

ИММУНОКОРРИГИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

УДК 615.37

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ БАКТЕРИАЛЬНОГО ИММУНОМОДУЛЯТОРА РИБОМУНИЛА У ЧАСТО И ДЛИТЕЛЬНО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ

*А.В. Караулов, **Э.В. Климов

* Московская медицинская академия, кафедра клинической иммунологии и аллергологии
ММА им. И.М.Сеченова, г. Москва, **санаторий им. Орджоникидзе, г. Сочи

Применение Рибомунила у часто и длительно болеющих детей значительно снижает число рецидивирующих респираторных инфекций, особенно у детей раннего возраста. У детей с респираторной аллергией он влияет лишь на количество и качество рецидивирующих респираторных инфекций, не решая полностью проблем формирования атопической патологии. Рибомунил оказывает достоверное и долгосрочное положительное влияние на синтез IgA, сохраняющееся на протяжении всего периода наблюдений.

Ключевые слова: рибомунил, часто и длительно болеющие дети.

EFFICIENCY OF BACTERIAL IMMUNOMODULATOR RIBOMUNYL IN CHILDREN SUFFERING FROM FREQUENT AND PROLONGED DISEASES

A.V. Karaulov, E.V. Klimov

Department of Clinical Immunology and Allergology, Moscow Medical I.M. Sechenov Academy; Laboratory for Clinical Immunology and Allergology of the Ordzhonikidze-Sanatorium, Sochi, Russia

The administration of ribomunil in children suffering from frequent and prolonged diseases considerably reduces the number of recurrent respiratory infections, especially in infants. Being administered for children with respiratory allergy, ribomunil only partially influences the quality and quantity of recurrent respiratory infections and does not fully solve the problem of forming an atopic pathology. Ribomunil has a reliable, long and beneficial effect on the IgA synthesis which persists during the whole period of observations.

Key words: ribomunyl, children suffering from frequent and prolonged diseases.

Предрасположенность к рецидивирующим респираторным инфекциям в детском возрасте чрезвычайно высока. Часто и длительно болеющие дети в зависимости от возраста и социальных условий составляют от 8% до 81% детской популяции. Более трети, а по некоторым данным до 73% - это больные с очагами хронической инфекции в носоглотке у которых в перспективе может формироваться хроническая патология органов дыхания.

Мы поставили перед собой задачу изучить эффективность бактериального иммуномодулятора рибомунила у часто болеющих детей разных возрастных групп.

Материал и методы исследования.

Под нашим наблюдением находились 70 часто и длительно болеющих детей (мальчиков - 46, девочек - 24), которые были разделены на 3 группы *в зависимости от возраста*: **1А группа** - 32 ребенка от 3 до 5 лет (средний возраст - 4,2 года), **2А группа** - 27 детей от 6 до 7 лет (средний возраст - 6,8 лет), **3А группа** - 11 детей от 8 до 11 лет (средний возраст - 9,1 лет). Всем больным проводилось стандартное лечение препаратом *Рибомунил* в течение 6 месяцев в соответствии с рекомендованной схемой. Рибомунил - комплекс бактериальных рибосом (*Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*) и мембранных фракций (протеогликанов *Klebsiella pneumoniae*).

В исследуемые группы набирались дети, страдающие рецидивирующими респираторными инфекциями (РРИ) не менее 6 раз в год, которые протекали преимущественно в

виде рино-фарингитов, тонзиллитов, отитов и бронхитов. Клинико-иммунологический мониторинг пациентов всех групп проводился каждые 3 месяца в течение 12 месяцев от момента начала лечения.

Клинический статус включал в себя определение частоты респираторных заболеваний, применение противомикробных средств, оценку эффективности проведенного лечения врачом и родителями пациента.

Оценка состояния иммунной системы включала определение общего количества Т- и В-лимфоцитов и их субпопуляций, концентрации сывороточных иммуноглобулинов основных классов и лизоцима, фагоцитарной активности нейтрофилов и уровня общего IgE в сыворотке крови.

Переносимость медикаментов во всех группах была удовлетворительной, кроме 1 случая в 1-й группе (мальчик, 4 года, частота РРИ 12 раз в год), когда на 2-3-й день приема рибомунилы возникла мелко-папулезная сыпь по всему туловищу, конечностям, шее и лицу, сопровождающаяся выраженным зудом, что было расценено как острая аллергическая реакция и медикамент был отменён.

Результаты и обсуждение

Примечание [ЕС1]:

Клиническая эффективность. Частота заболеваемости во всех исследуемых группах заметно снизилась. В 1-й группе за контрольный период болели не более 2 раз 87,5% детей, во 2-й группе - 81,5%, в 3-й - 72,7%. Несмотря на то, что у 12,5% детей 1-й группы, у 18,5% во 2-й и у 27% больных 3-й группы эпизоды РРИ составили 3 и более раз, родители этих детей отмечали, что характер заболеваний качественно преобразовался - дети легко и быстро переносили болезнь и их состояние не требовало применения противомикробных препаратов.

Применение сопутствующей терапии (жаропонижающие, бронхо- и муколитические средства) проводилось эпизодически (табл.1). До лечения же практически каждый случай респираторного заболевания сопровождался приёмом антибактериальных препаратов или сульфаниламидных средств.

Таблица 1

Применение противомикробных средств за 12 месяцев после лечения рибомунилом

Число эпизодов за истекший период	дети 3-5 лет	дети 6-7 лет	дети 8-11 лет
до 2-х эпизодов	78%	92,5%	73%
более 3-х эпизодов	22%	7,5%	27%

Родители детей, во всех исследованных группах оценивали результаты лечения только на “хорошо” и “отлично”, что четко отражает положительное субъективное отношение к проведенной иммунотерапии, которая по своему качеству существенно отличалась от всех предыдущих методов лечения.

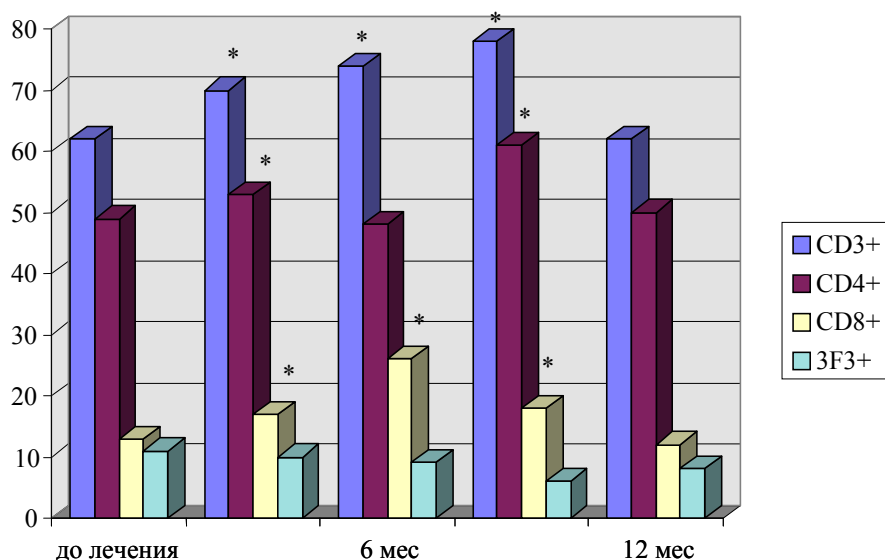
Наилучшие *клинические результаты* применения Рибомунилы были зарегистрированы у часто и длительно болеющих детей **3-5 лет**, как с обычным течением респираторно-вирусных инфекций, так и с наличием обструктивного синдрома, у которых заметно снижалась как частота, так и степень тяжести респираторных инфекций. У часто болеющих детей 2-й и особенно 3-й группы, с уже имевшими место эпизодами экспираторной одышки или развернутыми приступами удушья (бронхиальная астма - интермиттирующее, легкое, средне-тяжелое течение) эффективность лечения была ниже при сравнении с результатами терапии часто болеющих детей 1 группы. Проведенное лечение либо не влияло на частоту респираторных инфекций, либо умеренно снижало их количество. Тем не менее, урежение эпизодов респираторных заболеваний приводило к более легкому те-

чению основного заболевания (бронхиальная астма), что отражалось как на частоте, так и на качестве течения обострений.

Под нашим наблюдением находилось несколько часто и длительно болеющих детей с сопутствующей бронхиальной астмой (легкое, средне-тяжелое течение) у которых мы добились хороших результатов (снижение эпизодов РРИ до 3-х раз в год). Несмотря на улучшение их клинического состояния (уменьшение частоты и тяжести приступов удушья, заметное снижение потребления симптоматических β_2 -агонистов и метилксантинов) проведение иммунотерапии *рибомунилом* достоверно не повлияло на уровни эозинофилов периферической крови и концентрацию общего IgE - зарегистрирована лишь тенденция к их нормализации в процессе иммунотерапии.

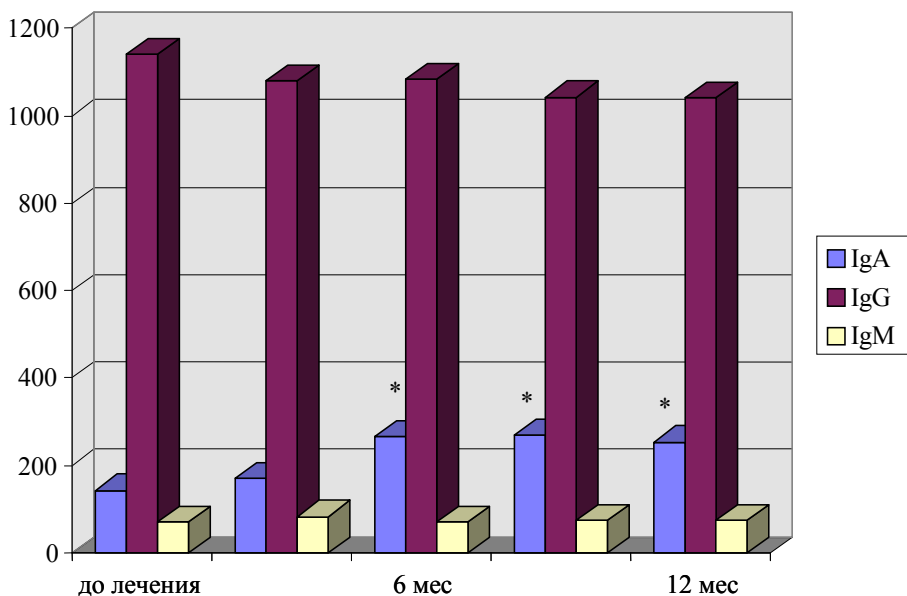
Иммунологические результаты. Иммунотерапия *рибомунилом* у часто болеющих детей 3-5 лет приводила к увеличению процентного содержания $CD3^+$ -лимфоцитов (рис.1) на протяжении 9 месяцев после лечения и к незначительному снижению их абсолютных значений к концу мониторинга (9-12-й месяцы). Динамика уровня $CD4^+$ -лимфоцитов имела волнообразную характеристику - их процентный прирост был отмечен лишь на 3-м и 9-м месяцах наблюдения.

Рис.1. Динамика клеточного иммунитета у детей 3-5 лет после лечения *рибомунилом*



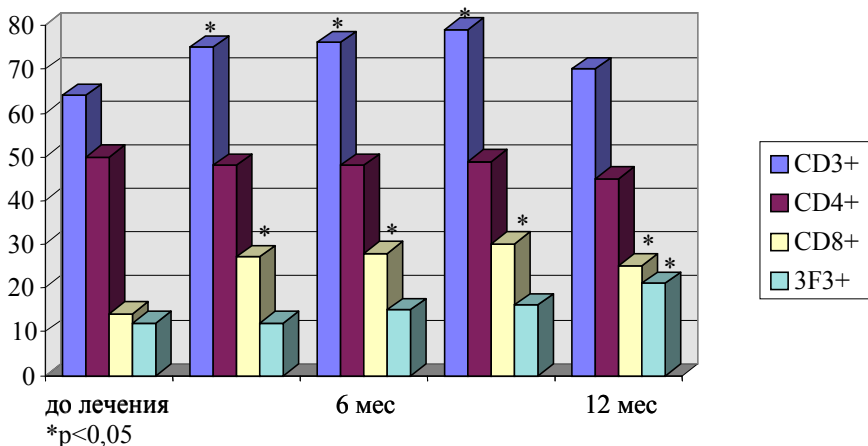
Превышение исходного процентного содержания $CD8$ -лимфоцитов было зарегистрировано на протяжении 9-ти месяцев от начала лечения ($p < 0,001$) и, напротив, их абсолютные значения были снижены с 6-го по 12-й месяцы исследований. Имела место постоянная тенденция к снижению уровня В-лимфоцитов ($3F3$ -лимфоциты), причем наиболее отчетливо снижались их абсолютные значения с 6-го по 12-й месяцы мониторинга. Было выявлено позитивное влияние Рибомунила на синтез IgA (рис.2), прирост которого регистрировался на протяжении всего мониторинга, начиная с 6-го месяца наблюдений ($p < 0,001$); отчетливых изменений в продукции IgG и IgM, а также показателей фагоцитарной активности нейтрофилов и сывороточного лизоцима не зарегистрировано.

Рис.2. Динамика гуморального иммунитета у детей 3-5 лет после лечения рибомунилом



У часто болеющих детей **6-7 летнего возраста** происходило достоверное увеличение процентного числа CD3+-лимфоцитов на протяжении 9-ти месяцев от начала лечения (рис.3).

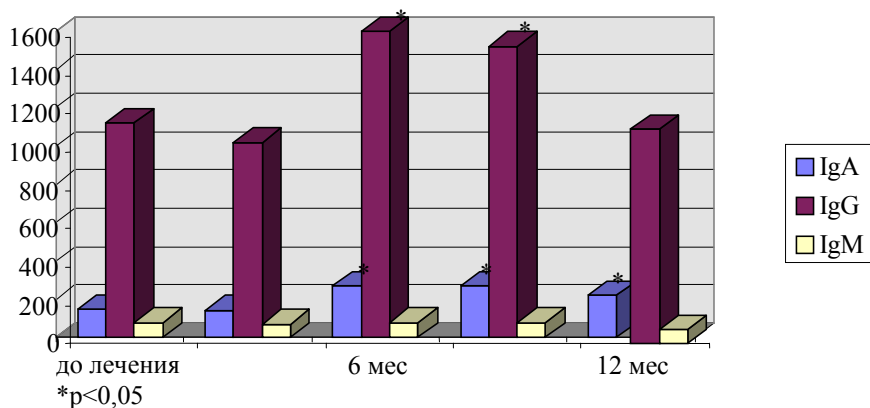
Рис.3. Динамика показателей клеточного иммунитета у детей 6-7 лет после лечения рибомунилом



Процентное содержание CD8+-лимфоцитов в течение всего периода наблюдений достоверно росло, а их абсолютные цифры превышали показатели до лечения только на 3-м месяце исследований, и в дальнейшем не отличались от исходных. Процентное и абсолютное количество В-лимфоцитов имело постоянную тенденцию к увеличению на протяжении всего периода наблюдений и было достоверно выше исходных показателей на 12-м месяце мониторинга ($p<0,001$). Также как у детей 3-5 лет, у детей 6-7-летнего возраста

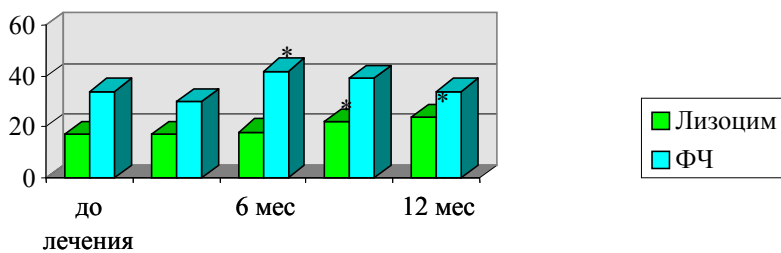
был достоверно увеличен синтез IgA с 6-го по 12-й и IgG - с 6-го по 9-й месяцы наблюдений (рис.4).

Рис.4. Динамика гуморального иммунитета у детей 6-7 лет после лечения рибомунилом

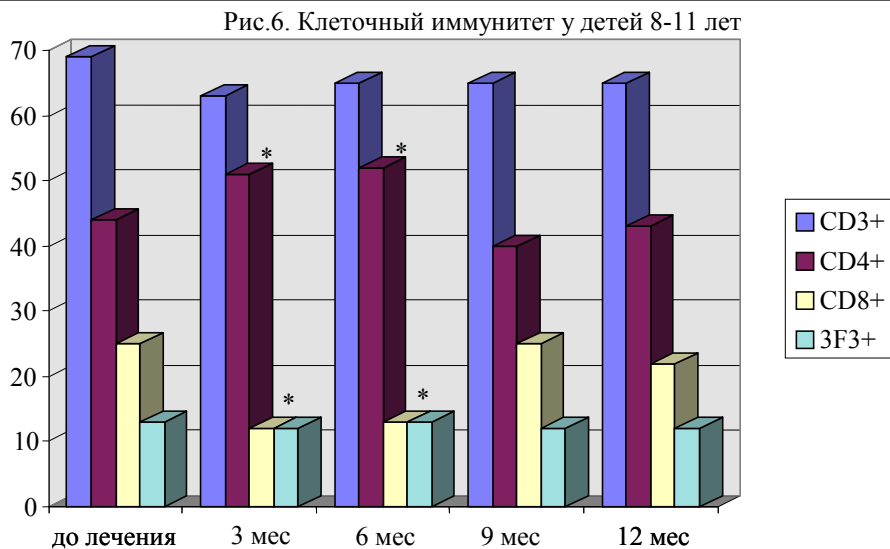


На 6-м месяце мониторинга была очевидна активизация поглотительной способности нейтрофилов, а к 9-12 месяцам - увеличивался синтез сывороточного лизоцима (рис.5).

Рис.5. Динамика неспецифической резистентности у детей 6-7 лет под влиянием рибомунила

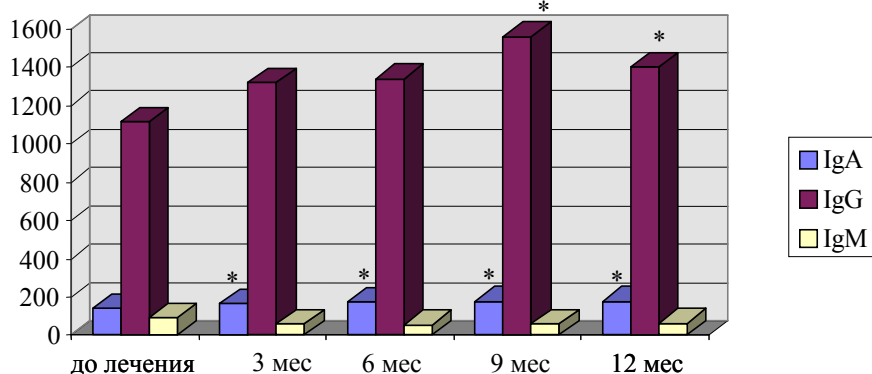


Под влиянием терапии *рибомунилом* у детей **8-11 лет** число CD4⁺-лимфоцитов заметно превышало исходные значения на протяжении 6-ти месяцев наблюдений; абсолютные цифры CD4⁺-лимфоцитов имели постоянную тенденцию к снижению и на 9 месяце наблюдений были ниже, чем до начала лечения (рис.6).



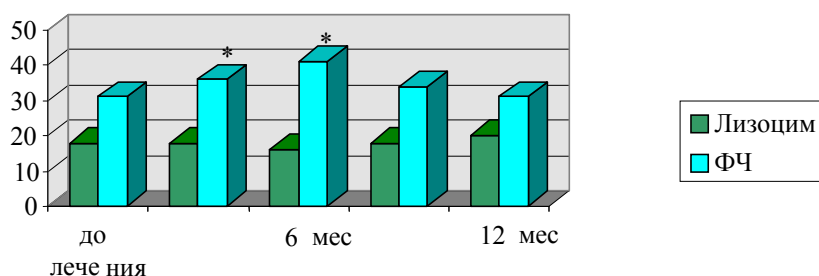
Процентное число CD8⁺-лимфоцитов было заметно ниже исходных величин в течение первых 6-ти месяцев, но к 9-12-му месяцам исследований их количество восстанавливалось, и, напротив, их абсолютные значения имели постоянную тенденцию к увеличению и на 9-12 месяцах исследований превышали показатели до лечения. Применение *рибомунила* у детей данного возраста приводило к аналогичному увеличению продукции IgA (с 3 по 12 месяцы наблюдений), однако, в заметно меньшей степени, чем у детей раннего и дошкольного возраста. Прирост синтеза иммуноглобулина G был отмечен на 9-12-м месяцах наблюдений (рис.7).

Рис.7. Динамика показателей гуморального иммунитета у детей 8-11 лет после лечения рибомунилом



Поглотительная активность фагоцитов превышала исходные уровни в течение первых 6-ти месяцев мониторинга (рис.8).

Рис.8. Динамика неспецифической резистентности у детей 8-11 лет под влиянием рибомунила



Обсуждение

Таким образом, использование бактериального иммуномодулятора *рибомунила* даёт существенный клинический эффект в большей степени у часто болеющих детей раннего возраста - 3-5 лет. По мере роста (младшие школьники), клиническая эффективность иммунотерапии несколько снижается, приводя, однако, к значительному подавлению респираторной заболеваемости. Эти данные коррелируют с другими наблюдениями [1-5].

На наш взгляд, данный факт лишний раз подтверждает, что иммунная система детей раннего возраста, находясь в состоянии бурного формирования более лабильна. Дети легко и часто болеют, у них острее протекают транзиторные иммунодефициты. В то же время, дети 3-5 лет более благодарно отзываются на проводимую терапию бактериальными иммуномодуляторами по сравнению с детьми старшего возраста.

Применение рибомунила у детей с проявлениями респираторной аллергии и бронхиальной астмой лишь частично решает проблему основного заболевания. С помощью иммунотерапии удастся существенно снизить частоту и степень тяжести рецидивирующих респираторных инфекций, однако, уровни эозинофилии периферической крови и концентрации общего IgE не претерпевают значительных изменений, происходит лишь тенденция к их нормализации.

Анализируя иммунологические результаты применения рибомунила, можно констатировать, что высокий клинический эффект лечения часто и длительно болеющих детей во всех исследуемых группах опосредован, прежде всего, увеличением синтеза сывороточного IgA на протяжении практически всего периода наблюдений.

Иммунотерапия рибомунилом приводит к увеличению количества Т-лимфоцитов (до 9-ти месяцев), а также восстанавливает изначально низкий уровень CD8⁺-лимфоцитов на протяжении всего периода наблюдений, особенно у детей 6-7-летнего возраста.

Возможно, рецидивирующие респираторные инфекции, регулярно раздражая иммунную систему ребенка, вызывают избыточную активацию CD4⁺-лимфоцитов, что, в последующем приводит к “хроническому” изменению иммунорегуляторного индекса. Такое перераспределение может провоцировать замедленное торможение иммунных реакций в ходе респираторной инфекции (за счет дефицита CD8⁺-лимфоцитов), что вкупе с другими маркерами аллергии (высокий уровень IgE, недостаточность местных факторов защиты слизистой органов дыхания) особенно опасно у предрасположенных к атопии детей. Нельзя исключить, что сочетание определенной фенотипической характеристики лейкоцитов и “порочного круга” рецидивирующих респираторных инфекций может, в конечном итоге, приводить к формированию соответствующей патологии, например, атопической.

Резюмируя изложенное, можно заключить, что клинический успех проведенного лечения, является важной альтернативой традиционной противомикробной терапии, когда однократный курс целенаправленного иммунологического воздействия оказывает пролонгированное влияние на основные показатели иммунной системы.

Выводы

1. Применение рибомунила у часто и длительно болеющих детей значительно снижает число рецидивирующих респираторных инфекций, особенно у детей раннего возраста.

2. Применение рибомунила у детей с респираторной аллергией лишь влияет только на количество и качество рецидивирующих респираторных инфекций, не решая полностью проблем формирования атопической патологии.

3. Рибомунил оказывает достоверное и долгосрочное стимулирующее влияние на синтез IgA у часто болеющих детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин И.И., Намазова Л.С., Ревякина В.А. и др. Применение рибомунила в комплексной терапии бронхиальной астмы у детей. Опыт применения рибомунила в России. - М. - 1996. - 48-51.
2. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Заплатников А.Л. и др. Опыт использования рибомунила у детей. Мед. новости, - 1997 - № 1, - 48-50.
3. Mackin M.L. Respiratory infections in children. Postgrad Med – 1992 – 2 – 235-250.
4. Normier G., Dussourd d'Hinterland L. Ribomunyl: Une structure definie, des proprietes immunologiques polyvalentes demontrees. Immunol. Med. – 1987 – 20 (Suppl.) – 41-47.
5. Ribomunyl Monograph – Adis Internat.Limited. – 1996 – 65.

Поступила 15 апреля 2000 г

УДК 615.37:616-022.6-058.86

ИММУНОКОРРЕКЦИЯ И ИММУНОРЕАБИЛИТАЦИЯ РИБОМУНИЛОМ ДЕТЕЙ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

П.Д. Новиков, В.И. Новикова

Витебский медицинский университет, г.Витебск, Беларусь

Рибосомальная вакцина – рибомунил – применена у 460 детей возрастом 2,5-3,5 и 3,5-7 лет, болеющим рецидивирующим и хроническим бронхитом, фарингитом и затяжными пневмониями. Контрольные группы детей (120) получали плацебо и обычное лечение. В динамике лечения проводилась оценка иммунного статуса. Рибомунил нормализовал сниженные показатели Т- и В-лимфоцитов, секреторного IgA, других иммуноглобулинов и фагоцитоза. Положительный клинический эффект, сопровождавшийся отсутствием или уменьшением рецидивов заболевания, наблюдали в 78,3% случаев.

Ключевые слова: рибомунил, респираторные заболевания у детей.

RIBOMUNYL IMMUNOCORRECTION AND IMMUNOREHABILITATION OF CHILDREN WITH RECURRENT RESPIRATORY DISEASES

P.D.Novikov, V.I.Novikova

Vitebsk Medical university, Vitebsk, Republic of Belarus

460 children in the age of 2.5-3.5 and 3.5-7 years suffered from recurrent and chronic bronchitis and pneumonias were treated with ribosomal vaccine ribomunyl. Control group of 120 children received placebo and conventional therapy. Immune status evaluation was performed in all groups. Ribomunyl normalized decreased levels of T- and B-lymphocytes, secretory IgA, other immunoglobulins and phagocytosis. Positive clinical effect with absence or significant reduction of diseases attacks was demonstrated in 78,3% of cases.

Key words: ribomunyl, children respiratory diseases.