

# Имунорикс — препарат выбора для комплексного лечения рецидивирующих респираторных инфекций и профилактики их осложнений

По материалам сателлитного симпозиума на X Всеукраинской конференции «Питання імунології в педіатрії»

9-10 сентября 2010 года в живописном городе Прикарпатья Ивано-Франковске состоялась юбилейная X Всеукраинская конференция «Питання імунології в педіатрії». На конференцию были приглашены педиатры, детские иммунологи и эпидемиологи со всей Украины. Представительство компании «Аббот Продактс ГмБХ», ранее «Солвей Фармацевтикалз ГмБХ», всегда было неизменным спонсором всех конференций детских иммунологов. И символичным явился тот факт, что именно на этой конференции в рамках сателлитного симпозиума представительство заявило о новом иммуномодуляторе Имунорикс, который вышел на рынок Украины в начале нынешнего года. Препарат Имунорикс выгодно отличается своей доказательной базой, поэтому он заинтересовал ведущих специалистов в области иммунологии, педиатрии и пульмонологии. В докладах были представлены обзоры зарубежных исследований и собственные наблюдения, проведенные в Украине.



Сателлитный симпозиум открыл президент Украинского общества специалистов по иммунологии, аллергологии и иммунореабилитации, заведующий кафедрой клинической иммунологии и аллергологии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, заведующий лабораторией иммунологии Института урологии НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор

Георгий Николаевич Дранник, выступая с докладом «Имунорикс — опыт применения и механизм действия».

Профессор поздравил детскую иммунологическую службу с юбилейной конференцией и напомнил, что служба детской клинической иммунологии в Украине появилась в 1995 году, что явилось большим прорывом для страны в то время. «Я счастлив, что был одним из тех, кто стоял у истоков создания данного направления в иммунологии в нашей стране, — сказал Г.Н. Дранник. — Хочу пожелать Ассоциации «Дитяча імунологія» во главе с профессором Л.И. Чернышовой плодотворной работы, долготелетия на благо дальнейшего развития педиатрии в нашей стране».

Учитывая тот факт, что иммунология является молодой наукой, докладчик остановился на некоторых базовых вопросах иммунологии, для того чтобы механизм действия нового препарата Имунорикс был понятен всем врачам-педиатрам.

**Иммунитет** — это способность иммунной системы распознавать и нейтрализовать «чужое» и измененное «свое». Одной из отличительных особенностей клеток иммунной системы, позволяющей им выполнять свою основную функцию, является способность к миграции. Мигрируя по организму, распознавая «чужое», клетки иммунной системы позволяют ей реализовать два типа иммунного ответа: неспецифический (естественный врожденный иммунитет) и специфический (приобретенный адаптивный иммунитет).

Эти два вида иммунитета состоят из гуморального и клеточного звеньев. **Основной функцией врожденного иммунитета** является защита от инфекций. Он существует с момента рождения, но не обладает специфичностью по отношению к микробным агентам, не усиливается при повторном контакте с антигеном, не обладает иммунологической памятью, слабо эффективен при отсутствии приобретенного иммунитета.

**Приобретенный специфический иммунитет** развивается по отношению к конкретной инфекции, это — патогенспецифический иммунитет, обладающий памятью, следовательно — быстрее реагирует при повторном контакте с патогенами, но мало эффективен при нарушении врожденного иммунитета.

«Говоря об известных для вас вещах, хочу привлечь ваше внимание к такому компоненту в клеточном звене неспецифического иммунитета, как дендритные клетки», — обратился к слушателям профессор. **Дендритная клетка** — это клетка, которая сегодня ставится во главу всей иммунной системы. Ей отводится очень большая роль на первой линии защиты, и она работает как неспецифический фактор, который первым распознает «чужое» и способен в дальнейшем активизировать специфический иммунный ответ. Это основные «сторожевые клетки», связывающие врожденный и приобретенный иммунитет.

**!** Нарушение функций дендритных клеток — причина снижения иммунного ответа.

Дендритные клетки обладают способностью к миграции и адгезии, продуцируют различные цитокины и молекулы костимуляции, экспрессируют различные рецепторы, в том числе «рецепторы тревоги» — **Toll-like рецепторы (TLR)**. Это — тоже горячая точка в иммунопатологии. TLR представляют собой семейство рецепторов, необходимых для передачи сигнала тревоги внутрь клетки. Они присутствуют прежде всего на клетках врожденного иммунитета — дендритных клетках — и ответственны за распознавание огромного количества инфекционных агентов, что приводит к включению продукции целого ряда провоспалительных цитокинов. В итоге развивается воспаление как защитная реакция организма со стороны врожденного иммунитета и первые шаги по развитию приобретенного иммунитета.

Следующий компонент — это **цитокины**, которые способствуют тесному сотрудничеству врожденного и приобретенного иммунитета и служат для передачи информации, связываясь со специфическими рецепторами клеток.

**!** Для выработки нормального иммунного ответа в организме необходимо достаточное количество цитокинов. Но не менее важным является экспрессия рецептора к тому или иному цитокину.

Данный факт нужно учитывать, описывая иммунодефицитное состояние не только по количеству цитокинов, но и по количеству рецепторов. К семейству цитокинов относят:

- интерлейкины (от ИЛ-1 до ИЛ-31);
- интерфероны (ИФН  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ );
- ростовые факторы (эпидермальный, эндотелиальный, инсулин-подобный, фактор роста нервов);
- опухоленекротизирующие факторы (ФНО  $\alpha$  и  $\beta$ ). ФНО- $\alpha$  мастер цитокин продуцируется одним из первых в звене неспецифического иммунитета, включая защитные реакции;
- хемокины, позволяющие клеткам иммунной системы целенаправленно двигаться к месту проникновения патогенна;
- трансформирующие факторы роста (ТФР  $\alpha$  и  $\beta$ ).

Говоря о важной роли цитокинов, нужно сказать, что они участвуют во всех процессах жизнедеятельности клетки — от момента первого распознавания патогена и пролиферации и до дифференцировки клетки, апоптоза программированной смерти или обеспечения жизнеспособности, наконец, миграции клеток, их адгезии и индукции воспаления.

Для лучшего понимания роли цитокинов их распределили следующим образом.

- Провоспалительные — ИЛ-1, 2, 6, 8, 12, ИФН- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$ .
- Противовоспалительные — ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13.
- Регуляторные цитокины — ИЛ-10, ТФР- $\beta$ .

В специфическом (адаптивном) иммунном ответе на сегодня известны несколько популяций Т-лимфоцитов CD4+ клеток. Это прежде всего хелперы 1 и 2 типа и Т-регуляторные клетки.

Если рассмотреть **сценарий иммунного ответа** (рис. 1), то Тх0, выйдя из тимуса, получают сигнал при попадании

патогена в организм от дендритной клетки. Дендритная клетка продуцирует ИЛ-12 и способствует тому, что Тх0 дифференцируется в Тх1 типа и развивается клеточный иммунный ответ. На первом этапе — это ИЛ-2 и  $\gamma$ -интерферон, далее — естественные киллеры и киллерные клетки специфические. Это очень важный компонент иммунного ответа против вирусов и противоопухолевая защита. Если на Тх0 действует ИЛ-4, он превращается в Т-хелпер 2 типа. И здесь свой набор цитокинов — ИЛ-4, 5, 13, которые способствуют развитию гуморального иммунного ответа, и в том числе гиперпродукции IgE, что приводит к возможности развития атопии у данного конкретного человека.

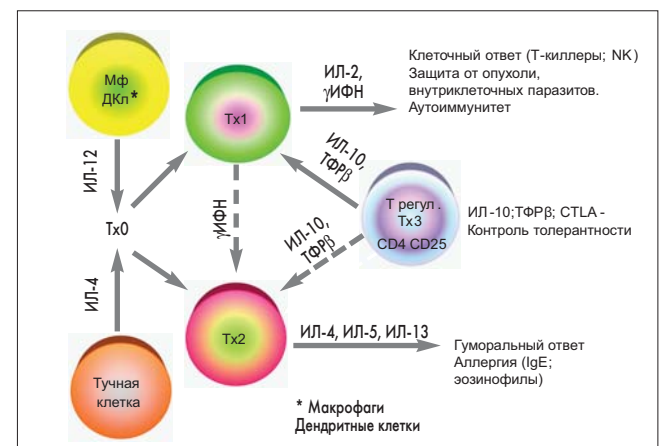


Рис. 1. Схема функциональной дифференцировки субпопуляций CD4+ Т-лимфоцитов хелперов

Иммунный ответ начинается с момента проникновения патогена через слизистую оболочку (рис. 2):

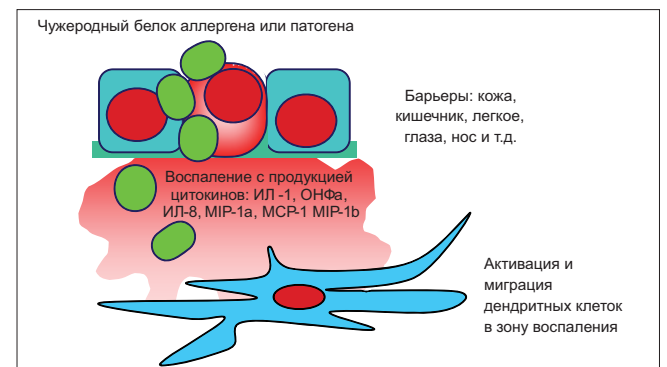


Рис. 2. Начало иммунного ответа

Сразу же начинается продукция ИЛ-1, 2, 6, и в зону проникновения патогена привлекаются дендритные клетки, которые распознают с помощью Toll-like рецепторов, что попало в организм, и если это патоген, то подается сигнал тревоги и дендритные клетки начинают продуцировать различные провоспалительные цитокины и ко-стимуляционные молекулы, которые изначально работают как неспецифические факторы защиты, в дальнейшем включая специфический иммунный ответ, способствуя созреванию Т-хелперов 1 типа.

Какие же причины чаще всего приводят к рецидивирующим респираторным инфекциям?

- Нарушение хемотаксической активности нейтрофилов.
- Нарушение фагоцитоза.
- Дефицит клеточного иммунитета, например снижение регуляторных популяций CD4+, CD8+.
- Снижение пролиферативной активности, которая является начальным и очень важным звеном иммунного ответа. Данная особенность очень ярко отражается при вакцинации — плохая пролиферация клеток, плохой иммунный ответ на вакцину.
- Нарушение продукции цитокинов (ИЛ-2, ИФН- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ ).

Необходимо отметить, что большое число рецидивирующих респираторных инфекций ведет к поиску новых препаратов, способствующих повышению функции иммунной системы. Один из таких препаратов, новый для нашей страны, — Имунорикс, который представляет



собой синтетический дипептид. По фармакологическому действию – модификатор биологического ответа с иммуностимулирующим эффектом.

Далее профессор Г.Н. Дранник подчеркнул: «Я уже говорил и на своих конференциях, которые провожу как президент общества иммунологов, что наконец-то у нас в стране появился препарат, о котором приятно говорить, имея в виду доказательную клиническую базу. По препарату проведено более 50 плацебо контролируемых клинических исследований, которые раскрывают и клиническую, и иммунологическую стороны действия препарата Имунорикс. В своей презентации я остановлюсь на иммунологических аспектах».

В двойном слепом плацебо контролируемом исследовании (G. Saramia et al., 1994) (рис. 3), проведенном у детей в возрасте 2-8 лет (Имунорикс назначали 400 мг 2 раза в сутки в течение 15 дней в острый период в комплексе с антибиотиками, далее 60 дней – монотерапия 400 мг/сут), активность хемотаксиса нейтрофилов у больных в острый период под влиянием препарата Имунорикс достоверно увеличилась к 15-му дню применения. Также наблюдалось достоверное увеличение активности фагоцитоза у этих же больных в остром периоде по сравнению с плацебо (рис. 4).

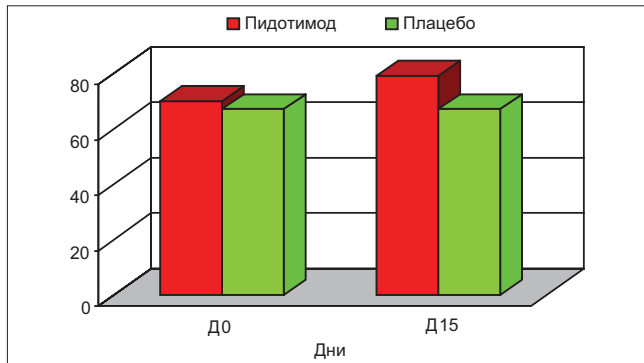


Рис. 3. Активность хемотаксиса нейтрофилов у больных в остром периоде

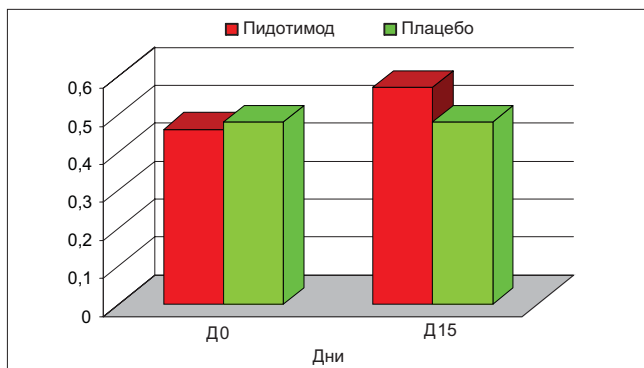


Рис. 4. Активность фагоцитоза у больных в остром периоде

В двойном слепом плацебо контролируемом исследовании P. Sagedu et al., 1994 (средний возраст пациентов – 5 лет, Имунорикс назначали 400 мг 2 раза в сутки в течение 20 дней) отмечено увеличение количества Т-лимфоцитов хелперов CD4+ клеток и снижение количества CD8+ клеток (рис. 5), что привело к нормализации иммунорегуляторного индекса к 20-му дню применения препарата.

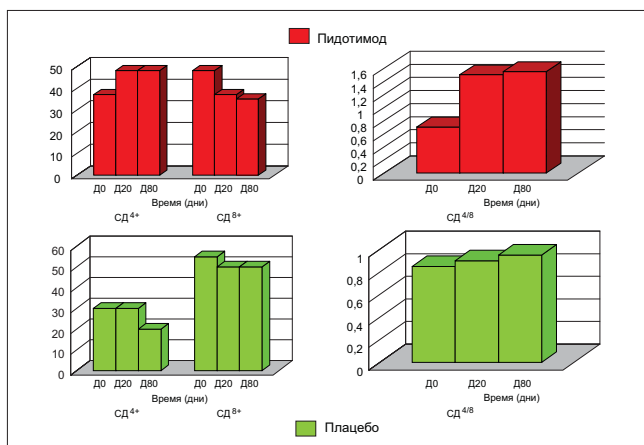


Рис. 5. Результаты иммунологических исследований

Исследование G.P. Benetti et al., 1994, проведенное у больных с хроническим обструктивным заболеванием легких, показывает, что у пациентов со значительным снижением иммунологических показателей до лечения под влиянием пидотимида происходит активирование Т-лимфоцитов, и на рисунке 6 показан индекс стимуляции – с нормализацией на 15-й день применения препарата.

У детей в возрасте 2-13 лет (пидотимод назначался в дозе 400 мг/сут с течение 60 дней с целью профилактики с последующим наблюдением на протяжении 120 дней), по данным G.R. Burgio et al., 1994, наряду

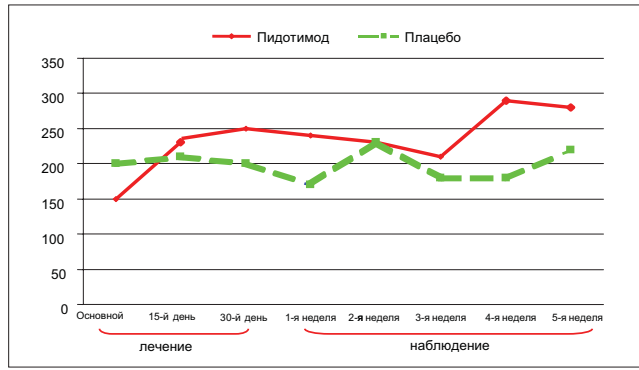


Рис. 6. Индекс стимуляции Т-лимфоцитов (MIS)

с активацией пролиферации отмечены совместная активация и продукция ИЛ-2 и рецептора к ИЛ-2 до и после лечения.

По данным R. Cogo et al., 1993, эффективность пидотимида у больных хроническим бронхитом обусловлена усилением продукции sIgA. В работах M.T. Illeni et al. показано, что под влиянием Имунорикса усиливается активность ЕК-клеток. A. Pugliese et al. показали, что пидотимод усиливает продукцию ИФН-α и ИФН-γ. Пидотимод (M. di Renzo et al.) усиливал ФГА-индуцированную пролиферацию Т-лимфоцитов, а также продукцию ИЛ-2 у больных с опухолями.

В последние годы проведены работы (P. Riboldi et al., 2009; Cinzia Giagulli et al., 2010), показывающие, что Имунорикс усиливает иммунный ответ модуляцией дендритных клеток.

Таким образом, механизм действия препарата Имунорикс заключается прежде всего в воздействии на дендритные клетки (рис. 7) и на моноцитарно-макрофагальный ряд клеток, что сопровождается усилением фагоцитоза, в том числе и кислородзависимого, повышением выработки α-интерферона.

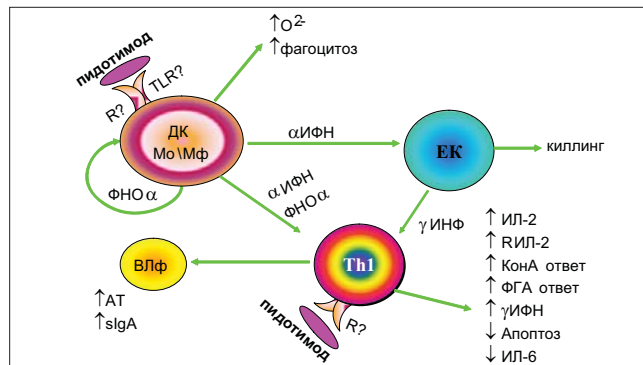
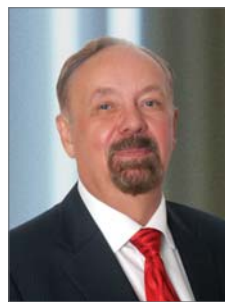


Рис. 7. Механизм действия пидотимида

Вслед за этим активируются естественные киллеры. Как еще одно звено первой линии иммунного ответа (неспецифический иммунитет), усиливается их киллерная функция, выработка γ-интерферона. Далее включаются хелперы 1 типа – под влиянием воздействия ИЛ-12, α-интерферона, фактора некроза опухоли повышается продукция ИЛ-2 и экспрессии рецептора к ИЛ-2, повышается выработка γ-интерферона.

На следующем этапе включается гуморальный ответ – В-лимфоциты, что сопровождается повышением антителообразования и продукции sIgA.

Учитывая вышеизложенное, профессор Г.Н. Дранник заключил, что препарат Имунорикс возможен к применению как в острой фазе заболевания, поддерживая на данном этапе прежде всего неспецифический иммунный ответ, так и в дальнейшем при длительной иммунотерапии повторных инфекций способен снять порочный круг и уменьшить количество рецидивов.



Далее с докладом «Профилактика рецидивирующих заболеваний нижних дыхательных путей у детей» выступил заведующий отделом проблем аллергии и иммунореабилитации детей Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины, главный внештатный детский пульмонолог МЗ Украины, доктор медицинских наук, профессор Владимир Федорович Лапшин.

Актуальность проблемы заболеваемости патологией органов дыхания прежде всего связана с тем (исходя из отчета за 2009 год), что в структуре заболеваемости детей в возрасте 0-14 лет эта патология занимает первое место (845,53 на 1000 населения; ее удельный вес среди всех зарегистрированных заболеваний, возникших впервые в жизни, составляет 52,8). Основную группу заболеваний органов дыхания составляют инфекции верхних дыхательных путей, грипп, пневмонии и бронхиты (814,56 на 1000 населения). Самому распространенному

заболеванию верхних дыхательных путей – бронхиту – посвятил свой доклад профессор.

**Бронхит** – воспалительное заболевание бронхов различной этиологии: инфекционной, аллергической, физико-химической и т.д. Бронхит у детей – одна из причин амбулаторной обращаемости к педиатру. Различают разные формы бронхитов – острый простой, острый обструктивный, острый бронхолит, рецидивирующий, хронический.

В настоящее время клиническими педиатрами все больше внимания уделяется проблеме рецидивирующего хронического бронхита. Это связано с дискуссионными вопросами, касающимися данной нозологической формы:

1. Классификация бронхитов:
  - Выделение рецидивирующего бронхита как отдельной нозологической формы.
  - Отсутствие диагноза рецидивирующего бронхита в МКБ-Х.
2. Возможность трансформации в другие нозологические формы: бронхиальная астма, хронический бронхит.
3. Гипердиагностика рецидивирующего бронхита.
4. Выделение переходных форм рецидивирующего бронхита у детей.

Необходимо отметить, что рецидивирующий бронхит – это та патология, которая часто встречается у детей:

- 2,5 на 1000 детей в возрасте 1-15 лет;
- 2,3% детей в возрасте до 3 лет;
- 7,1% детей дошкольного возраста;
- 2,6% детей школьного возраста.

Если говорить об исходах данного заболевания, то у 80% заболевших отмечается спонтанное выздоровление. Но у 20% это заболевание переходит в более тяжелые хронические формы, прежде всего – бронхиальную астму или хронический бронхит. В настоящее время выделяются переходные формы, которые также приводят к хронизации патологического процесса.

Итак, рецидивирующий бронхит – это мультифакторное, экзозависимое заболевание, ведущим патогенетическим звеном которого является рецидивирующее воспаление слизистой бронхиального дерева, обусловленное снижением местных факторов защиты и общей иммунологической резистентности организма.

Исход рецидивирующего бронхита в последующие возрастные периоды жизни определяется вкладом этиологических факторов в формирование воспалительного хронического процесса (рис. 8).

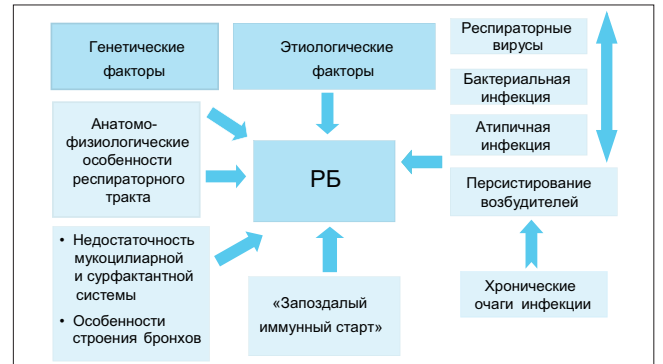


Рис. 8. Этиологические факторы возникновения рецидивирующего бронхита РБ – рецидивирующий бронхит.

Среди этиологических факторов возникновения рецидивирующего бронхита первая роль отводится респираторным вирусам, которые приводят к ослаблению защитных сил организма и нарушают систему защиты слизистых оболочек – мукоцилиарную и иммунную. В условиях вирусно-бактериальной инфекции складывается парадоксальная, максимально неудобная ситуация, когда требуется одновременное развитие двух оппозиционных форм иммунного ответа – с одной стороны, противовирусного ответа, связанного с активацией CD8+ Т-лимфоцитов, а с другой – гуморального ответа, приводящего к активации CD4+ Т-хелперов 2 типа и цитокинов (рис. 9). Все это приводит к торможению иммунного ответа, угнетается Т-клеточное звено иммунитета, нарушается баланс хелперно-супрессорных взаимоотношений, что приводит к нарушению системы интерферонов и снижению иммунологической реактивности. Возникает замкнутый круг факторов воспаления.

При рецидивирующих бронхитах часто развивается обструктивный синдром. Доказана связь перехода обструктивного бронхита в бронхиальную астму.

Продолжение на стр. 16.

# Имунорикс — препарат выбора для комплексного лечения рецидивирующих респираторных инфекций и профилактики их осложнений

По материалам сателлитного симпозиума на X Всеукраинской конференции «Питання імунології в педіатрії»

Продолжение. Начало на стр. 14.

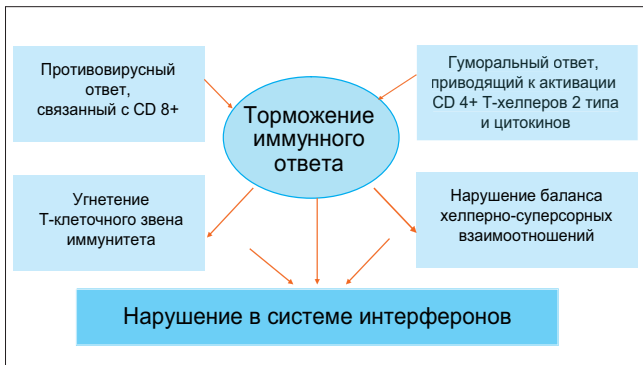


Рис. 9. Механизмы снижения иммунологической резистентности при РБ

У детей с высоким риском формирования бронхообструкции имеет место генетический эффект с поздним созреванием Т-хелперов 1 типа, уменьшением выработки  $\gamma$ -интерферона, ИЛ-12, что ведет к повышению восприимчивости, атопической сенсibilизации и повторным тяжелым вирусным инфекциям.

Возникает вопрос о том, что же такое рецидивирующий бронхит — это заболевание легких или нарушение иммунной системы организма ребенка?

Среди клинико-гематологических критериев иммунных нарушений у детей с рецидивирующей бронхолегочной патологией (В.Е. Казмирчук, 2009) отмечены:

- высокая частота рецидивов;
- их затяжное течение;
- слабая, но чрезмерно длительная температурная реакция;
- низкая эффективность традиционного лечения;
- наличие очагов хронической инфекции в организме;
- стойкая лейкопения, нейтропения, лимфопения или немотивированный лимфоцитоз;
- низкая СОЭ в острый период заболевания, особенно в случае бактериальных инфекций.

**!** Пациентам, у которых в иммунограмме выявлено нарушение в Т-клеточном звене иммунитета, показано применение иммуностимулирующих препаратов.

В Европейских рекомендациях по профилактике частых респираторных инфекций у детей различают два вида профилактики:

**1. Классическая профилактика** — прием иммуномодулирующих препаратов здоровым детям с риском развития повторных респираторных инфекций в период максимальной эпидемиологической опасности.

**2. Прицельная профилактика** — прием иммуномодуляторов с целью повышения эффективности лечения, в острой фазе заболевания в комплексе терапевтических мероприятий (при необходимости совместно с антибактериальной терапией).

В.Ф. Лапшин еще раз акцентировал внимание на том, что Имунорикс отличается от других иммуностимулирующих препаратов большей доказательной базой с уровнем доказательности А.

В настоящее время, отметил профессор, идет процесс создания новых клинических рекомендаций и протоколов стандартов лечения в пульмонологии. Первым этапом в их формировании является написание клинических рекомендаций, которые создаются в нашей стране аналогично мировым. В протоколы возможно включение только тех препаратов, которые имеют высокий уровень доказательности. Именно этим критериям соответствует препарат Имунорикс.

В докладе В.Ф. Лапшин представил собственный опыт применения препарата Имунорикс у детей с рецидивирующим бронхитом, который согласно Европейским рекомендациям назначался с целью прицельной профилактики.

Было обследовано 50 детей с рецидивирующим бронхитом в периоде обострения.

Критерии включения (табл. 1):

— 1-я группа (основная) — 30 детей в комплексе лечения получали Имунорикс по 1 флакону (400 мг) 2 раза в сутки на протяжении 15 дней;

— 2-я группа (контрольная) — 20 детей получали базисное лечение.

Наблюдалась клиническая эффективность у детей, получавших Имунорикс, которая заключалась в положительной динамике основных клинических проявлений заболевания. На рисунке 10 представлена динамика интегрального показателя патологии в балльной системе, которая показывает, что комплекс лечения препаратом Имунорикс в 1,3 раза более эффективен, чем базисная терапия.

Очень важным является противовоспалительный эффект препарата Имунорикс, который продемонстрирован на основании изучения цитологического состава клеточных элементов индуцированной мокроты (табл. 2). Этот метод широко применяется сегодня в пульмонологической практике и дает возможность четко оценить эффективность проводимых лечебных мероприятий.

Исследованиями, проводимыми уже несколько лет в институте, доказано, что у детей с рецидивирующими бронхитами увеличивается абсолютное количество эффекторных клеток в индуцированной мокроте, принимающих участие в развитии воспаления, это — бронхиальный эпителий, нейтрофилы, лимфоциты, эозинофилы. Установлено повышение числа бокаловидных клеток при снижении количества дистрофически измененных клеток бронхиального эпителия. Известно, что макрофагам принадлежит центральное место в формировании как местных реакций защиты респираторного тракта, так и хронизации бронхиальной патологии. У всех этих детей было снижено относительное количество макрофагов, что может рассматриваться как маркер нарушения местного иммунитета бронхов, и что в свою очередь способствует колонизации патогенной флоры.

Включение препарата Имунорикс в комплекс лечебных мероприятий достаточно убедительно показало, что у детей основной группы имеет место снижение эффекторных клеток (нейтрофилов и лимфоцитов), принимающих участие в развитии воспаления, а главное — увеличивается количество макрофагов. Следовательно, Имунорикс улучшает макрофагальные реакции, стимулирует факторы местной защиты слизистой оболочки дыхательных путей (рис. 10).

Об адекватности проводимой терапии говорит и динамика микробного спектра у обследованных детей под влиянием лечения. У 2/3 больных, которые получали Имунорикс, наблюдалась положительная динамика микробного спектра, происходила санация, подтвержденная посевами из ротоглотки и слизистых дыхательных путей. Одновременно имела место положительная динамика снижения инфицированности респираторными вирусами. Соответственно, улучшилось клиническое течение рецидивирующего бронхита у обследованных детей, использовавших Имунорикс, отмечалась положительная динамика в иммунологическом статусе.

Отмечалось достоверное увеличение количества CD3+, CD4+, CD19+ лимфоцитов и положительная динамика основных классов иммуноглобулинов (табл. 3).

Адекватностью проводимой терапии, подтверждающей иммуномодулирующие свойства препарата Имунорикс, является и динамика НСТ-теста и спектра ферментов свободнорадикального окисления (табл. 4).

Исследованиями было установлено, что у детей, больных рецидивирующим бронхитом, снижаются показатели НСТ-теста по сравнению со здоровыми, что свидетельствует о снижении неспецифического иммунитета, истощении функциональной активности фагоцитов. Снижение активности сукцинатдегидрогеназы указывает на нарушение окислительно-восстановительных процессов в иммунокомпетентных клетках и приводит к дестабилизации мембранного потенциала. Положительная динамика говорит о том, что Имунорикс обладает профилактическим действием, и показывает, за счет чего повышается эффективность проводимой терапии у данной группы детей. Отмечалась положительная динамика клеточного состава

| Фармакологический эффект                                       | Критерии эффективности  |
|--|---|
| Противовоспалительный  | Гемограмма<br>Цитоморфология носовой слизи и индуцированной мокроты   |
| Противовирусный и антисептический                              | Вирусологическое исследование<br>Бактериологическое исследование слизи из носоглотки и индуцированной мокроты |
| Повышение активности неспецифических факторов защиты организма | Имунограмма, в т.ч. НСТ тест  |
| Муколитический эффект  | Исследование функции внешнего дыхания   |

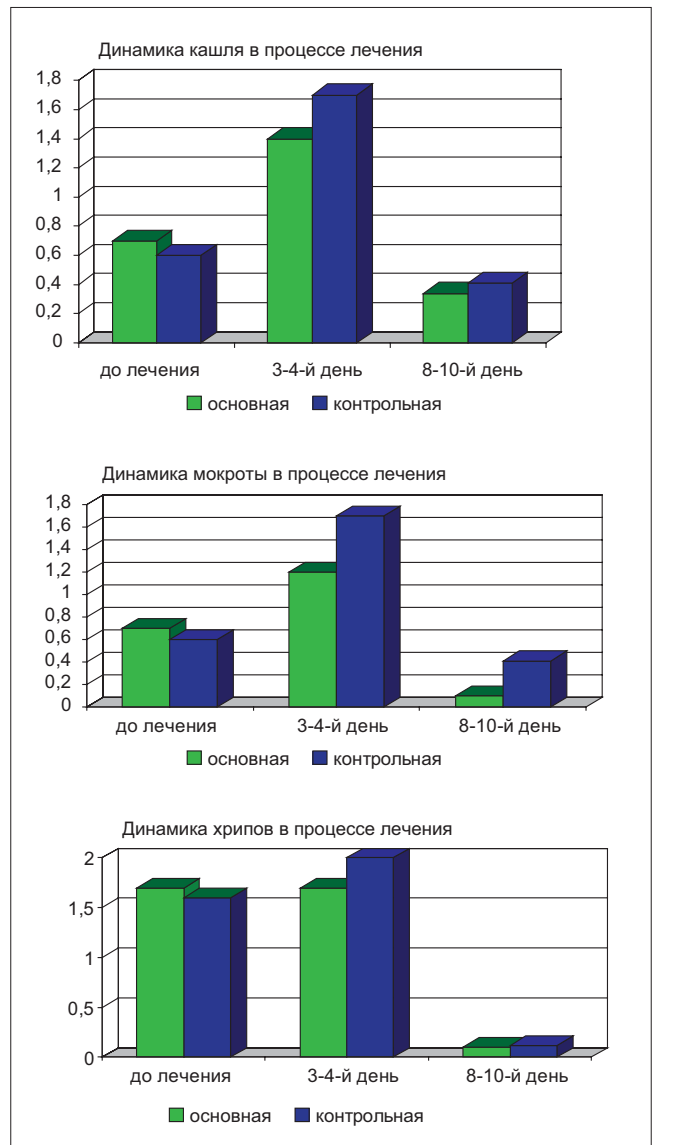


Рис. 10. Клиническая эффективность Имунорикса у детей с РБ на этапах реабилитации (в баллах)

| Клеточные элементы ИМ | Здоровые дети (n=30) | Основная (n=30) |               | Контрольная (n=20) |               |
|-----------------------|----------------------|-----------------|---------------|--------------------|---------------|
|                       |                      | до лечения      | после лечения | до лечения         | после лечения |
| Бронхиальный эпителий | 4,9±1,97             | 31,81±1,1*      | 5,82±1,1*     | 32,9±1,1*          | 3,25±1,3*     |
| Нейтрофилы            | 28,7±1,31            | 45,8±1,2*       | 22,4±1,5'     | 44,8±1,2*          | 36,9±1,4*     |
| Лимфоциты             | 3,77±0,27            | 8,3±0,2*        | 5,2±0,1*      | 8,2±0,2*           | 7,9±0,2*      |
| Эозинофилы            | 0,5±0,01             | 3,3±0,06*       | 0,8±0,04'     | 3,2±0,02*          | 2,9±0,02'     |
| Макрофаги             | 56,6±0,39            | 11,08±0,4*      | 54,6±0,4*     | 10,04±0,2*         | 26,4±0,2'     |

\* Различия в показателях со здоровыми детьми достоверно (p<0,05).  
' Различия в показателях до и после лечения достоверно (p<0,05).



Таблиця 3. Динаміка імунологічних показателів у дітей с РБ під впливом Імунорикса

| Показатели, % | Здоровые дети (n=20) | I группа (n=40) |               | II группа (n=40) |               |
|---------------|----------------------|-----------------|---------------|------------------|---------------|
|               |                      | до лечения      | после лечения | до лечения       | после лечения |
| CD3+          | 64,0±2,5             | 56,3±1,7'       | 64,8±1,8*     | 55,9±1,5'        | 55,8±3,0'     |
| CD4+          | 38,4±0,7             | 33,2±0,9'       | 37,4±0,8*     | 34,6±1,0         | 35,8±0,8'     |
| CD8+          | 18,3±0,9             | 19,1±1,5        | 19,4±1,2      | 17,8±0,8         | 17,6±1,3      |
| CD4+/CD8+     | 2,21±0,11            | 1,7±1,2'        | 2,07±0,1*     | 2,0±0,12'        | 2,0±0,1       |
| CD19+         | 4,3±0,8              | 7,7±0,8'        | 4,6±0,4*      | 7,5±0,8'         | 6,8±3,07'     |
| Ig G, г/л     | 10,9±0,3             | 13,2±0,5'       | 10,5±0,4*     | 12,9±0,8'        | 12,6±0,7'     |
| Ig M, г/л     | 2,1±0,2              | 1,7±0,1         | 2,2±0,2       | 1,8±0,2          | 1,5±0,3       |
| Ig A, г/л     | 2,1±0,3              | 1,2±0,1         | 2,3±0,2*      | 1,4±0,1          | 1,8±0,3       |

\* Различие между показателями в группах до и после лечения по сравнению со здоровыми детьми достоверно (p&lt;0,05).

' Различие между показателями в группах до и после лечения достоверно (p&lt;0,05).

Таблиця 4. Динаміка НСТ-теста і спектра ферментів вільно-радикального окислення у дітей с РБ під впливом Імунорикса

| Показатели  | Значение показателей в группах детей |                 |               |                    |               |
|-------------|--------------------------------------|-----------------|---------------|--------------------|---------------|
|             | Здоровые дети (n=30)                 | Основная (n=30) |               | Контрольная (n=20) |               |
|             |                                      | до лечения      | после лечения | до лечения         | после лечения |
| НСТ-тест, % | 27,6±3,4                             | 20,0±1,1*       | 27,8±1,02'    | 21,9±1,1*          | 22,2±1,3*     |
| СДГ, у.е.   | 9,5±0,23                             | 4,82±1,2        | 8,65±1,5'     | 5,88±1,2*          | 6,8±1,4*      |
| ГФДГ, у.е.  | 9,5±0,05                             | 6,06±0,2*       | 9,8±0,1*      | 6,04±0,2*          | 8,6±0,2*      |
| ЛДГ, у.е.   | 12,2±0,05                            | 16,6±0,06*      | 11,65±0,04'   | 15,8±0,02*         | 12,8±0,02*    |
| КФ лимф.    | 2,0±0,2                              | 5,28±0,2*       | 2,08±0,1'     | 5,24±0,06          | 3,1±0,15*     |
| КФ нейтр.   | 2,1±0,2                              | 5,16±0,4*       | 2,13±0,4'     | 5,14±0,02*         | 3,2±0,2*      |

\* Различие в показателях со здоровыми детьми достоверно (p&lt;0,05).

' Различие в показателях до и после лечения достоверно (p&lt;0,05).

индуцированной мокроты, что объясняется способностью препарата Имунорикс улучшать местный иммунитет (рис. 11).

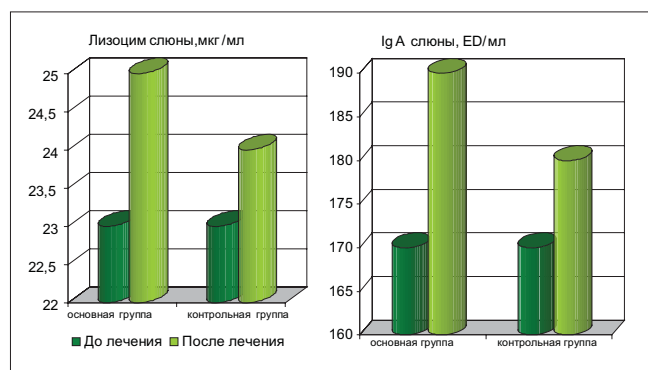


Рис. 11. Показатели местного иммунитета у обследованных детей

У 2/3 больных был уменьшен курс антибактериальной терапии, а у 5 – антибактериальная терапия вообще не назначалась.

Таким образом, Имунорикс способствует не только повышению эффективности проводимых лечебных мероприятий, но и предупреждает рецидивирующие инфекции, триггерного фактора респираторных инфекций, приводящих к возникновению рецидивирующего бронхита.

Исследованием установлена высокая терапевтическая эффективность препарата Имунорикс в комплексе лечебных мероприятий у детей с рецидивирующим бронхитом. Отмечена хорошая переносимость препарата и отсутствие побочных действий.

Терапевтический эффект Имунорикса у детей с рецидивирующим бронхитом обусловлен его иммуномодулирующими, противовоспалительными свойствами, улучшением системы защиты от инфекций слизистой оболочки нижних дыхательных путей, в частности с его влиянием:

– на клеточное и гуморальное звено иммунитета (увеличение количества CD3+, CD4+ клеток, нормализация CD19+ клеток и иммунорегуляторного индекса, нормализация уровней иммуноглобулинов основных классов);

– на показатели неспецифической резистентности (повышение уровней sIgA);

– на макрофагальные реакции слизистой дыхательных путей (по данным цитоморфологического исследования индуцированной мокроты).

Имунорикс может широко использоваться в комплексе терапевтических иммунореабилитационных мероприятий у детей с рецидивирующим бронхитом как в остром периоде заболевания, так в качестве профилактики развития острой респираторной инфекции.

В заключение профессор В.Ф. Лапшин отметил, что исследование продолжается, это было первое сообщение. В настоящее время препарат назначается детям, страдающим рецидивирующим бронхитом, в комплексе противорецидивных мероприятий как средство профилактики возникновения респираторных инфекций.

Имунорикс будет включен как препарат, имеющий высокую доказательную базу, в клинические рекомендации по комплексной терапии для профилактики респираторных заболеваний у детей.



С докладом «Современная иммунокоррекция при рецидивирующих формах заболеваний респираторного тракта» выступил главный внештатный иммунолог Запорожской области, заведующий кафедрой педиатрии и неонатологии Запорожской медицинской академии последипломного образования, доктор медицинских наук, профессор Леонид Сергеевич Овчаренко.

Докладчик подчеркнул, что лечение заболеваний респираторного тракта у детей является важным аспектом практической деятельности педиатров и врачей семейной медицины. Возникающие терапевтические проблемы в значительной мере связаны с особенностями детского организма в отношении локализации и элиминации инфекционного агента. Даже при достаточном наличии факторов врожденной резистентности последние не всегда способны полноценно компенсировать возрастную незрелость адаптивных защитных реакций.

Клиническим проявлением такой ситуации является формирование у детей рецидивного течения респираторной патологии.

Сложностью решения задач, связанных с иммунотерапией в данных ситуациях, является опасность нарушения физиологических процессов иммуно-эндокринного развития детей при врачебных иммуноактивных вмешательствах. Способность любого такого средства прямо или косвенно активировать один из участков развивающейся иммунной системы ребенка приводит к дисбалансу других звеньев иммунитета, формируя нежелательные иммунопатологические сдвиги.

В мире постоянно ведется поиск и разработка безопасных средств, способных приводить к восстановлению и поддержанию защитного потенциала ребенка.

Инновационным решением данной задачи послужило создание препарата Имунорикс (пидотимод) в форме раствора для перорального применения, который является синтетическим дипептидом с высоким уровнем биодоступности.

Цель исследования – установить иммуотропные характеристики и безопасность препарата Имунорикс в процессе 20-дневной иммунопрофилактики рецидивных форм бронхитов у детей.

Под наблюдением находилось 60 детей в возрасте от 3 до 6 лет.

Случайным образом сформированы две группы наблюдения (по 30 детей в каждой):

• 1-я группа – дети с рецидивными бронхитами, получающие иммунопрофилактику препаратом Имунорикс.

• 2-я группа – дети с рецидивными бронхитами, получающие иммунопрофилактику препаратом растительного происхождения.

В процессе 90-дневного наблюдения у детей, которые принимали Имунорикс, установлено уменьшение случаев ОРЗ и их осложнений по сравнению с детьми 2-й группы.

Клиническая эффективность препарата Имунорикс проявилась в виде достоверного снижения:

• общего количества острых заболеваний респираторного тракта;

• числа обострений хронических очагов инфекции (аденоидита, тонзиллита);

• частоты развития бактериальных осложнений ОРЗ (отита, синусита, пневмонии);

• необходимости применения антибактериальных средств.

В отношении изменений параметров функционирования адаптивного иммунитета следует отметить достоверное увеличение числа CD4, CD8 у детей, получавших Имунорикс.

Установлено повышение специфичности иммунного ответа при приеме препарата Имунорикс в виде достоверного повышения содержания концентрации секреторного sIgA слюны, а также сывороточных IgG и IgA, и, хотя оно было статистически недостоверным, данная тенденция носит позитивный характер. Важно, что при преимущественной Th-1 направленности иммунных реакций, индуцированных применением Имунорикса, не отмечалось угнетение синтеза сывороточных антител, кроме IgM. Снижение концентрации IgM характеризовало подавление активности воспалительного процесса у детей, получавших препарат Имунорикс. Выявленные эффекты характеризуют особенность иммуотропного характера действия препарата, так как параллельное увеличение количества цитотоксических киллеров CD8+ и иммуноглобулинов свидетельствует об усилении не только Т-хелперов 1 типа иммунитета, но и адаптивного гуморального звена на фоне увеличения абсолютного количества хелперных лимфоцитов CD4+. Увеличение концентрации ИФН-γ в сыворотке крови у детей, получавших Имунорикс, способствовало повышению стимулированного НСТ-теста, стимуляции фагоцитоза, нейтрофилов, естественных киллеров CD16+, клеточного иммунитета. Необходимо отметить, что повышение содержания ИФН-γ у детей 1-й группы не сопровождалось супрессией синтеза иммуноглобулинов. Возможно, это связано с тем, что в некоторых случаях ИФН-γ способен стимулировать продукцию субклассов IgG для повышения опсонизации (М.М. Khan, 2008). Уменьшение сывороточного содержания ФНО-α является доказательством ограничения провоспалительной настроенности иммунной системы детей с рецидивными формами бронхитов после применения Имунорикса. Так как физиологически ФНО-α подавляет синтез антител, то, вероятно, за счет снижения концентрации ФНО-α в сыворотке крови у детей, получавших Имунорикс, удалось добиться некоторого повышения уровня сывороточных IgG и IgA.

На протяжении 20-дневной терапии препаратом Имунорикс случаи нежелательных явлений и побочных реакций зарегистрированы не были. Аллергические реакции на прием препарата не наблюдались.

Таким образом, отметил профессор, клинико-лабораторное исследование эффективности иммунопрофилактики рецидивной респираторной патологии у детей показало, что использование препарата Имунорикс позволяет достоверно уменьшить частоту заболеваемости ОРЗ, обострения хронических очагов инфекции, а также предупреждать развитие тяжелых форм заболеваний, требующих применения антибактериальных средств.

Хорошая переносимость и безопасность Имунорикса на протяжении 20-дневного применения у пациентов в возрасте от 3 до 6 лет с рецидивными формами бронхитов, а также достоверная иммуотропная эффективность позволяют рекомендовать данный препарат в качестве средства профилактики частой заболеваемости острой респираторной патологией у детей.

Подготовила Елена Гуцало

