

П.Д. НОВИКОВ,  
В.И. НОВИКОВА  
Витебский медицинский  
университет, г. Витебск,  
Беларусь

УДК 615.37:616-022.6-058.86

## ИММУНОКОРРЕКЦИЯ И ИММУНОРЕАБИЛИТАЦИЯ РИБОМУНИЛОМ ДЕТЕЙ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

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.  
*Имунопатология, аллергология, инфектология 2001, 2: 8-14.*

### 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.  
*Immunopathol., allergol., infectol. 2001, 2: 8-14.*

За последние годы частота повторной респираторной заболеваемости у детей значительно возросла. Возникла необходимость массовой профилактики рецидивов заболеваний детей, индуцируемых условно-патогенными микроорганизмами. Основой возникновения и рецидивирования этих инфекций, служат иммунодефициты [1, 2]. Именно недостаточная степень защиты организма обеспечивает те условия, которые необходимы для колонизации бактериями, вирусами, грибами, а также хламидиями и микоплазмами слизистых оболочек, кожи, других тканей и органов. Антибактериальная, противовирусная, противогрибковая терапия таких инфекций, лишь частично

может решить проблему, устранив персистирующий микроорганизм, но не причину заболевания. Сохраняющийся дефект реактивности системы иммунитета является базисом последующего рецидива заболевания, колонизации новыми микроорганизмами часто резистентными к традиционным антимикробным средствам. Эта микрофлора углубляет и расширяет дефект иммунитета, индуцирует выделение из лейкоцитов цитокинов и формирует синдромы хронической воспалительной реакции.

Выходом из такой ситуации является применение средств нормализующих иммунореактивность, исправляющих, корригирующих дефекты иммуните-

та. Для этой цели используются иммуномодуляторы микробного, химического и биологического происхождения [1, 3]. Многочисленные представители этих групп препаратов обладают как рядом достоинств, так и недостатков. Основным из них у химических, а также большинства биологических препаратов растительного, животного и человеческого происхождения является отсутствие какой-либо специфичности по отношению к микроорганизму, размножающемуся в очаге воспаления [4].

Некоторые вакцины основаны на использовании лизатов или отдельных фракций бактериальных клеток, вирусов и грибов: ВП-4 (Россия), бронхомунал, IRS-19 и др. Обычно основной составной частью этих вакцин являются полисахариды, которые не создают протективного иммунитета ко многим микроорганизмам и не активируют Т-лимфоциты. Более того, при введении большой дозы полисахаридов может возникнуть толерантность, неотвечаемость к данному антигену.

Применение очищенных липополисахаридных фракций некоторых бактерий в виде препаратов - "продигиозан" и "пирогенал" вызывает активацию преимущественно макрофагов с выбросом пирогена - интерлейкина-1, других медиаторов, но слабо активирует Т-клеточный иммунитет и синтез антигенов, а нередко вызывает побочные реакции.

Вакцина "рибомунил" представляет новое поколение вакцин, лишенных указанных выше недостатков. Во-первых, она включает рибосомальные фракции бактерий (*Klebsiella pneumoniae*, *Diplococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Neisseria meningitidis*), которые наиболее часто колонизируют слизистые оболочки человека. Рибосомы лучше, чем убитые бактериальные клетки стимулируют иммунную реакцию. Во-вторых, мембранные протеогликаны клебсиеллы пневмонии способны активировать лейкоциты и макрофаги.

Цель работы - клинико-иммунологическая оценка эффективности рибомунилы у детей с респираторной патологией.

**Материал и методы.** Препарат рибомунил нами был применен у 460 детей различного возраста, часто болеющих хроническим бронхитом, фаринготрахеитом, затяжной пневмонией, рецидивирующим обструктивным бронхитом. Распределение по нозологическим единицам и возрасту представлено в таблице 1.

Предварительно и в динамике 250 детям была проведена оценка иммунного статуса [2] с определением основных параметров Т- и В-клеточной системы, лимфоцитов, несущих рецепторы для липополисахарида (ЛПС<sup>+</sup>-лимфоциты) уровней иммуноглобулинов IgG, IgA, IgM классов, циркулирующих иммунных комплексов, активности фагоцитоза, уровня секреторного IgA. Следует отметить, что у всех обследованных детей выявлены отклонения показателей иммунного статуса от возрастных значений.

С целью коррекции иммунных нарушений и профилактики повторных заболеваний у детей мы применили рибомунил по схеме основной и поддерживающей терапии, указанной в аннотации к препарату. По окончании полного курса терапии в течение 2-х недель проводили контрольное иммунологическое обследование, а в последующие 8 месяцев - 2 года оценивали клиническую и иммунологическую эффективность использования рибомунилы. Группы детей, получавших (опытные) и не получавших (контрольные) рибомунил были рандомизированы. Контрольные группы детей (120) получали обычное лечение и плацебо по схеме рибомунилы.

## Результаты

Клинико-иммунологическое сопоставление выявило полиморфные варианты нарушений иммунного статуса у часто и длительно болеющих детей (табл. 2). Так у детей с рецидивирующим обструктивным бронхитом определялась комбинированная форма иммунодефицита со снижением показателей

Таблица 1

Распределение больных детей в зависимости от клиники и возраста.

Клиническая нозология	количество детей в возрасте	
	от 2,5 до 3,5 лет	3,5 - 7 лет
хронический бронхит	25	75
рецидивирующий обструктивный бронхит	140	120
пневмонии с затяжным течением	25	35
фаринготрахеит, вазомоторный ринит	40	40

CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>-лимфоцитов, встречались различные варианты дисиммуноглобулинемии (G,M,a - 30 случаев; g,M,A-26; g,m,A-16; g,m,a-18; G,M,A-39; G,M,A-82); снижение фагоцитарной активности более чем на 35% было у 26 детей, более чем на 25% у 60 детей, более чем на 15% у 86. Циркулирующие иммунные комплексы выявлялись у 76% обследованных детей.

В группе детей с хроническим бронхитом тоже наблюдались сходные нарушения иммунного статуса, снижение иммунорегуляторного индекса, дефицит экспрессии рецепторов Т-лимфоцитов к интерлейкину-2. У детей с затяжным течением пневмонии (преимущественно очаговая и очагово-сливная форма) иммунный статус характеризовался хроническим иммунокомплексным воспалением с различной степенью изменений иммунорегуляторного индекса (ИРИ). При рецидивирующем трахеите, фарингите, рините, как правило, отмечалось снижение уровня CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов, ИРИ, дисиммуноглобулинемии.

Наиболее значимые и стабильные нарушения выявлены у детей, страдавших повторными бронхитами, особенно с обструктивным синдромом. Следует отметить, что обследование болеющих детей повторялось в динамике не менее двух раз в периоды проявления болезни и при клиническом выздоровлении. Это дало возможность обосновать диагноз иммунодефицита в каждом конкретном случае.

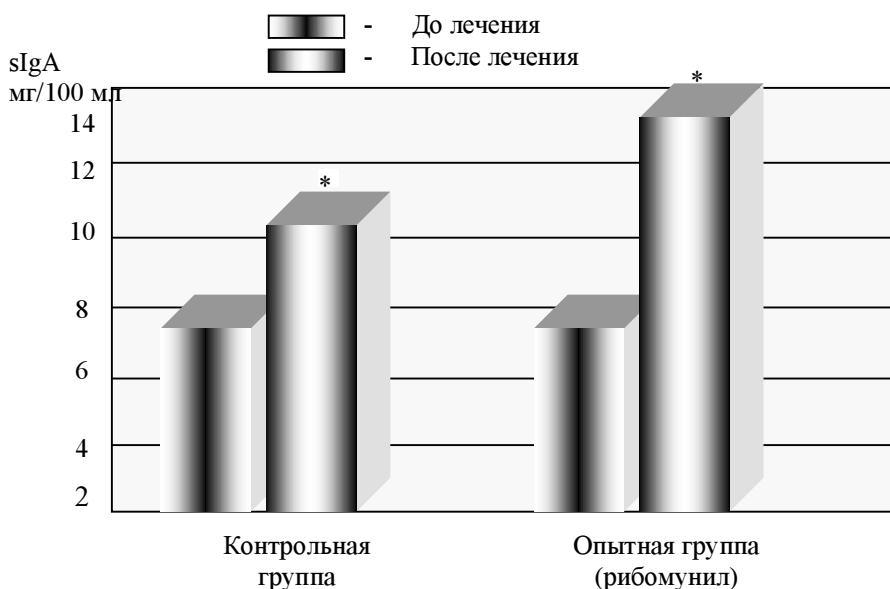
Иммунологическая коррекция (см. табл. 2) зарегистрирована нами в 70% всех случаев применения

рибомунила. Наибольший показатель эффективности, выразившийся в приближении параметров иммунитета к нормальным, выявлен в группе детей с рецидивирующим обструктивным бронхитом, меньше с хроническим бронхитом, затяжным течением пневмонии. Промежуточные эффекты получены при повторной заболеваемости детей ринитом, трахеитом, фарингитом. В 13% случаев нами отмечена только положительная динамика в показателях иммунного статуса, у 11% детей иммунологические показатели существенно не изменились в течение курса лечения рибомунилом.

Следует отметить, что у детей с рецидивирующим бронхитом, получавших рибомунил, в слюне возрастал уровень секреторного иммуноглобулина А по сравнению с контрольной группой детей (рис.1) и снижалась частота дисиммуноглобулинемий (табл.3).

Как правило, у детей до лечения был снижен уровень лимфоцитов, несущих рецепторы к липополисахариду. После приема рибомунила их уровень нормализовался (рис.2).

Детальный анализ с катамнезом, результатов лечения рибомунилов детей с рецидивирующим обструктивным бронхитом показал, что клинический эффект, проявившийся в отсутствии рецидивов в течение 1 года и в уменьшении их частоты отмечен нами в 78,3% случаях (табл.4). У 55% больных был получен отличный результат - они не заболели после лечения; у 13,3% - хороший, имелись единичные и слабые симптомы заболевания; у 10% - удовлет-



**РИС.1**  
Увеличение уровня секреторного IgA в слюне детей больных рецидивирующим бронхитом после применения рибомунила ( $p < 0,05$ )

Таблица 2

## Изменения в иммунном статусе обследованных детей до и после лечения рибомунилом.

Диагноз	Количество детей	% отклонения от нормативного возрастного показателя												
		CD3	CD4	CD25	CD8	CD22	IgA	IgG	IgM	Фагоцитоз				ЦИК
										ФИ	ФЧ	НСТ		
1. Хронический бронхит	30	$\frac{-28 \pm 6}{-10 \pm 4}^*$	$\frac{-17 \pm 4}{6 \pm 3}^*$	$\frac{16 \pm 9}{6 \pm 3}^*$	$\frac{5 \pm 2}{-3 \pm 1}$	$\frac{-5 \pm 0,8}{9 \pm 2}^*$	$\frac{15 \pm 4}{4 \pm 1}^*$	$\frac{7 \pm 2}{2 \pm 0,4}$	$\frac{18 \pm 4}{4 \pm 2}^*$	$\frac{-20 \pm 3}{-5 \pm 2}^*$	$\frac{-5 \pm 2}{0,3 \pm 0,2}$	$\frac{15 \pm 3}{16 \pm 2}$	$\frac{-16 \pm 1}{-5 \pm 2}$	$\frac{26 \pm 2}{5 \pm 2}^*$
2. Рецидивирующий обструктивный бронхит	50	$\frac{-15 \pm 4}{0,8 \pm 2}^*$	$\frac{-19 \pm 3}{5 \pm 2}^*$	$\frac{-18 \pm 6}{13 \pm 0,5}^*$	$\frac{9 \pm 2}{-0,5 \pm 0,3}^*$	$\frac{6 \pm 2}{8 \pm 3}$	$\frac{2 \pm 3}{0,4 \pm 0,3}$	$\frac{26 \pm 5}{9 \pm 1}^*$	$\frac{24 \pm 2}{12 \pm 3}^*$	$\frac{-17 \pm 3}{6 \pm 2}^*$	$\frac{-8 \pm 3}{3 \pm 1}^*$	$\frac{19 \pm 3}{20 \pm 5}$	-	$\frac{18 \pm 4}{6 \pm 2}$
3. Пневмония затяжная	60	$\frac{-18 \pm 6}{-6 \pm 2}$	$\frac{-17 \pm 13}{-2 \pm 0,7}^*$	$\frac{9 \pm 4}{2 \pm 0,9}$	$\frac{0,8 \pm 0,3}{-0,7 \pm 0,2}$	$\frac{8 \pm 1,0}{4 \pm 0,9}$	$\frac{17 \pm 8}{6 \pm 2}^*$	$\frac{12 \pm 6}{9 \pm 3}$	$\frac{14 \pm 7}{5 \pm 2}$	$\frac{-15 \pm 4}{-6 \pm 2}$	$\frac{-2 \pm 0,7}{2 \pm 0,5}$	$\frac{18 \pm 3}{14 \pm 2}$	$\frac{-17 \pm 2}{2 \pm 2}$	$\frac{24 \pm 5}{9 \pm 8}$
4. Рецидивирующий ринит, фарингит, трахеит	40	$\frac{-19 \pm 7}{-3 \pm 0,8}^*$	$\frac{-18 \pm 7}{-0,6 \pm 0,2}^*$	$\frac{-14 \pm 4}{12 \pm 3}$	$\frac{13 \pm 4}{10 \pm 4}$	$\frac{9 \pm 3}{7 \pm 2}$	$\frac{0,9 \pm 0,6}{0,8 \pm 0,4}$	$\frac{12 \pm 4}{14 \pm 5}$	$\frac{8 \pm 2}{6 \pm 3}$	$\frac{-7 \pm 4}{3 \pm 1}$	$\frac{4 \pm 2}{6 \pm 3}$	$\frac{11 \pm 3}{5 \pm 2}$	$\frac{-8 \pm 2}{3 \pm 1}$	$\frac{12 \pm 4}{9 \pm 3}$

**ПРИМЕЧАНИЕ:** в числителе - до лечения, в знаменателе - после лечения; без знака “минус” - увеличение показателя, со знаком “минус” - снижение; ФИ - фагоцитарный индекс; ФЧ - фагоцитарное число; НСТ - нитросинего тетразолия тест; ЦИК - циркулирующие иммунные комплексы; \* -  $p < 0,05-0,001$  по сравнению с показателями после лечения.

Таблица 3

**Снижение частоты дисиммуноглобулинемий у детей с рецидивирующим бронхитом после терапии рибомунилом**

Показатель	Основная группа n=60		Контрольная группа n=60	
	до лечения	после лечения рибомунилом	До лечения	после лечения рибомунилом
Частота дисиммуноглобулинемий в %	62,5%	23,2%	63,2%	49,4%

Таблица 4

**Частота рецидивов бронхита у детей в течение 1 года до лечения и после лечения рибомунилом**

Количество рецидивов	Основная группа, n=60		Контрольная группа, n=60	
	до лечения	после лечения рибомунилом	до лечения	после обычного лечения (плацебо)
0	-/-	33/55%	-	10/17%
1	-/-	8/13,3%	-	13/22%
2	-/-	6/10%	-	16/27%
3	44	9/15%	45	6/10,5%
4 и более	16	4/6,7%	15	14/23,5%

\* в числителе – количество больных, в знаменателе - % больных

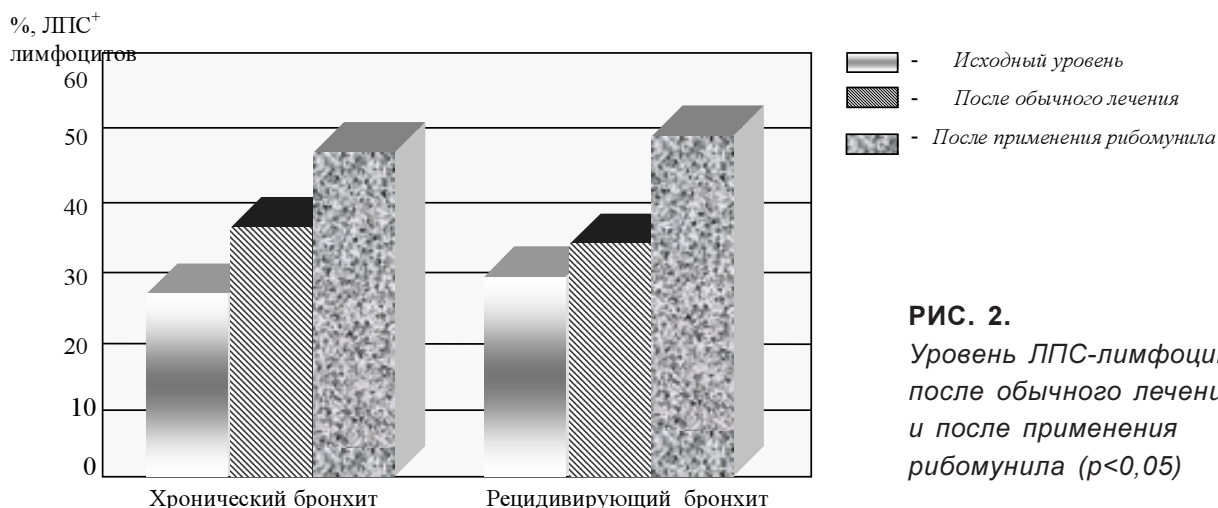
ворительный результат, отмечалась существенное улучшение, но часть симптомов сохранялась. Полученные нами результаты коррелируют с данными исследователей, применявших рибомунил у детей [4-9] и результатами, полученными нами ранее [10].

У детей без значительного улучшения от лечения рибомунилом по клиническим и иммунологическим параметрам при последующем углубленном обследовании нами выявлены тяжелые комбинированные дефекты системы иммунитета (Т- и В-клеточного и фагоцитоза) в сочетании с другой соматической патологией, требовавшей назначения соответствующих препаратов. Очевидно, при таких

иммунодефицитных состояниях (ИДС) рибомунил не может полностью скорректировать дефект иммунитета и дополнительно необходимы заместительные средства иммунокоррекции.

У одного ребенка после 5-й недели применения рибомунила отмечен синдром гиперсаливации, продолжавшийся до 6 мес. Других побочных эффектов нами не отмечено.

В группе детей (60) с аналогичной патологией, получавших плацебо, которых лечили традиционными средствами, было больше рецидивов (табл. 4) и чаще встречались дисиммуноглобулинемии (см. табл.4). Процесс рецидивирования инфекции у них



**РИС. 2.**  
Уровень ЛПС-лимфоцитов после обычного лечения и после применения рибомунила ( $p < 0,05$ )

был более продолжительным и частым, иммунологические нарушения сохранялись в период ремиссии, и полной иммунореабилитации не наступало.

### Обсуждение

Иммунокорректирующие и иммунореабилитирующие эффекты рибомунила зависят от особенностей его состава. Рибосомы бактерий несут антигены, стимулирующие специфический протективный иммунитет и активирующие “дремлющие” популяции и субпопуляции клеток системы иммунитета. Обнаружено, что 1 мкг рибосом защищает от инфекции мышей также как 1 мкг ослабленной вакцины [11,12]. Высокую стимуляционную активность рибосом можно объяснить несколькими механизмами. Рибосомы содержат детерминанты общие с иммуногенными, но скрытыми детерминантами клеточной поверхности или (и) полипептиды клеточной поверхности остаются связанными с РНК рибосом [3], и в таком виде более иммуногенны.

В состав рибомунила включены также мембранные протеогликаны клебсиеллы пневмококка, которые неспецифично активируют макрофаги и полинуклеарные лейкоциты.

Рибомунил поэтому обладает двойным эффектом: специфической активной стимуляцией иммунитета к распространенным микроорганизмам и неспецифической активацией клеток системы иммунитета. Несмотря на то, что рибомунил способен активировать практически любые клетки системы иммунитета и индуцировать выброс ИЛ-1, ИЛ-6, он не вызывает побочных эффектов, так как обладает иммунорегулирующими свойствами [12].

Иммунорегуляторный эффект, вызванный рибомунилом у больных, как показано нами и другими исследователями, стойкий и не исчезает после отмены препарата. Следовательно, с его помощью достигается иммунореабилитация - восстановление до нормы измененных показателей системы иммунитета, о чем свидетельствуют результаты данного клинического изучения.

Многочисленные клинические испытания во Франции, Германии и России [4-10, 13-19] показали высокую эффективность рибомунила у взрослых и детей при инфекциях верхних дыхательных путей, бронхолегочной системы, ЛОР-органов и других процессах. Кроме инфекций, положительные клинические эффекты отмечены при бронхиальной астме, атопическом дерматите и других аллергических заболеваниях [4, 7, 9].

Мы применили также рибомунил у 18 детей с атопической бронхиальной астмой [10], получавших специфическую иммунотерапию аллергеном домашней пыли. Оказалось, что применение рибомунила усилило снижение уровня специфического IgE у этих больных по сравнению с контрольной группой – 20 детей. Его снижение коррелировано с хорошим клиническим эффектом.

В целом к настоящему времени установлено, что применение рибомунила:

- приводит к полному исчезновению или как минимум уменьшению рецидивов заболевания
- исключает или уменьшает необходимость применения антибиотиков
- как правило, не вызывает побочных эффектов и осложнений

По-видимому, одним из недостатков клинического применения рибомунила является длительная схема лечения: по 3 таблетки утром натощак, каждые 4 дня в течение 3 недель 1-го месяца, затем поддерживающий курс каждые 4 дня каждого месяца- 5 месяцев.

Иммунологические эффекты рибомунила, обеспечивающие его клиническую эффективность у больных разнообразны:

- стимуляция макрофагов и усиление выработки ИЛ-1 и ИЛ-6
- активация Т-лимфоцитов и Т-киллеров
- усиление ответа лимфоцитов на митогены
- поликлональная активация В-лимфоцитов
- усиление синтеза иммуноглобулинов в крови и секреторного IgA
- стимуляция антителообразующих клеток и синтеза антител
- активация естественных киллеров
- усиление адгезии и нормализация хемолюминесценции полинуклеаров
- усиление выработки α-интерферона
- активация фагоцитоза, стимуляция миграции лейкоцитов

Мы обнаружили нормализацию фенотипа лейкоцитов, уровня ИЛ-2 рецепторов на лимфоцитах и их липополисахаридных рецепторов. Последние важны потому, что их экспрессия отражает состояние противобактериального иммунитета и в частности эффективность элиминации бактерий.

Можно заключить, что **рибомунил - эффективная вакцина для специфической активной и неспецифической иммунотерапии, иммунопрофилактики рецидивов инфекций, ин-**

дуцируемых условно-патогенными бактериями и вирусами, но обусловленных наличием иммунодефицитов легкой и средней степени тяжести. При этих заболеваниях он вызывает стойкую иммунореабилитацию больных. Что касается тяжелых первичных и вторичных иммунодефицитов, сопровождающихся полным отсутствием некоторых факторов системы иммунитета (клеток, иммуноглобулинов, отдельных цитокинов), то применение одного рибомунила недостаточно для полной иммунореабилитации. В этих ситуациях необходима предварительная пассивная, заместительная иммунокоррекция недостающими факторами, на фоне которой возможно использование рибомунила.

#### Выводы:

1. Рибомунил - препарат базисной иммунокоррекции и иммунореабилитации при легкой и средней степени иммунной недостаточности у часто и длительно болеющих детей. Он может использоваться как противорецидивное иммунореабилитационное средство в педиатрической практике.

2. Рибомунил нормализует показатели Т- и В-лимфоцитов, уровни секреторного IgA и иммуноглобулинов, а также фагоцитоза, но не вызывает гиперактивации системы иммунитета.

3. При комбинированных ИДС рибомунил должен использоваться в комплексной иммунокорригирующей терапии с учетом механизмов и видов иммунных нарушений.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Новиков Д.К. Справочник по клинической иммунологии и аллергологии - Мн. - 1987.
2. Новиков Д.К., Новикова В.И. Оценка иммунного статуса - Москва-Витебск. - 1996.
3. Ribomunyl Monograph – Adis Internat.Limited. – 1996.
4. 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.
5. Коренченко С.Б., Сухачев Е.А., Жестков А.В. Применение рибомунила при хроническом тонзиллите. Опыт применения рибомунила в России. - М. - 1996. - 56.
6. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Заплатников А.Л. и др. Опыт использования рибомунила у детей. Мед. новости, - 1997 - № 1- 48.
7. Подосинников И.С., Богатырева С.П., Панова Т.Ф. и др. Сложные иммунологические дефекты при бронхолегочной патологии у детей. Принципы диагностики и терапии рибомунилом. Опыт применения рибомунила в России. - М. - 1996. - 46.
8. Хаитов Р.М., Борисова А.М. Профилактика респираторных инфекций с помощью рибомунила. Мед.новости - 1996 - № 5 - 44.
9. Шортаньев А.А., Имамбаева Т.М., Рамазанова Ш.Х. Применение рибомунила в лечении бронхиальной астмы у детей. Опыт применения рибомунила в России. - М. - 1996. - 65.
10. Новиков П.Д., Новикова В.И. Иммунокорригирующее действие рибомунила у детей с рецидивирующим бронхитом. Мед. новости – 1997 – 10 – 65 – 6.
11. Faure G., Bene M.C. Use of bacterial ribosomal immunostimulators in respiratory tract infections //Cln. Immunother. - 1995,- 4-138.
12. Youmans A.S., Youmans G.P. Immunogenic activity of a ribosomal fraction obtained from Mycobacterium tuberculosis. //J. Bacteriol 1965 - 89 - . 1291.
13. Бойль П., Робертсон К., Белланти Дж. А. Метаанализ опубликованных клинических испытаний рибомунила в профилактике бронхолегочных и ЛОР-инфекций. Мед. новости – 2000 – 9 – 32-3.
14. Bene M.C., Kahl L., Perruchet A.M. et al. Bacterial lysates and ribosomes as inducers of specific immune responses: a comparative study. Scand.J.Immunol.-1993-38-496.
15. Bene M.C., Zanin C., Perrin P et al. Specific antibody-producing cells in humans after oral immunization with a ribosomal vaccine ribomunyl™ Adv. in Mucosal Immunol., Ed.J.Mestecky et al., New York - 1995, 1563.