

ВОЗМОЖНОСТИ ИММУНОКОРРЕКЦИИ ПРИ СОЧЕТАНИИ АТОПИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ЧАСТЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ

Распространенность atopических заболеваний в течение последних двух десятилетий растет, часто начинается в раннем возрасте и сопровождается определенными изменениями в иммунной системе. У детей atopический синдром часто сочетается с вторичным иммунодефицитным состоянием, проявлением которого является часто рецидивирующие респираторные заболевания (ЧРРЗ), которые не всегда имеют эффект от традиционной терапии. Препараты мурамилдипептида обладают широким спектром иммуномодулирующего действия, и зарекомендовали себя как эффективный превентивный и корректирующий иммунную систему инструмент, как для детей, так и для взрослых. Целью данного исследования явилось изучение изменения частоты заболеваемости РЗ у детей с atopическими заболеваниями при приеме препарата мурамилдипептида. Выявлено, что ЧРРЗ у детей с atopическими заболеваниями снижены показатели клеточного иммунитета за счет CD4+ клеток и показатели резервного потенциала фагоцитов. Включение производных мурамилдипептида (МДП) в комплексное лечение ЧРРЗ у детей с atopическими заболеваниями снижает рецидивы респираторных инфекций, улучшает показатели врожденного иммунитета и клеточные факторы адаптивного иммунитета, снижает маркеры atopии.

Ключевые слова: часто рецидивирующие респираторные заболевания, аллергические заболевания, atopия, иммуномодулятор, мурамилдипептид.

Введение.

Имунодефицитные состояния (ИДС) включают обширную группу самостоятельных заболеваний и сопутствующих синдромов, общими признаками которых являются недостаточность системы иммунитета, неспособность организма противостоять чужеродной антигенной агрессии. Такие состояния могут иметь наследственную основу (первичные ИДС), а также формироваться во внутриутробном или постнатальном периодах жизни под влиянием иммуноксисов, вирусов или ионизирующей радиации (вторичные ИДС) [1]. Существуют так называемые клинические «маски» ИДС — рецидивирующие и хронические пневмонии, отиты, синуситы, у детей раннего возраста — повторные и рецидивирующие пневмонии, ведущие по крайней мере в половине случаев к развитию бронхоэктатической болезни и диффузионного фиброза легких. Очень высока частота поражения ЛОР-органов (отиты, синуситы и т. п.) [2]. Зачастую иммунодефицитные состояния сочетаются с аллергическими заболеваниями, что связано с общей патогенетической основой, определяющихся сенсибилизацией организма с усилением иммунглобулин Е опосредованных аллергических реакций, связанным с изменением соотношения Th1/Th2 - лимфоцитов за счет преобладания Th2-лимфоцитов и снижения Th1- лимфоцитов [3]. Распространенность atopических заболеваний в течение последних двух десятилетий растет, часто начинается в раннем возрасте и сопровождается определенными изменениями в иммунной системе, имеется необходимость поиска эффективных корректоров иммунной системы при atopии [4].

Как известно, лечение респираторных заболеваний (РЗ) у часто болеющих детей и у детей с atopическими заболеваниями является непростой задачей. Комплексная терапия должна строиться с учетом основных этиологических и патогенетических факторов заболевания, а использование современных фармакологических препаратов должно быть обосновано. Известно, что своевременное проведение профилактических мероприятий может существенно уменьшить частоту респираторных инфекций и atopических заболеваний у детей [2, 4].

Понимание общих иммунологических механизмов, лежащих в основе иммунодефицитных состояний и atopических заболеваний, создала необходимость в таких веществах, которые бы предупреждали или корректировали возникающих нарушений, и были способны изменять баланс Th1/Th2-клеток в сторону Th1. В этой связи среди иммуностропных препаратов одними из перспективных являются препараты мурамилдипептидного ряда, способные оказывать влияние на Т-хелперный баланс. Лекарственная форма глюкозаминилмурамил-дипептида (ГМДП) – представляет собой минимально биологически активный фрагмент бактериальной клеточной стенки [5, 6]

Механизм действия препаратов мурамилдипептида (МДП)

МДП обладает широким спектром биологической и фармакологической активности, его иммуностропные эффекты широко освещены в литературе [7–16]. Препарат оказывает выраженное модулирующее действие на клетки иммунной системы и усиливает специфическую резистентность макроорганизма. МДП является активатором врожденной и адаптивной систем иммунитета. Его действующее вещество – ГМДП – специфический лиганд для NOD2-рецепторов, обнаруживаемый в основном в цитоплазме фагоцитирующих клеток [17]. Среди разнообразных аналогов мурамилдипептидов ГМДП выделяется тем, что совмещает высокую биологическую активность, хороший профиль безопасности и широту терапевтического действия. Это обеспечило ему широкое применение в клинической практике, прежде всего – в педиатрии и неонатологии, где он разрешен к применению с первых дней жизни [18–21]. Помимо упомянутых ранее иммуномодулирующих возможностей препарата, в литературе можно встретить сообщения о противоопухолевом действии МДП и его защитных возможностях в условиях экспериментального септического шока [22]. Целью данного исследования явилось изучение изменения частоты заболеваемости респираторными заболеваниями у детей с atopическими заболеваниями до и после приема препарата мурамилдипептида.

Материалы и методы исследования:

В исследовании участвовали 30 детей, часто болеющие респираторными заболеваниями, имеющие в анамнезе atopические заболевания и 15 здоровых детей в возрасте от 3-х до 7 лет. 1-я группа - дети 3-4 лет – 15 человек, 2-я

группа – дети 5-7 лет – 15 человек, контрольная группа - условно здоровые дети 3-7 лет – 15 человек. Частота обострений РЗ: в 1-й группе детей 6-7 раз/год, во 2-й группе – 5-6 раз/год.

У всех детей исследованы лабораторные показатели периферической крови в период очередного эпизода респираторной инфекции, иммунологические показатели периферической крови в период ремиссии до и после приема МДП.

Детям первой и второй групп в комплексном лечении эпизода респираторной инфекции был включён препарат МДП по 1 мг утром за 30 минут до еды под язык в течение 10 дней.

Результаты и обсуждение:

У 12 детей в анамнезе имелись атопический дерматит, у 13 – аллергические риниты, у 5 – аллергический ринит и бронхиальная астма (Рисунок 1).

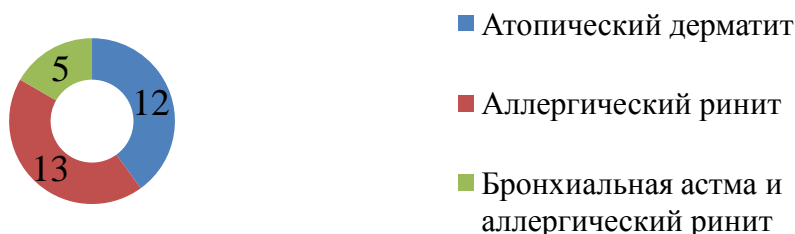


Рисунок 1 - Распределение (в %) у детей с атопическими заболеваниями

Распределение по сезону заболеваемости: ноябрь-февраль – до 3-4 раз, март – май – 1-2 раз, июнь – август – 1-2 раз, сентябрь – октябрь – 2-3 раз (Таблица 1).

Таблица 1 - Сезонность заболеваемости РЗ.

Декабрь-Февраль	3-4 раза
Март-Май	1-2 раза
Июнь-Август	1-2 раза
Сентябрь-Ноябрь	2-3 раза

Структура заболеваемости выглядела следующим образом: риниты, фарингиты – 7 детей, риниты, фарингиты + ангины – 11 детей, РЗ верхних дыхательных путей + бронхит – 12 детей (Рисунок 2).



Рисунок 2 - Структура заболеваемости ЧРРЗ у детей от 3 до 7 лет

В результате проведенного исследования иммунологических показателей периферической крови детей установлено, что во время РЗ у 47% обследованных детей отмечался лейкоцитоз до $11,2 \times 10^9/л$, у 33% отмечалась эозинофилия до 7%, у 30% - лимфоцитоз до 45%.

Иммунологические показатели до приема препарата МДП в период ремиссии у всех детей с атопическими заболеваниями в анамнезе отличались от контрольной группы. При нормальных показателях среднего числа общих лимфоцитов составили, у 66,6% детей младшей группы и 53,3% детей старшей группы отмечалось снижение абсолютного числа Т-лимфоцитов за счет CD4+ клеток, по сравнению в контрольной группой. Уровень сывороточных иммуноглобулинов А, М, G существенно не отличались от показателей здоровых детей. Уровень IgE повышен в среднем на 36,7% в обеих группах по сравнению с контролем. Спонтанная фагоцитарная активность нейтрофилов по НСТ тесту снижена на 15,3%, индуцированный НСТ тест на 26,6%. Также отмечалось снижение индуцированной продукции интерферона-альфа у 46,6% детей 1-й группы и 33,3% второй группы, по сравнению с контрольной группой. Спонтанный уровень ИЛ-2 было сниженным у 40% и 26,6% в соответствующих возрастных группах по сравнению с контролем.

В результате включения в комплексное лечение иммуномодулятора МДП в течение бти месяцев отмечалось снижение частоты заболеваемости рецидивирующими респираторными заболеваниями: в 1-й группе за 9 последующих месяцев после приема МДП 5 детей перенесли ОРЗ 3 раза, 8 детей – 2 раза, 2 детей 1 раз. Во 2-й возрастной группе 7 детей перенесли ОРЗ 3 раза, 8 детей – 2 раза. Таким образом, если до приема МДП дети с

атопией в анамнезе болели 4-8 раз в год, то после приема курса липоида кратность заболеваемости РЗ снизилась до 2-3 раз в год в обеих группах.

Имунологические показатели через 6 месяцев после лечения препаратом МДП:

Количество CD4+ клеток повысилось с $0,79 \pm 0,05 \times 10^9/\text{л}$ (в контрольной группе $2,2 \pm 0,2 \times 10^9/\text{л}$) до $1,58 \pm 0,1 \times 10^9/\text{л}$. Уровень общего IgE снизился до нормальных значений у 63% детей всех групп. Индекс стимуляции активности периферических фагоцитов составил 1,6 (до лечения – 1,2). Отмечено восстановление индуцированной продукции интерферона-альфа до значения контрольной группы у 86,6% детей, уровень ИЛ-2 оставался ниже значения контрольной группы у 3 детей первой возрастной группы и у 2 детей 2-й группы, у остальных детей данный показатель сравнился с показателями здоровых детей.

Таким образом, выявлено, что у часто болеющих РЗ детей с atopическими заболеваниями снижены показатели клеточного иммунитета за счет CD4+ клеток и показатели резервного потенциала фагоцитов. Также, отмечено, что включение производных мурамилдипептида в комплексное лечение часто болеющих РЗ детей с atopическими заболеваниями снижает рецидивы респираторных инфекций, улучшает показатели врожденного иммунитета и клеточные факторы адаптивного иммунитета, снижает маркеры atopии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Хаитов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. - М.: Медицина, 2000. – 241 с.
- 2 Скороходкина О.В. ГБОУ ВПО «Казанский ГМУ» Минздрава РФ, г.Казань Клинические маски иммунодефицитных состояний. Человек и Лекарство // Пульмонология Аллергология – Алматы: 2015. - №2(48). – С. 41-54.
- 3 Колесникова Н.В., Козлов И.Г., Гурьянова С.В., Коков Е.А., Андропова Т.М., Клинико-иммунологическая эффективность и перспективы использования мурамилдипептидов в лечении аллергических заболеваний // Медицинская иммунология. - 2016. - Т.18. - №1. – С.15-20.
- 4 В.А.Ревякина, И.Г.Козлов, Е.В.Воронина, Т.А.Филатова, А.Г.Сурков, Т.М. Андропова Возможности ГМДП в лечении atopических заболеваний у детей // Вопросы практической педиатрии, научно-практический журнал Федерации педиатров стран СНГ. – М.: 2009. - Т.4. - №4. - С.35-48.
- 5 Андропова Т. М. Липоид (глюкозаминилмурамилдипептид) - новый отечественный высокоэффективный иммуномодулятор для лечения и профилактики заболеваний, связанных со вторичной иммунологической недостаточностью // Иммунология. - 1996. - №2. - С. 4-6.
- 6 Иванов В. Т., Хаитов Р. М., Андропова Т. М., Пинегин Б. В. Липоид (глюкозаминилмурамилдипептид) — новый отечественный высокоэффективный иммуномодулятор для лечения и профилактики заболеваний, связанных со вторичной иммунологической недостаточностью // Иммунология. – 1996. - №2. – С. 4-6.
- 7 Андропова Т. М. Экспериментальное изучение иммуномодулирующего действия глюкозаминилмурамилдипептида (ГМДП). Влияние ГМДП на гуморальный иммунный ответ // Иммунология. – 1988. - №6. - С. 34-37.
- 8 Несмеянов В. А. Механизм действия и клиническая эффективность иммуномодулятора глюкозаминилмурамилдипептида (липоида)// Клинич. Медицина. – 1997. - Т.75. - №3. - С. 11-15.
- 9 Несмеянов В. А. Глюкозаминилмурамилдипептиды: на пути к пониманию молекулярного механизма биологической активности // International Journal of Immunorehabilitation. – 1998. - №10. - С. 19-29.
- 10 Гурьянова С.В., Козлов И.Г., Мещерякова Е.А., Алексеева Л.Г., Андропова Т. М. Глюкозаминилмурамилдипептид нормализует баланс Th1/Th2 при atopической бронхиальной астме // Иммунология. — 2009. — № 5. — С. 305—308.
- 11 Колесникова Н. В., Коков Е. А., Андропова Т. М. и др. Регуляция мурамилдипептидами синтеза иммуноглобулина Е в эксперименте и клинике // Российский аллергологический журнал. – 2008. - №5. - С. 48-54.
- 12 Li C.G., Kumar S., Ledger P.W. et al. Glucosaminylmuramyl-dipeptide (GM DP) modulates endothelial cell activities in vitro but has no effect on angiogenesis in vivo// Inflamm. Res. – 1997. - V.46. - P. 348-353.
- 13 Андропова Т.М. Гликопептиды – фрагменты клеточных стенок бактерий и их аналоги. Структура, синтез и биологические свойства: Автореф. дисс. ... канд. хим. наук - М., 1981. – 46 с.
- 14 Иванов В.Т., Хаитов Р.М., Андропова Т.М., и др. Липоид (глюкозаминилмурамилдипептид) – новый отечественный высокоэффективный иммуномодулятор для лечения и профилактики заболеваний, связанных со вторичной иммунологической недостаточностью // Иммунология. – 1996. - №2. - С. 4–6.
- 15 Гурьянова С.В., Козлов И.Г., Мещерякова Е.А. и др. Влияние глюкозаминил- мурамилдипептида на нормализацию Th1/Th2 баланса при atopической бронхиальной астме // Иммунология. - 2009. - №2. - С. 25-29.
- 16 Meshcheryakova E., Makarov E., Philpott D., et al. NOD2 activation by muramylpeptides controls value of second humoral T-dependent immune response // Int J Immunopharmacol. – 2001. - №1. - P. 1857-1865.
- 17 Колесникова Н. В., Кулагина М. Г., Никулин Л. А. и др. Иммунокоррекция липоидом нарушений фагоцитарной и микробицидной функций нейтрофильных гранулоцитов у новорожденных с дыхательными расстройствами, находящихся на длительной искусственной вентиляции лёгких // Иммунология. – 2004. - №3. - С.155-158.
- 18 Дегтярева М.В. Итоги 10-летнего опыта применения иммуномодулятора липоида в неонатологии // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2007. - №6. - С. 83–88.
- 19 Кирухин А.В., Парфенова Н.А., Максимова Т.А. и др. Оптимизация лечения часто и длительно болеющих детей: иммунокоррекция Липоидом // Российский педиатрический журнал. – 2001. - №5. - С. 27–29.
- 20 Чувиров Д.Г., Ярцев М.Н. Клинико-иммунологическая эффективность применения Липоида у детей с повторными инфекциями верхних дыхательных путей // Иммунология. – 2000. - №2. - С. 48-50.
- 21 Урбан Е.О. Эффективность иммуномодулирующей терапии у детей с бронхиальной астмой с сопутствующим синдромом вторичной иммунной недостаточности: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук - Ростов-на-Дону, 2004. – 38 с.

А.Б. ЖУБАНТУРЛИЕВА, А.С. МУРТАЗИНА, А.Н. ГРИГОРЬЕВА, А. ЕРАЛЫКЫЗЫ, Б. ЖУМАДИЛОВА

*С.Д. Асфендияров атындағы, ҚазҰМУ, аллергология кафедрасы
Алматы, Қазақстан*

АТОПИЯЛЫҚ АУРУЛАР МЕН ЖИІ РЕСПИРАТОРЛЫҚ ИНФЕКЦИЯЛАР БАР БАЛАЛАРДЫҢ ИММУНОКОРРЕКЦИЯ МҮМКІНДІКТЕРІ

Түйін: Соңғы екі онжылдықта атопиялық аурулардың таралуы, арттыру жиі ерте жастағы балалардың иммундық жүйесінің арнайы өзгерістері респираторлық инфекциялардың (РИ) жиі дамуына әкелуде. Балалардың екіншілік имунтапшылығы аллергиялық аурулармен жиі аралас болатын ерекшелігі бар, бұл қалыптасқан емдеу жоспарына көнбейтін жиі рецидивті респираторлық инфекцияларды шақырады. Мурамилдипептидты препараттар иммуномодуляторлық тиімділігі балалар мен ересектерге де кең ауқымды, және де алдын алу мен иммундық жүйесін түзету құралы болып шықты. Осы зерттеудің мақсаты мурамилдипептид препаратын алған атопиялық аурулары бар балалардың ЖРПИ сырқаттанушылық бағамының өзгерістерін зерттеу болды. Атопиялық аурулар мен ЖРПИ жиі ауыратын балалардың CD4 + мен резервті фагоциттердің салдарынан жасушалық иммунитеттің көрсеткіштері төмендейтіні анықталды. Атопиялық аурулары мен ЖРПИ жиі ауыратын балалардың кешенді емдеуіне мурамилдипептидті препараттарын қосу, респираторлық инфекциялардың қайталануын төмендетеді, туа біткен иммунитет пен бейімдеу иммунитет жасушалық факторларын жақсартады, атопия маркерлерін азайтады.

Түйінді сөздер: жиі қайталанатын респираторлық инфекциялар, аллергиялық аурулар, атопия, иммуномодуляторлар, мурамилдипептид.

A.B. ZHUBANTURLIEVA, A.S. MURTAZINA, A.N. GRIGORIEVA, A. ERALYKYZY, B. ZHUMADILOVA

*Asfendiyarov KazNMU, department of allergology
Almaty, Kazakhstan*

POSSIBILITIES OF IMMUNE-CORRECTION IN CHILDREN WITH ATOPIC DISEASES AND FREQUENT RESPIRATORY INFECTIONS

Resume: The prevalence of atopic diseases during the past two decades, increasing, often begins at an early age and accompanied by specific changes in the immune system. Allergic syndrome in children is frequently accompanied by secondary immunodeficiency, which is revealed by frequent relapse of respiratory infections with little effect from traditional therapy. Muramyl dipeptide medicines have a wide range of immunomodulating activities, and have proven to be an effective preventive and corrective tool for immune system both for children and adults. The aim of this study was to investigate changes in RI incidence rate in children with atopic diseases when receiving muramyl dipeptide. It was revealed that children with atopic diseases that have frequent RI reduced indicators of cellular immunity (CD4 + cells) and decreased capacity of phagocytes. Inclusion of derivatives of muramyl dipeptide (MDP) in complex treatment children with atopic disease that have frequent RI decreases recurrence of respiratory infections, improves innate immunity and adaptive immunity cellular factors, reduces markers of atopy.

Keywords: often recurrent respiratory infections, allergic diseases, atopy, immuno-modulator, muramyl dipeptide.