

Оценка эффективности иммунорегуляторного пептида в комплексной терапии детей с пневмониями

С.В. Шабалина, А.В. Тутельян

ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия

Evaluation of the efficacy of an immunoregulatory peptide in the combination therapy of children with pneumonia

S.V. Shabalina, A.V. Tutelian

Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service for Surveillance of Customer Rights Protection and Human Welfare, Moscow, Russia

Цель исследования — оценка эффективности иммунорегуляторного пептида в комплексной терапии пневмоний у детей. В исследование были включены дети с пневмонией (71 ребенок в возрасте от 1 года до 15 лет). Пациенты случайным образом (по дням недели) были разделены на две группы: 32 ребенка получали стандартную комплексную терапию, 39 детей в дополнение к стандартной терапии получали иммунорегуляторный пептид (действующее вещество аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин) в виде назального спрея в дозе 50 мкг. Эффективность препарата оценивалась по продолжительности и выраженности основных клинических симптомов заболевания, а также по уровню цитокинов и бактерицидного белка ВР1. Установлена эффективность применения иммунорегуляторного пептида у больных пневмонией детей, поскольку уменьшалась длительность и выраженность основных клинических симптомов заболевания, а также нормализовались иммунологические показатели.

Ключевые слова: дети, пневмония, иммунорегуляторный пептид, цитокины, бактерицидный белок ВР1, терапия.

Для цитирования: Шабалина С.В., Тутельян А.В. Оценка эффективности иммунорегуляторного пептида в комплексной терапии детей с пневмониями. Рос вестн перинатол и педиатр 2016; 61: 6: 109–112. DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–6–109–112

Objective: to evaluate the efficacy of an immunoregulatory peptide in the combination therapy of pneumonia in children. The investigation included 71 children aged 1 to 15 years with pneumonia. According to the days of the week, the patients were randomized into 2 groups: 1) 32 children received standard combination therapy; 2) 39 children took an immunoregulatory peptide (the active ingredient was arginyl-alpha-aspartyl-lysyl-valyl-tyrosyl-arginine) as a nasal spray at a dose of 50 µg in addition to the standard therapy. The efficacy of the agent was evaluated by the duration and severity of the major clinical symptoms of the disease and the levels of cytokines and bactericidal/permeability-increasing protein. The immunoregulatory peptide was ascertained to be effective in treating children with pneumonia since it decreased the duration and severity of the major clinical symptoms and normalized immunological parameters.

Key words: children, pneumonia, immunoregulatory peptide, cytokines, bactericidal/permeability-increasing protein, therapy.

For citation: Shabalina S.V., Tutelian A.V. Evaluation of the efficacy of an immunoregulatory peptide in the combination therapy of children with pneumonia. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2016; 61: 6: 109–112 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–6–109–112

В современной педиатрической практике пневмония остается одной из наиболее актуальных проблем медицины. Это связано с широкой распространенностью заболевания и сохраняющейся высокой летальностью среди больных детей всех возрастных групп [1–3].

В России заболеваемость детей в возрасте от 1 мес до 15 лет составляет 4–7 на 1000. Заболеваемость повышается в периоды эпидемий гриппа и других ОРВИ [4]. При пневмониях высок риск развития осложнений. По мнению экспертов ВОЗ, пневмония является наиболее частой причиной смерти детей

в мире: так, в структуре смертности детей до 5 лет она составляет 17,5%, ежегодно унося жизни примерно 1,1 млн детей этой возрастной группы [5].

Ведущую роль в развитии воспалительного процесса при пневмониях играет не только степень вирулентности возбудителя, но и состояние защитных механизмов дыхательных путей, изменения локального и системного иммунитета и иммунопатологических реакций организма в целом [6]. В связи с неуклонно повышающимся уровнем инфекционной заболеваемости рекомендуется усилить внимание врачей к особенностям реакций иммунной системы больного ребенка и возможности коррекции ее отдельных звеньев с помощью современных иммуностропных препаратов [7, 8]. Среди всего многообразия биологически активных соединений с доказанной иммунорегуляторной активностью определенным интерес для практического применения в педиатрической практике представляет синтетический иммунорегуляторный гексапептид (аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин) [9].

© Коллектив авторов, 2016

Адрес для корреспонденции: Тутельян Алексей Викторович — д.м.н., проф., зав. лабораторией инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи Центрального НИИ эпидемиологии

Шабалина Светлана Васильевна — д.м.н., проф., вед. научн. сотр. лаборатории инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи Центрального НИИ эпидемиологии

111123 Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а

Иммунорегуляторный гексапептид синтезирован на основе естественного пептидного гормона вилочковой железы — тимопоэтина и содержит в качестве активной фармакологической субстанции гидрофильный гексапептид. Иммунорегуляторный гексапептид является эффективным иммунорегулятором, успешно применяемым при различных патологических состояниях [10–12].

Целью работы являлась оценка эффективности иммунорегуляторного пептида в виде назального спрея в комплексной терапии детей с пневмонией.

Характеристика детей и методы исследования

Обследован 71 больной ребенок с пневмонией в возрасте от 2 до 15 лет. Дети наблюдались в отделениях для респираторных инфекций и патологии ЛОР-органов Детской клинической больницы № 9 имени Г.Н. Сперанского г. Москвы.

Лабораторные исследования выполнялись в лаборатории инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора. Все исследования проводились в строгом соответствии с требованиями биомедицинской этики на основании разрешения локального этического комитета, предусматривающего информированные согласия родителей пациентов на проведение исследований.

Критериями включения пациентов в исследование были: возраст от 2 до 15 лет, рентгенологически подтвержденный диагноз внебольничной пневмонии, отсутствие тяжелой сопутствующей патологии.

У 62 (87,3%) пациентов диагностирована среднетяжелая форма пневмонии, у 9 (12,7%) — тяжелая форма. При анализе выборки было отмечено, что более чем у половины пациентов — у 40 (56,3%) были выявлены неблагоприятные факторы: хронические заболевания, частые эпизоды острых респираторных заболеваний, прием антибактериальных препаратов в течение 3 мес, предшествующих заболеванию. Учитывая данные признаки, нами были выделены две группы пациентов: 31 (43,7%) пациент без отягощенного фона и 40 (56,3%) детей, имевших неблагоприятный фон развития болезни. Группы были сопоставимы по полу и возрасту.

Кроме того, все больные при поступлении случайным образом были разделены на две группы: 32 (45,1%) ребенка получали стандартную комплексную этиотропную, патогенетическую и симптоматическую терапию; 39 (54,9%) детей в дополнение к стандартной терапии получали иммунорегуляторный пептид в виде назального спрея в дозе 50 мкг, по одному впрыскиванию в каждую ноздрю, два раза в сутки от 5 до 10 дней. Средняя продолжительность применения иммунофана составила $7,6 \pm 2$ дня. Пациенты указанных групп были сопоставимы по возрасту, полу, активности клинических проявлений, характеру базовой терапии.

Комплексное клинко-иммунологическое обследование проводилось дважды — при поступлении больных в стационар и через 7–14 дней после начала лечения. Эффективность проводимой терапии оценивалась по продолжительности и выраженности основных клинических симптомов, а также по уровню цитокинов и бактерицидного белка (ВРІ). Известно, что уровень цитокинов, регулирующих функциональную активность различных типов клеток иммунной системы, может служить дополнительным критерием для оценки не только активности и тяжести патологического процесса, но и эффективности лечения [13–15]. К другим факторам, способным дать информацию о тяжести инфекционного процесса, относят бактерицидный протеин — ВРІ, принимающий участие в защите респираторного тракта от бактерий и вирусов при острых и хронических заболеваниях легких [16–19]. Уровень цитокинов и бактерицидного белка ВРІ определяли в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа.

Результаты и обсуждение

Наблюдения больных в динамике показали, что у пациентов, получавших, наряду с комплексной терапией, иммунорегуляторный пептид, длительность основных клинических проявлений заболевания (лихорадка, интоксикация, кашель) была меньше, по сравнению с пациентами, получавшими только стандартную терапию (табл. 1).

При анализе динамики уровня цитокинов у наблюдавшихся детей было отмечено, что на фоне включения в стандартную терапию иммунорегуляторного пептида выявлялась тенденция к снижению показателей интерферона-гамма (INF- γ), менее выраженному росту уровня интерлейкина-6 (IL-6), а также к снижению уровня интерлейкина-10 (IL-10) в период реконвалесценции (табл. 2). Полученные данные свидетельствуют о том, что включение в комплексную терапию детей с пневмониями иммунорегуляторного пептида способствует более быстрому восстановлению нормального уровня цитокинов в крови, что, в свою очередь, может говорить о способности иммунофана влиять на регуляцию иммунного ответа.

Для оценки уровня противовоспалительного белка ВРІ у детей, больных пневмонией, была определена его концентрация в сыворотке крови в острый период и в период реконвалесценции. Анализ уровня бактерицидного белка ВРІ в зависимости от проводимой терапии выявил тенденцию к повышению его концентрации, особенно в период реконвалесценции. В группе пациентов, получавших в дополнение к комплексной терапии иммунорегуляторный пептид, рост бактерицидного белка ВРІ был достоверно выше, чем в группе пациентов со стандартной терапией ($p < 0,05$), что свидетельствует о способности иммунорегуляторного пептида влиять на противовоспалительный ответ у детей, больных пневмонией.

Таблица 1. Длительность (в днях) клинических симптомов у больных в зависимости от вида терапии

Симптом	Пациенты без отягощенного фона (n=31)		Пациенты с отягощенным фоном (n=40)	
	стандартная терапия (n=16) *	с включением иммунорегуляторного пептида (n=15) #	стандартная терапия (n=16) °	с включением иммунорегуляторного пептида (n=24) ^
Лихорадка	2,7±0,3 ^{о^} (n=16)	2,2±0,2 ^{о^} (n=15)	3,2±0,2* ^{#^} (n=16)	1,8±0,2* ^о (n=24)
Интоксикация	2,9±0,1 ^{о^} (n=12)	2,3±0,2 ^о (n=13)	3,5±0,2* ^{#^} (n=12)	2,1±0,2* ^о (n=20)
Кашель	6,4±0,7 [^] (n=15)	5,8±0,6 (n=14)	6,3±0,8 (n=16)	4,7±0,5* (n=20)

Примечание. Достоверность различий $p < 0,05$ по сравнению: * с группой детей без отягощенного анамнеза на фоне стандартной терапии; # – с группой детей без отягощенного фона с включением иммунорегуляторного пептида; ° – с группой детей с отягощенным фоном на фоне стандартной терапии; ^ – с группой детей с отягощенным фоном с включением иммунорегуляторного пептида.

Таблица 2. Уровень цитокинов у детей, больных пневмонией, в зависимости от терапии (M±m)

Цитокин	Стандартная терапия (n=32)		С включением иммунорегуляторного пептида (n=39)	
	острый период	период реконвалесценции	острый период	период реконвалесценции
IL-6, пг/мл	31,5±9,0	34,6±10,5	31,1±6,3	32,5±6,5
INF-γ, Ед/мл	217,4±25,0	239,2±23,2	479,7±54,8*	292,3±36,2
IL-10, пг/мл	8,3±2,5	9,6±2,7	12,0±1,9	10,8±2,2

Примечание. * $p < 0,05$ по сравнению с пациентами, получавшими стандартную терапию.

Проведенные исследования показали, что у больных пневмонией детей, получавших в дополнение к стандартной терапии иммунорегуляторный пептид в виде назального спрея, выявлено достоверное уменьшение длительности и степени выраженности основных клинических симптомов, а также положительная тенденция к нормализации

некоторых иммунологических показателей, что может свидетельствовать о целесообразности применения иммуностропных препаратов, в частности иммунорегуляторного пептида (аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин), в комплексной терапии детей, больных пневмонией.

Конфликт интересов не представлен.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Таточенко В.К. Болезни органов дыхания у детей. Москва: ПедиатрЪ, 2012; 497. (Tatochenko V.K. Diseases of the respiratory system in children. Moscow: PEDIATR, 2012; 497. (in Russ.))
2. Баранов А.А., Багненко С.Ф., Намазова-Баранова Л.С. Федеральные клинические рекомендации по оказанию скорой медицинской помощи при внебольничной пневмонии у детей. 2015; 12. (Baranov A.A., Vagnenko S.F., Namazova-Baranova L.S. Federal clinical recommendations on the provision of emergency medical services in community-acquired pneumonia in children. 2015; 12. (in Russ.))
3. Чучалин А.Г., Геппе Н.А., Розина Н.Н. и др. Научно-практическая программа Российского респираторного общества: внебольничная пневмония у детей: распространенность, диагностика, лечение и профилактика. Москва 2012; 63. (Chuchalin A.G., Geppe N.A., Rozinova N.N. et al. Scientific-practical program of the Russian respiratory society: community-acquired pneumonia in children: prevalence, diagnosis, treatment and prevention. Moscow 2012; 63. (in Russ.))
4. Мизерницкий Л.Ю., Царегородцев А.Д. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. Сборник. Выпуск 9, Москва 2009; 200. (Mizernickij L.Yu., Tsaregorodcev A.D. Pulmonology of childhood: problems and solutions. Moscow 2009; 200. (in Russ.))
5. Пневмония. Информационный бюллетень № 331 Ноябрь 2015 г.
6. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/ru/> (Pneumonia. Newsletter № 331 November 2015. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/ru/>)
7. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Архипов В.В. и др. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания. Руководство для практикующих врачей. Москва: Литера 2004; 873. (Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Arhipov V.V. et al. Rational pharmacotherapy of respiratory diseases. A guide for practitioners. Moscow: Litera 2004; 873. (in Russ.))
8. Синопальников А.И., Козлов Р.С. Внебольничные инфекции дыхательных путей. Москва 2007; 352. (Sinopal'nikov A.I., Kozlov R.S. Community-acquired respiratory tract infections. Moscow 2007; 352. (in Russ.))
9. Заплатников А.Л., Гирина А.А., Бурцева Е.И. Иммунопрофилактика гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций в достижении контроля над течением бронхиальной астмы. Педиатрия 2013; 51–56. (Za-

- platnikov A.L., Girina A.A., Burceva E.I. Immunoprophylaxis of influenza and other acute respiratory viral infections in the achievement of control over bronchial asthma. *Pediatrja* 2013; 51–56. (in Russ.)
10. Лебедев В.В., Шелепова Т.М., Степанов О.Г. и др. Имунофан-регулярный пептид в терапии инфекционных и неинфекционных болезней Москва 2008; 120. (Lebedev V.V., Scheleпова Т.М., Stepanov O.G. et al. Immunofan in therapy of infectious and non-infectious diseases. Moscow 2008; 120. (in Russ.))
 11. Караулов А.В. Клинико-иммунологическая эффективность применения имунофана при оппортунистических инфекциях. Москва: ООО НПП Бионокс 2010; 19–22. (Karaulov A.V. Clinical and immunological efficacy of immunofana of opportunistic infections. Moscow: ООО NPP Bionoks 2010; 19–22. (in Russ.))
 12. Степанов О.Г., Данилин А.В., Лебедев В.В. Гормоны иммунитета и регуляторные пептиды в патогенезе и терапии иммунных расстройств. Москва 2002; 1: 53–59. (Stepanov O.G., Danilin A.V., Lebedev V.V. Immunity hormones and regulatory peptides in the pathogenesis and therapy of immune disorders. Moscow 2002; 1: 53–59. (in Russ.))
 13. Кубанова А.А., Спектор А.Г. Клиническая эффективность применения имунофана у больных псориазом. Москва: ООО НПП Бионокс 2010; 42. (Kubanova A.A., Spektor A.G. Clinical efficacy of immunofana in patients with psoriasis. Moscow: ООО NPP Bionoks 2010; 42. (in Russ.))
 14. Железнякова Г.Ф. Роль цитокинов в патогенезе и диагностике инфекционных заболеваний. *Инфекционные болезни* 2008; 6: 3: 70–76. (Geleznjakova G.F. The role of cytokines in pathogenesis and diagnosis of infectious diseases. *Infekcionnye bolezni* 2008; 6: 3: 70–76. (in Russ.))
 15. Железнякова Г.Ф. Цитокины как предикторы течения и исхода инфекций. *Цитокины и воспаление* 2009; 8: 1: 10–17. (Geleznjakova G.F. Cytokines as predictors of course and outcome of infections. *Citokiny i vospalenie* 2009; 8: 1: 10–17. (in Russ.))
 16. Michelow J, Katz K., Mc Cracken G. et al. Systemic cytokine profile in children with community-acquired pneumonia. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42: 7: 640–645.
 17. Canny G., Levy O., Furuta G. et al. Lipid mediator-induced expression of bactericidal permeability-increasing protein (BPI) in human mucosal epithelia. *Proc Nat Acad Sci USA* 2002; 99: 6: 3902–3907.
 18. Di Y.P., Harper R., Zhao Y. et al. Molecular cloning and characterization of spurt, a human novel gene that is retinoic acid-inducible and encodes a secretory protein specific in upper respiratory tracts. *Biol Chem* 2003; 278: 1165–1173.
 19. Elson G., Dunn-Siegrist I., Daubeuf B., Pugin J. Contribution of Toll-like receptors to the innate immune response to Gram-negative and Gram-positive bacteria. *Blood* 2007; 109: 1574–1583.
 20. Заплатников А.Л., Гирина А.А., Коровина Н.А. и др. Часто болеющие дети: причины недостаточной эффективности оздоровления и резервы иммунопрофилактики. *Российский медицинский журнал* 2015; 3: 178. (Zaplatnikov A.L., Girina A.A., Korovina N.A. et al. Sickly children: the reasons of insufficient efficiency improvement and reserves of immunization. *Rossiiskij medicinskij zhurnal* 2015; 3: 178. (in Russ.))

Поступила 10.10.16
Received on 2016.10.10