

Кустова Я.Ю.^{1,2}, Тюрин Н.А.³, Алешкин В.А.⁴, Кузьменко Л.Г.³,
Ваганов П.Д.⁵, Понурина Р.Л.⁴, Яновская Э.Ю.⁵

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ КОМПЛЕКСНОГО ИММУНОГЛОБУЛИНОВОГО ПРЕПАРАТА У ДЕТЕЙ ДО 1 ГОДА С ОСТРЫМ ОБСТРУКТИВНЫМ БРОНХИТОМ

¹ГБУЗ "Детская городская клиническая больница № 9 им. Г.Н. Сперанского" ДЗМ, 123317, Москва, Россия;

²ГБУЗ "Морозовская детская клиническая больница" ДЗМ, 119049, Москва, Россия; ³ГБОУ ВПО "Российский университет дружбы народов", кафедра детских болезней, 117198, Москва, Россия; ⁴ФБУН "Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского" МЗ РФ, 125212, Москва, Россия; ⁵ГБОУ ВПО "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова", кафедра педиатрии лечебного факультета, 117997, Москва, Россия

Для корреспонденции: Кустова Яна Юрьевна, врач-педиатр, высшая врачебная категория.

E-mail: yana-kustova@mail.ru

Correspondence to: Yana Kustova, doctor-pediatrician, the higher medical category. E-mail: yana-kustova@mail.ru

♦ В статье описано использование в комплексном лечении острого обструктивного бронхита у детей грудного возраста комплексного иммуноглобулинового препарата (КИП) с целью создания местного иммунитета в кишечнике. КИП — это препарат для энтерального применения, получаемый из донорской крови и в отличие от нормального иммуноглобулина человека содержит иммуноглобулины трех классов (50% IgG, 25% IgM, 25% IgA) и характеризуется повышенным содержанием антител к различным патогенным и условно-патогенным возбудителям.

Ключевые слова: дети; иммунитет; инфицирование; иммуномодулятор; комплексный иммуноглобулиновый препарат; бронхообструкция; иммунодефицит.

Для цитирования: Российский медицинский журнал. 2015; 21(1): 32—34.

Kustova Ya. Yu.^{1,2}, Tyurin N. A.³, Aleshkin V. A.⁴, Kuzmenko L. G.³, Vaganov P. D.⁵, Ponurina R. L.⁴, Yanovskaia E. Yu.⁵

THE CLINICAL IMMUNOLOGIC EFFECTIVENESS OF APPLICATION OF COMPLEX IMMUNOGLOBULIN PREPARATION IN CHILDREN AGED LESS THAN 1 YEAR WITH ACUTE OBSTRUCTIVE BRONCHITIS

¹The G.N. Speranskii children municipal clinical hospital № 9 of the Moscow health department, 123317 Moscow, Russia;

²The Morosov children municipal clinical hospital of the Moscow health department, 123317 Moscow, Russia;

³The peoples' friendship university of Russia, 117198 Moscow, Russia; ⁴The G.N. Gabrichevskii Moscow research institute of epidemiology and microbiology of Minzdrav of Russia, 125212 Moscow, Russia; ⁵The N.I. Pirogov Russian national research medical university Minzdrav of Russia, 117997 Moscow, Russia

♦ The article considers application of complex immunoglobulin preparation in comprehensive treatment of acute obstructive bronchitis in children of infancy age with purpose to develop intestinal local immunity. The complex immunoglobulin preparation is a pharmaceutical for enteric application derived from donor blood. In contrast, with normal human immunoglobulin, the preparation includes immunoglobulines of three classes (50% IgG, 25% IgM, 25% IgA) and is characterized by increased content of antibodies to different pathogenic and opportunistic agents.

Keywords: children; immunity; infection; immunomodulator; complex immunoglobulin preparation; bronchi obstruction; immunodeficiency.

Citation: Rossiiskii meditsinskii zhurnal. 2015; 21(1): 32—34. (In Russ.)

Цель исследования — использование комплексного иммуноглобулинового препарата (КИП) с целью формирования местного иммунитета в кишечнике у детей грудного и раннего возраста.

Инфекции респираторного тракта — это этиологически разнородная группа, сходная по механизмам развития и имеющая много общих клинических особенностей. Она включает инфекции, вызываемые как вирусами, в основном респираторными, так и пневмотропными бактериями, в том числе нередко вегетирующими в дыхательных путях [1]. Наибольшую актуальность проблема часто возникающих острых респираторных заболеваний приобретает в педиатрической практике в связи с высоким риском развития осложнений (Коровина Н.А., 1996). В последние годы наблюдается тенденция к увеличению частоты этих заболеваний, особенно у детей, проживающих в крупных городах. Среди всех заболеваний респираторного тракта обструктивный бронхит является одним из самых распространенных [2—5]. Большое разнообразие этиологических и патогенетических факторов, их участие в формировании воспалительных изменений на слизистой оболочке не только респираторного, но и

желудочно-кишечного тракта с большой вероятностью предполагает наличие закономерных изменений в иммунной системе организма [6, 7]. Кишечник занимает одну из ключевых позиций в формировании механизмов иммунной системы. Около 80% всех иммунокомпетентных клеток организма локализовано именно в слизистой оболочке кишечника. Эпителий кишечника, слизь, секрет желудка и поджелудочной железы, лизоцим, фагоциты, а также иммунологические и иные факторы выполняют барьерную функцию по отношению к вредным чужеродным веществам. Пейеровы бляшки имеют Т- и В-зависимые зоны. В бляшках 20% В-клеток несут на своей поверхности IgA. На долю Т-клеток приходится 45% лимфоцитов. Из числа Т-лимфоцитов 60% принадлежат к CD4+, а 25% — к CD8+. Т-клетки с маркерами CD3+, CD4-, CD8- составляют 15%. Нормальная микрофлора способствует пролиферации плазматических клеток. Иммуностимулирующий эффект под воздействием нормофлоры проявляется усилением фагоцитарной активности макрофагов, моноцитов, увеличением специфического IgA, синтезом цитокинов, стимуляцией клеточных иммунных механизмов защиты. В результате

антигенной стимуляции аутофлорой в организме создается общий пул иммуноглобулинов, что определяет важнейшую роль микробной флоры в формировании иммунобиологической реактивности макроорганизма [7—11]. Нарушения качественного и количественного состава микрофлоры именуются термином "дисбактериоз". Дисбактериозы различной локализации способствуют нарушению иммунологической реактивности и приводят к повышенной чувствительности организма к вирусным и бактериальным инфекциям. Нарушения деятельности нормальной микрофлоры тормозят расщепление и реабсорбцию ферментов, приводят к обеднению организма витаминами, особенно группы В. Это отрицательно влияет на течение физиологических процессов и в свою очередь приводит к снижению иммунологического статуса [12—14].

Материал и методы

Клинико-иммунологическую эффективность КИП изучали в открытом контролируемом исследовании у 57 детей первого года жизни в период острого заболевания обструктивным бронхитом. Все дети были доставлены в клинику с симптомами бронхообструкции. При исследовании биоциноза кишечника в острый период заболевания в 89,5% случаев отмечались явления дисбактериоза, сопровождавшиеся клиническими проявлениями в виде разжиженного стула, а при микробиологическом исследовании — повышением количества условно-патогенных и появлением патогенных микроорганизмов на фоне снижения количества представителей аутофлоры (титр бифидо- и лактобактерий ниже 10^4): у 25% детей — *Staphylococcus aureus*, у 12% — *Proteus mirabilis* и *P. vulgaris*, у 35% — *Klebsiella pneumoniae*, у 45% — гемолизирующая кишечная палочка, у 14% — грибы рода *Candida*. Параллельно у всех детей были взяты мазки из носа и ротоглотки на посев. Исследование микрофлоры верхних дыхательных путей показало, что у всех детей присутствует условно-патогенная и патогенная флора в разной степени обсеменения: у 37% — *Streptococcus* β -гемолитический, у 49% — *Staphylococcus aureus*, у 14% — *Staphylococcus epidermalis*, у 41% параллельно отмечался рост грибов *Candida albicans*. У детей всех групп определяли уровень IgA, IgG и IgM в копрофильтратах. Исследование основных классов иммуноглобулинов в копрофильтратах проводили методом радиальной диффузии в геле, определение иммуноглобулинов основных классов в копрофильтратах — методом радиальной иммунодиффузии в геле до и после (не ранее чем через 5—7 дней) применения КИП. Для получения копрофильтратов 1 г свежих фекалий смешивали с 4 мл забуференного физиологического раствора, содержащего 0,1 мг ингибитора соевых бобов и 50 мМ Na-ЭДТА. Взвесь гомогенизировали и осветляли центрифугированием при 15 000 g и 4°C в течение 30 мин. Осадок отделяли. Принцип этого метода состоит в следующем: антиген, внесенный в лунку, диффундирует в гель, содержащий соответствующую моноспецифическую антисыворотку. В результате взаимодействия антигена с антителами, включенными в гель, образуется диск преципитации, площадь которого соответствует объему геля, содержащего эквивалентное количество антител. В процессе инкубации диаметр колец преципитации увеличивается до тех пор пока внесенный в лунку антиген не будет полностью связан антителами, содержащимися в геле. При этом площадь преципитата (или квадрат диаметра кольца) прямо пропорциональна количеству внесенного в лунку антигена и обратно пропорциональна концентрации антител в агаре.

Группы формировали методом случайного распределения: 27 детей получали препарат *per os* и 30 детей — в форме ректальных свечей. *Per os* КИП назначали в форме порошка по 1 дозе (300 мг белка) в сутки утром за 20 мин до еды в течение 5 дней; для введения *per rectum* в форме свечей использовали препарат Кипферон (содержит КИП и рекомбинантный интерферон $\alpha 2b$): по ½ свечи (1 свеча содержит 500 МЕ) 2 раза в сутки на 2 курса по 5 дней с 5-дневным перерывом.

Все исследования были проведены в ФБУН "МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского" МЗ РФ и в 21 грудном инфекционно-боксированном отделении ГБУЗ "Морозовская детская клиническая больница" ДЗМ.

Результаты и обсуждение

На основании проведенного исследования установили, что в среднем ($M \pm \sigma$) у детей до и после терапии содержалось (в мг) на 1 г фекалий соответственно: IgG — $1,438 \pm 0,375$ и $6,787 \pm 4,513$; IgA — $0,457 \pm 0,102$ и $1,312 \pm 0,134$; IgM — $0,140 \pm 0,108$ и $0,111 \pm 0,109$; sIgA — $0,460 \pm 0,095$ и $0,589 \pm 0,232$. Результаты сопоставления уровней иммуноглобулинов в фекалиях показали, что содержание IgG достоверно увеличилось в 4,7 раза ($p < 0,003$), IgA — в 2,8 раза ($p < 0,1$), IgM — практически без изменений; sIgA имел тенденцию к увеличению ($p < 0,1$). Достоверное увеличение содержания отдельных классов иммуноглобулинов в фекалиях после лечения происходило за счет иммуноглобулинов, входящих в состав КИП. Ранее включение в комплекс с традиционной тактикой лечебных мероприятий (улучшение дренажной функции бронхов, противовоспалительная и бронхолитическая терапия) КИП по вышеизложенной схеме, а также раннее применение пробиотиков приводили к быстрой нормализации стула и улучшению аппетита у детей, что в свою очередь сопровождалось улучшением их общего самочувствия. При повторном исследовании после комплексного лечения отмечалось значительное снижение уровня условно-патогенной микрофлоры и отсутствие патогенных микроорганизмов.

Заключение

Раннее включение КИП в комплексную терапию в острый период течения обструктивного бронхита у детей первого года жизни приводило к стабилизации клинических симптомов, что в свою очередь улучшало их самочувствие. Кроме того, благодаря раннему использованию КИП формировался местный пассивный иммунитет в просвете желудочно-кишечного тракта, что способствовало значительному снижению уровня условно-патогенной микрофлоры и отсутствию патогенных микроорганизмов в кишечнике. Таким образом, иммунокомплексный препарат (КИП) может быть включен в комбинированную терапию в период заболевания острым обструктивным бронхитом у детей первого года жизни. На фоне применения КИП побочные эффекты, приводящие к ухудшению состояния, не отмечались.

ЛИТЕРАТУРА

1. Самсыгина Г.А. Инфекции респираторного тракта у детей раннего возраста. М.: Миклош; 2006.
2. Большот Ю.К., Баклунов В.В. Экологические проблемы рецидивирующего бронхита у детей. Экологические и гигиенические проблемы педиатрии. Материалы III конгресса педиатров России. М.: 1998; 62.
3. Вельтищев Ю.Е. К проблеме острых заболеваний органов дыхания у детей. Педиатрия. 1986; 7: 52—8.
4. Нисевич Н.И., Учайкин В.Ф. Острые респираторно-вирусные болезни у детей. Инфекционные болезни у детей. М.: 1985; 55—84.

5. Артамонов Р.Г. О некоторых дискуссионных аспектах бронхообструктивных состояний у детей. *Педиатрия*. 1992; 4—6, 71—3.
6. Петрук Н.И., Тюрин Н.А., Кузьменко Л.Г. *Состояние иммунной системы детей раннего возраста с рецидивирующими заболеваниями органов дыхания*. М.: Вестник РУДН; 1999.
7. Вельтишев Ю.Е. Онтогенез иммунной системы и факторы, влияющие на иммунобиологическую реактивность детского организма. *Вопросы охраны материнства и детства*. 1989; 37(10): 3—12.
8. Корниенко Е.А., Нетребенко О.К., Украинцев С.Е. Роль кишечной микрофлоры и пробиотиков в развитии иммунитета у грудных детей. *Педиатрия*. 2009; 87(1): 77—83.
9. Дубровская М.И., Мухина Ю.Г., Кафарская Л.И., Шумилов П.В. Современные представления о механизмах формирования иммунного ответа слизистой оболочки кишечника у детей раннего возраста. *Трудный пациент*. 2006; 4(6): 9—14.
10. Habermann W., Zimmermann K. et al. The influence of bacterial immune (humane Enterococcus faecalis Bacterien) on the Rezidivhaufigkaitbai patients with chronic Bronchitis. *Arzneimittelforsch. Drug Res.* 2001; 51: 931—7.
11. Shollmann C, Zimmermann K. *Die intestinale mikroflora schriftenreihe gastroenterologie*. Medizin-Forum, 1997.
12. Барановский А.Ю., Кондрашина Э.А. *Дисбактериоз и дисбиоз кишечника*. СПб.: 2000.
13. Воеводин Д.А., Розанова Г.Н., Стенина М.А. Дисбактериоз и иммунопатологический процесс. *Журнал микробиологии*. 2005; 2: 89—92.
14. Воробьев А.А., Пак С.Г., Савицкая К.И. *Дисбактериозы у детей (Учебное пособие для врачей и студентов)*. М.: 1998; 60.
3. Veltishchev Yu.E. To the problem of acute respiratory diseases in children. *Pediatrya*. 1986; 7: 52—8. (in Russia)
4. Nisevich N.I., Uchagkin V.F. *Acute viral respiratory diseases in children [Ostry respiratorno-virusny bolezni u detei. Infekcionny bolezni u detei.]*. M.: 1985; 55—84. (in Russia)
5. Artamonov R.G. Discussion about some aspects of obstructive conditions in children. *Pediatrya*. 1992; 4: 71—3. (in Russia)
6. Petruk N.I., Tyurin N.A., Kuz'menko L.G. i dr. *The immune system in young children with recurrent respiratory diseases*. M.: Vestnik RUDN; 1999. (in Russia)
7. Veltishchev J.E. Ontogeny of the immune system and factors affecting immunobiological reactivity of the child's body. The protection of motherhood and childhood. *Voprosy okhrany materinstva i detstva*. 1989; 10: 3—12. (in Russia)
8. Kornienko E.A., Netrebko O.K., Ukrainsev S.E. The role of gut microflora and probiotics in the development of immunity in infants. *Pediatrya*. 2009; 87(1): 77—83. (in Russia)
9. Dubrovskaya M.I., Mukhina Yu.G., Kafarskaya L.I., Shumilov P.V. Modern ideas about the formation mechanisms of the immune response of the intestinal mucosa in children of early age. *Trudnyy patsient*. 2006; 6: 9—14. (in Russia)
10. Habermann W., Zimmermann K. et al. The influence of bacterial immune (humane Enterococcus faecalis Bacterien) on the Rezidivhaufigkaitbai patients with chronic Bronchitis. *Arzneimittelforsch. Drug Res.* 2001; 51: 931—7.
11. Shollmann C, Zimmermann K. *A series of gastrointestinal microflora in the field of gastroenterology*. Medicine-Forum, 1997.
12. Baranovskiy A.Yu., Kondrashina E.A. *Dysbiosis and intestinal dysbiosis [Disbakterioz i disbioz kishechnika]*. SPb.: 2000. (in Russia)
13. Voevodin D.A., Rozanova, G.N., Stenina M.A. Dysbacteriosis and immunopathological process. *Zhurnal mikrobiologii*. 2005; 2: 89—92. (in Russia)
14. Vorob'ev A.A., Pak S.G., Savitskaya K.I. et al. *Dysbacterioses at children (Textbook for students and physicians) [Disbakteriozy u detey (Uchebnoe posobie dlya vrachey i studentov)]*. M.: 1998; 59—60. (in Russia)

REFERENCES

Поступила 16.06.14
Received 16.06.14