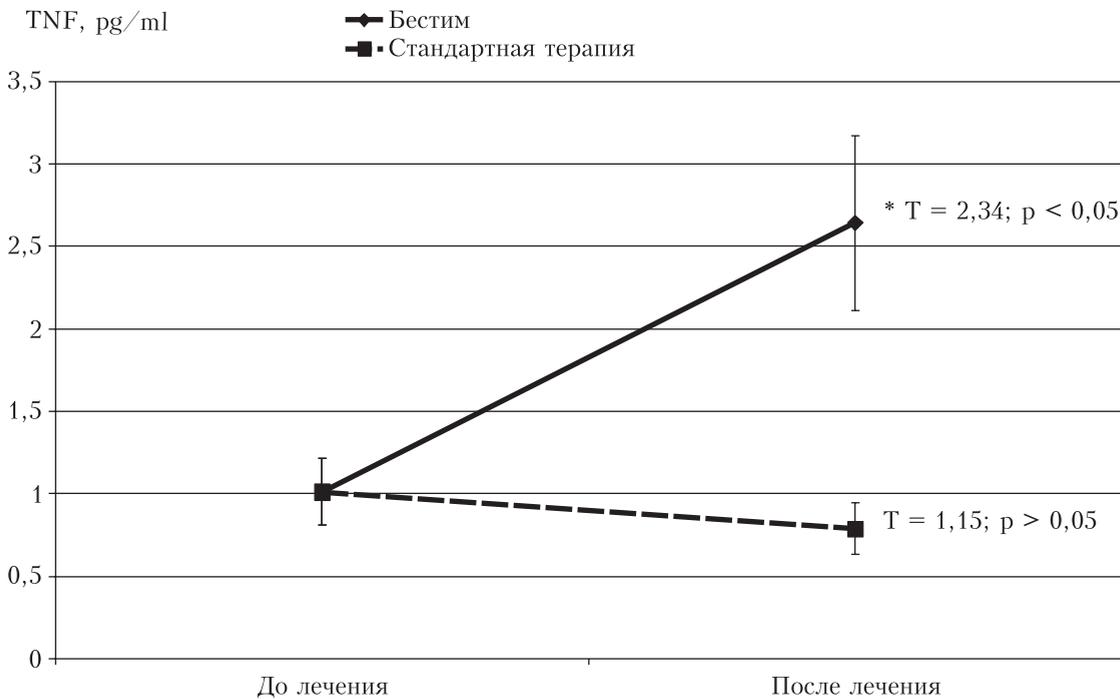


Рисунок 2

Динамика концентраций TNF-α в назальном секрете при стандартной противовоспалительной терапии и при добавлении в нее иммуномодулятора гамма-D-глутамил-L-триптофана



крови всегда рассматривается как неблагоприятный диагностический признак течения иммунного заболевания [15]. Но на уровне межклеточных взаимодействий при формировании иммунного ответа к ин-

фекционным антигенам недостаток этого цитокина, как и IL1β, будет способствовать формированию противинфекционного иммунопареза. А при атопической конституции дефицит этих цитокинов будет вли-

ять на формирование атопической сенсibilизации к инфекционным антигенам и, как следствие, развитию инфекционно-аллергической иммунопатологии (аллергические ринофарингит, синусит, аденоидит и бронхиальная астма). Цитокины назального секрета, как правило, являются продуктом локальных иммунных реакций лимфоидного глоточного кольца. Исходя из этого, выявленное увеличение TNF- α и IL1 β в назальном секрете под действием иммуномодулятора можно расценивать как восстановление их исходного уровня, необходимого для формирования эффективного противои инфекционного иммунитета.

Факт снижения уровня TNF- α в назальном секрете при стандартной противовоспалительной терапии указывает на то, что препараты кромоглиновой кислоты, входящие в ее состав, могут блокировать соответствующие цитокиновые сети. И, хотя этот эффект является положительным при атопических реакциях на пыльцевые, бытовые или пищевые аллергены, в отношении инфекционно-аллергических реакций этого лечебного свойства может быть недостаточно. Завершенность иммунного воспаления при инфекционной аллергии способен обеспечить только иммуномодулятор Т-клеточного адаптивного иммунитета, каким и является гамма-D-глутамил-L-триптофан.

Таблица 2
Коррелятивные связи между числом курсов иммуномодулирующей терапии гамма-D-глутамил-L-триптофаном и динамикой изменений степени выраженности синдромов иммунной недостаточности, а также концентраций цитокинов в назальном секрете

	ЛП синдром	АЛ синдром	ИНФ синдром	IL1Ra	IL1b	IL4	TNF
Лечение	-0,48*	-0,16	-0,62*	-0,29*	0,18	0,03	0,25*

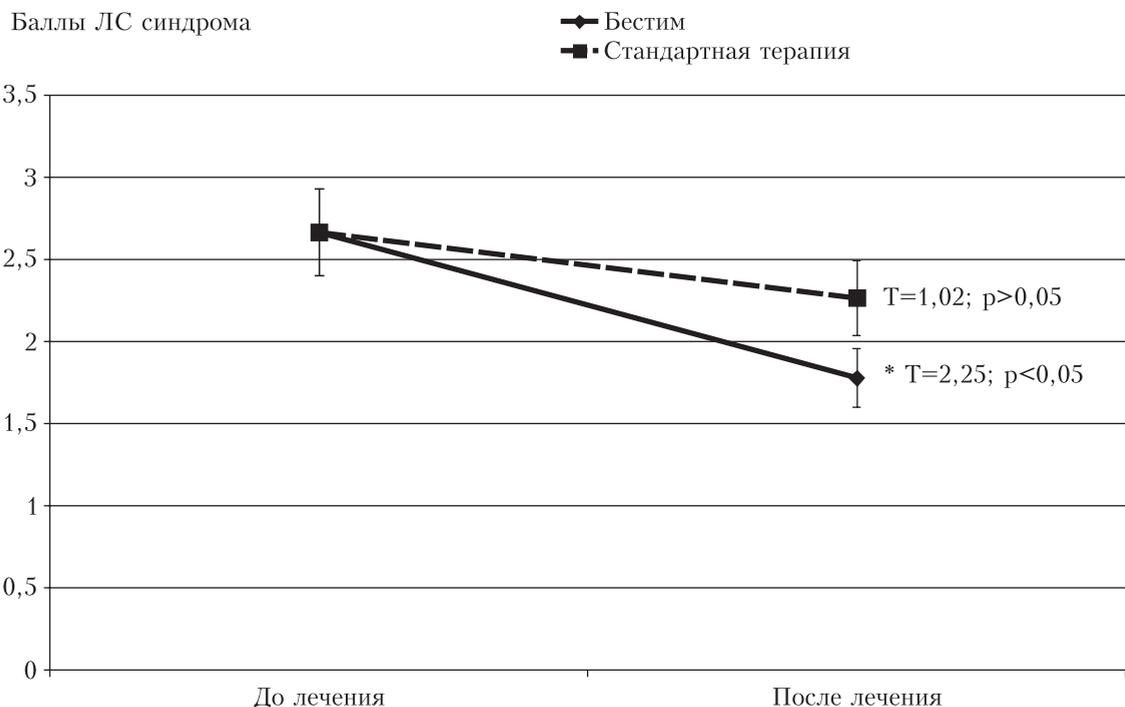
Примечание: * $p < 0,05$; ЛП - лимфопролиферативный, АЛ - аллергический, ИНФ - инфекционный.

Для подтверждения выше сказанного исследовали корреляцию между количеством курсов иммуномодулирующей терапии гамма-D-глутамил-L-триптофаном и динамикой изменения концентраций исследуемых цитокинов в назальном секрете, а также степенью выраженности клинических проявлений иммунной недостаточности (лимфопролиферативный, инфекционный и аллергический синдромы). Данное исследование проведено в опытной группе (табл. 2).

Кроме того, сравнили эффективность иммуномодулирующей терапии по отношению к стандартной противовоспалительной терапии по клиническим признакам (рис. 3, 4).

Как видно из таблицы 2, достоверная отрицательная корреляция была достигнута для пар: число курсов иммуномодулирующей терапии и изменения выраженности лимфопролиферативного синдрома ($r = -0,48$), число курсов иммуномодулирующей терапии

Рисунок 3
Динамика изменения выраженности лимфопролиферативного (ЛС) синдрома (в баллах) при стандартной противовоспалительной терапии и при добавлении в нее иммуномодулятора гамма-D-глутамил-L-триптофана

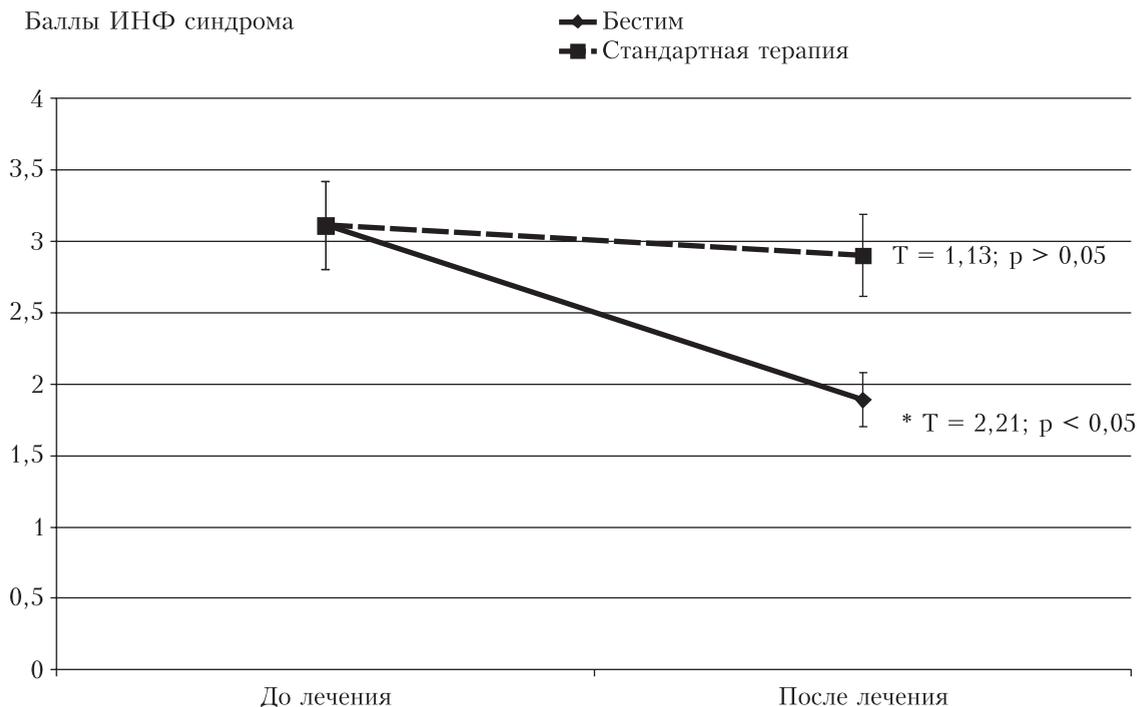


Выражение признательности

Работа выполнена по гранту Фонда поддержки медико-биотехнологических исследований.

Рисунок 4

Динамика изменения выраженности инфекционного (ИНФ) синдрома (в баллах) при стандартной противовоспалительной терапии и при добавлении в нее иммуномодулятора гамма-D-глутамил-L-триптофана



и изменения выраженности инфекционного синдрома ($r = -0,62$). Также достоверная отрицательная корреляция была выявлена и для пары: число курсов иммуномодулирующей терапии и динамика концентрации IL1Ra ($r = -0,29$). Напротив, положительная достоверная корреляция обнаружена для пары: число курсов иммуномодулирующей терапии и динамика концентрации TNF- α ($r = 0,25$).

Исследования эффективности иммуномодулирующей терапии гамма-D-глутамил-L-триптофаном по сравнению со стандартной противовоспалительной терапией на примере клинических проявлений иммунной недостаточности показало следующее. Стандартная противовоспалительная терапия уменьшала выраженность в баллах лимфопролиферативного синдрома (рис. 3), но это снижение было недостоверно по отношению к первичным проявлениям ($p > 0,05$). В то же время, введение в лечебный комплекс иммуномодулятора гамма-D-глутамил-L-триптофана приводит к достоверному снижению клинических проявлений (в баллах) гипертрофии лимфоидного глоточного кольца. Спустя два месяца после проведенной консервативной терапии отмечено снижение степени на I ступень гипертрофии соответствующих миндалин лимфоидного глоточного кольца ($p < 0,05$).

Такая же тенденция имела и для инфекционного синдрома (рис. 4). Анализ частоты острых респираторных инфекций в течение 2-х месяцев (с коэффициентов 6 для годовой интерпретации) после консервативной терапии показал, что при проведении стандартной противовоспалительной терапии происходит снижение рецидивов респираторной инфекции,

но это снижение носит не достоверный характер ($p > 0,05$). Добавление в стандартную схему консервативного лечения иммуномодулирующей терапии привело к достоверному снижению выраженности инфекционного синдрома иммунной недостаточности, частота острых респираторных инфекций (с учетом годового коэффициента) у детей опытной группы уменьшилась в 1,8 раза ($p < 0,05$).

Тем самым, этот этап исследования показал, что иммуномодулирующая терапия гамма-D-глутамил-L-триптофаном существенно влияет на текущий иммунопатологический процесс, имеющий место у детей со средней и выше степенями выраженности гипертрофии лимфоидного глоточного кольца, с постоянно рецидивирующими острыми респираторными инфекциями и с атопической сенсibilизацией к антигенам УПМ. Данный локальный иммунопатологический процесс характеризуется нарушенным иммунорегуляторным потенциалом мукозальной иммунной системы носоглотки, отраженным в дефиците IL1 β , TNF- α и в гиперпродукции IL1Ra, IL4. Гамма-D-глутамил-L-триптофан оказывает влияние на индукцию IL1 β , TNF- α , и через это подавляет синтез IL1Ra. Причем, иммуномодулирующий эффект данного дипептида дозозависим (зависит от частоты курсов иммуномодулирующей терапии) для TNF- α и IL1Ra. Кроме того, эффективность новой схемы иммуномодулирующей терапии доказана положительной связью между курсами интраназального введения гамма-D-глутамил-L-триптофана и достоверным уменьшением клинических проявлений лимфопролиферативного и инфекционного синдромов иммунной недостаточности по отноше-

нию к пациентам, получавшим стандартную противовоспалительную терапию.

ВЫВОДЫ:

1. Гамма-D-глутамил-L-триптофана может быть использован у детей раннего и дошкольного возраста, как иммуномодулятор для интраназального применения в курсовой дозе 500 мкг (5 дней).
2. Эффект гамма-D-глутамил-L-триптофана на мукозальную иммунную систему носа и глотки у детей раннего и дошкольного возраста проявляется стимуляцией синтеза IL1 β и TNF- α , что способствует усилению противоинфекционной защиты и разрешению воспалительного процесса.
3. Клинический эффект гамма-D-глутамил-L-триптофана связан с уменьшением воспалительных процессов в миндалинах лимфоидного глоточного кольца, а также со снижением частоты острых респираторных инфекций у детей раннего и дошкольного возраста.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Лечебно-диагностические критерии выбора метода лечения аденоидных вегетаций как очага хронической инфекции в детском возрасте /А.Ю. Ивойлов, И.И. Архангельская, В.Я. Кунельская, А.И. Мачулин //Вестн. оториноларингол. – 2008. – № 3. – С. 32-37.
2. Плужников, М.С. Ангины и хронический тонзиллит /М.С. Плужников, Г.В. Лавренова, К.А. Никитин. – СПб., 2002. – 151 с.
3. Карпова, Е.П. Хронический аденоидит у детей: пособие для врачей /Карпова Е.П., Тулупов Д.А. – М., 2009. – 53 с.
4. Романцов, М.Г. Часто болеющие дети: современная фармакотерапия /Романцов М.Г., Ершов Ф.И. – М., 2006. – 192 с.
5. Учайкин, В.Ф. Рецидивирующие респираторные инфекции у детей: применение иммуномодуляторов для лечения и профилактики /В.Ф. Учайкин //Педиатрия. – 2009. – Т. 87, № 1. – С. 127-131.
6. Gaudelus Infections respiratoires recidivantes: quel bilan, quels traitements? /R. Cohen, J. Just, M. Koskas et al. //J. Arch. Ped. – 2005. – N 12. – P. 183-190.
7. Кутенкова, Н.Е. Особенности сенсibilизации детей с гипертрофией носоглоточной миндалины и сопутствующим аллергическим диатезом /Н.Е. Кутенкова, Е.В. Шабалдина, А.В. Шабалдин //Актуальные вопросы аллергологии и иммунологии – междисциплинарные проблемы: тр. межрегион. форума. – СПб., 2010. – С. 155-157.
8. Шабалдина, Е.В. Особенности иммунного и цитокинового статусов у детей с гипертрофией лимфоидного глоточного кольца и сопутствующей аллергией к инфекционным антигенам /Е.В. Шабалдина, Н.Е. Кутенкова, А.В. Шабалдин //Рос. оториноларингол. – 2012. – № 2. – С. 118-123.
9. Бестим в комплексной терапии туберкулеза легких /Н.В. Заболотных, Т.И. Виноградова, Л.А. Скворцова и др.; под ред. Ю.Н. Левашева и А.С. Симбирцева. – СПб., 2006. – 74 с.
10. Лакин, Г.Ф. Биометрия /Г.Ф. Лакин. – М., 1990. – 352 с.
11. Симбирцев, А.С. Биология семейства интерлейкина-1 человека /А.С. Симбирцев //Иммунология. – 1998. – № 3. – С. 9-17.
12. Arend, W.P. Interleukin-1 receptor antagonist: Role in Biology /W.P. Arend, M. Malyak, C.J. Guthridge //Annu. Rev. Immunol. – 1998. – V. 16. – P. 27-55.
13. Arend, W.P. The balance between IL-1 and IL-1Ra in disease /Arend W.P. //Cytokine Growth Factor Rev. – 2002. – V. 13, N 4-5. – P. 323-340.
14. Association of IL-4 and IL-1 Receptor Antagonist (IL-1Ra) Gene Polymorphisms and the Risk of Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) /K. Rituraj, G. Rishi, S. Manmohan et al. //Urology. – 2008. – V. 71, N 5. – P. 868-872.
15. Шкаруба, Н.С. Аллельный полиморфизм генов IL1 β , TNF и его рецепторов у больных ревматоидным артритом и эффективность антитоксической терапии /Н.С. Шкаруба: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Новосибирск, 2012. – 22 с.

